

Ось «кишечник – мозг» и рассеянный склероз (обзор)



Омарова М.А.^{1,2}, Бойко А.Н.^{1,2}

¹Кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва;

²ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, Москва

¹Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; ²Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 10

За последнее десятилетие сообщается о росте заболеваемости рассеянным склерозом (РС), и это может быть связано с факторами окружающей среды. Целью этой обзорной статьи является обобщение текущих достижений, направленных на изучение оси «кишечник – мозг», которая обеспечивает связь между центральной нервной системой и микробиомом кишечника. Также резюмируются клинические данные, полученные в результате многих исследований, в которых оценивалось влияние терапии, изменяющей течение заболевания, на микробиом кишечника у пациентов с РС.

Ключевые слова: микробиом кишечника; ось «кишечник – мозг»; метагеномика; рассеянный склероз; терапия; изменяющая течение рассеянного склероза.

Контакты: Мадина Алиевна Омарова; omarova.neurology@mail.ru

Для ссылки: Омарова МА, Бойко АН. Ось «кишечник – мозг» и рассеянный склероз (обзор). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2023;15(6):122–127. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-6-122-127

«Gut-brain» axis and multiple sclerosis

Omarova M.A.^{1,2}, Boyko A.N.^{1,2}

¹Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow; ²Federal Center for Brain and Neurotechnologies, Federal Medical and Biological Agency of Russia, Moscow

¹1, Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia; ²1, Ostrovityanova St., Build. 10, Moscow 117997, Russia

An increase in the incidence of multiple sclerosis (MS) has been reported over the last decade, possibly due to environmental factors. The purpose of this review article is to summarize current advances in the understanding of the gut-brain axis, which mediates the link between the central nervous system and the gut microbiome. It also summarizes the clinical findings from numerous studies investigating the effects of disease-modifying therapies on the gut microbiome in patients with MS.

Keywords: gut microbiome; gut-brain axis; metagenomics; multiple sclerosis; therapy; disease modifying therapy for multiple sclerosis.

Contact: Madina Alievna Omarova; omarova.neurology@mail.ru

For reference: Omarova MA, Boyko AN. «Gut-brain» axis and multiple sclerosis. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2023;15(6):122–127. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-6-122-127

За последние несколько десятилетий распространенность рассеянного склероза (РС) увеличилась [1, 2]. Число пациентов, страдающих РС, может расти из-за увеличения продолжительности их жизни и продолжительности заболевания, из-за лучшей диагностики и лучшего лечения, что приводит к «накоплению» пациентов в популяции. Лучшая диагностика связана с универсальным применением клинических и МРТ-критериев с их постоянной переоценкой для достижения оптимальной чувствительности и специфичности [3, 4]. Идет разработка новых методов лечения и препаратов, изменяющих течение РС (ПИТРС), которые эффективны для контроля активности и замедления прогрессирования заболевания [5, 6]. Совместные усилия медицинских сообществ во всем мире, направленные на разработку и применение универсальных регистров и баз данных пациентов, привели к улучшению выявления заболевания на ранних стадиях, что также способствовало увеличению по-

казателей распространенности РС [7]. Также за последние несколько десятилетий в некоторых этнических группах произошел реальный рост заболеваемости РС [1, 8, 9]. Согласно гигиенической гипотезе, развитие цивилизации и технический прогресс в недавнем прошлом привели к улучшению гигиенического уровня общих условий жизни для некоторых этнических групп населения, и это улучшение может быть связано с увеличением частоты РС. Другой вероятный сценарий заключается в том, что относительная значимость фактора окружающей среды в патогенезе РС в XXI в. возросла.

Целью данного обзора является обобщение последних достижений в области анализа кишечной микробиоты, факторов окружающей среды с хорошо описанным влиянием на аутоиммунитет, а также проведение оценки полученных данных в отношении роли кишечной микробиоты в патогенезе РС.

Факторы окружающей среды при аутоиммунных заболеваниях

Для развития аутоиммунных реакций необходимо сложное взаимодействие между генетическими факторами и факторами окружающей среды. При РС определенным вклад в предрасположенность вносят генетические факторы, особенно специфические полиморфизмы главного комплекса гистосовместимости (major histocompatibility complex, МНС), а именно — системы человеческого лейкоцитарного антигена (human leukocyte antigens, HLA) [10]. Однако даже с учетом кумулятивного эффекта этих полиморфизмов доля самого генетического фактора в суммарном риске развития РС составляет не более 30% [10]. Факторы окружающей среды уже давно вовлечены в патогенез РС и включают условия образа жизни (курение, уровень физической активности, диета: западная, восточная или средиземноморская) и/или конкретные параметры питания, такие как потребление витамина D и соли [11, 12]. Условия питания и образа жизни могут оказывать выраженное влияние на желудочно-кишечный тракт (ЖКТ). Это орган, который, по-видимому, играет значительную роль в регуляции нескольких реакций сигнальных систем человеческого организма: эндокринной, иммунной и центральной нервной системы (ЦНС) [13, 14].

Генетический фактор сам по себе является базовым фактором, определяющим предрасположенность к РС. Тем не менее его реализация зависит от воздействия нескольких факторов окружающей среды. Каждый фактор действует в течение индивидуального периода времени и, возможно, влияет на конкретный этап патогенеза заболевания, а именно — на начало и/или течение заболевания [15]. Факторы окружающей среды оказывают биологическое воздействие, которое может накапливаться в течение периода времени, когда данный фактор присутствует, или они могут действовать как триггеры, вызывающие начало заболевания. Внешние факторы могут оказывать и эпигенетическое влияние: 1) воздействовать до начала заболевания, способствуя тем самым реализации предрасположенности; 2) действовать при начале заболевания (триггер); 3) присутствовать во время течения заболевания, влияя на риск развития и особенности течения РС [16]. Особое внимание уделяется следующим внешним факторам: 1) западная диета; 2) условия образа жизни, такие как курение, отсутствие физических упражнений и т. д.; 3) специфические вирусные инфекции, такие как вирус Эпштейна–Барр; 4) широкое использование антибиотиков; 5) высокий санитарный уровень как фактор, способствующий провоспалительным реакциям. Некоторые из этих факторов присутствуют на раннем этапе жизни (в возрасте до 15 лет) [17].

Кишечная микробиота и роль кишечного дисбиоза

ЖКТ человека колонизирован более чем 1000 различных популяций микроорганизмов. Микробиота кишечника в настоящее время рассматривается как отдельный орган в организме человека, массой около 2 кг, несущий информацию, по крайней мере в 100 раз превышающую количество человеческих генов [18]. Микробиота кишечника: 1) способствует поддержанию моторики и проницаемости кишечника; 2) предотвращает колонизацию

патогенами; 3) опосредует метаболизм питательных веществ; 4) участвует в выработке витаминов (таких как комплекс витаминов В, витамин К) и фолатов; 5) стимулирует функции эпителия кишечника, такие как всасывание и секреция [18]. Недавно было показано, что микробиота кишечника формирует иммунные реакции врожденного и приобретенного иммунитета как локально (на уровне слизистой оболочки ЖКТ), так и системно [19]. По данным, полученным из двух крупных метагеномных баз данных (MetaHIT — Метагеномика кишечного тракта человека; Human Microbiome Project), было выделено 2172 вида микробиома у людей, которые были классифицированы в 12 различных типов, при этом 93,5% из них принадлежат к *Proteobacteria*, *Firmicutes*, *Actinobacteria* и *Bacteroidetes* [20]. Сообщается, что крупные фракции типов *Firmicutes* и *Bacteroidetes* включают роды *Prevotella*, *Bacteroides* и *Ruminococcus*, за которыми по размеру следуют *Actinobacteria* [20]. Более того, относительный состав микробиоты кишечника, по-видимому, не является постоянным в разных отделах ЖКТ. Существует некоторая степень регионарной специфичности в отношении конкретных микробов, колонизирующих каждую часть кишечника [21]. Разнообразие микробиоты в ЖКТ приводит к разным уровням метаболитов, которые секретируются в результате воздействия различной микробиоты, опосредующей всасывание и метаболизм питательных веществ: в желудке и двенадцатиперстной кишке — витамин А и лиганды арилуглеводородных рецепторов, в толстой кишке — производство более высоких короткоцепочечных жирных кислот [22]. Неравновесие относительного состава кишечной микробиоты недавно было признано фактором риска аутоиммунных заболеваний. Кишечная микробиота формирует иммунные реакции и влияет на нервную и эндокринную системы, что имеет значение для системного и органоспецифического аутоиммунитета [19].

Микробиота кишечника при РС и иммунорегуляция в рамках оси «кишечник — мозг»

Энтеральная нервная система уже давно признана «вторым мозгом». Ось «кишечник — мозг» признана двунаправленной системой; эта коммуникация опосредуется нейрональными связями, нейроэндокринными сигналами, общими гуморальными сигналами и иммунной передачей сигналов (посредством цитокинов) [23]. ЦНС регулирует функцию ЖКТ, способствуя перистальтике кишечника через плотную систему иннервации [22]. И наоборот, структуры, находящиеся в непосредственной близости от микробиоты, такие как эпителиальные клетки кишечника и иммунные клетки лимфатической ткани, связанной с кишечником, а также энтеральная нервная система, опосредуют передачу сигнальных путей из кишечника в ЦНС. В этом отношении микробиота кишечника может оказывать модулирующее влияние на хозяина несколькими путями, которые берут начало в нейроэндокринной, нервной и иммунной системах [23, 24].

Распознавание бактериальных структур предотвращает транслокацию микробов в глубокие слои просвета кишечника [25]. При двунаправленной коммуникации между микробами и хозяином очевидно, что хозяин также может регулировать микробную колонизацию путем раннего за-

действия сенсорных и защитных механизмов [26]. Локальная продукция иммуноглобулина А (IgA) В-клетками также рассматривается как фактор, регулирующий состав и плотность микрофлоры кишечника [27, 28].

Кишечная микробиота и врожденный иммунитет

Микробиота необходима для запуска иммунной системы ЖКТ для вызова специфических иммунных ответов: это касается врожденной иммунной системы, нескольких подмножеств клеток, которые участвуют в презентации антигена, реагируют на микробные стимулы, усиливая выработку цитокинов и хемокинов [29]. Экспрессируя различные хемокиновые рецепторы, клетки лимфоидных фолликулов кишечника демонстрируют способность к миграции в отдаленные ткани [29]. Дендритные клетки и макрофаги являются классическими антигенпрезентирующими клетками и играют ключевую роль в защите хозяина первой линии и модуляции приобретенного иммунитета [30].

Кишечная микробиота и приобретенный иммунитет

Клетки Т-хелперы 17 (Th17) преобладают в кишечнике и важны для защиты ЖКТ хозяина, поскольку они секретируют цитокины, которые участвуют в регуляции воспаления — интерлейкин 17А (ИЛ17А), ИЛ17F и ИЛ22. Специфические микробы способны вызывать дифференциальный фенотип Т-эффектора (например, Th17 и Т-регуляторные клетки — T_{reg}) в кишечнике и лимфатических узлах мышей, которые проявляют предрасположенность к аутоиммунитету [31, 32]. У стерильных мышей, получавших антибиотики, количество Th17 снижается вместе с ослаблением провоспалительных реакций [33]. Репопуляция Th17 в периферической крови спасает фенотип аутоиммунного заболевания [34, 35]. Численность T_{reg} в ЖКТ в два-три раза выше, чем в других тканях. У мышей с нарушенной микробиотой кишечника реколонизация кишечными микробами способствует активации и увеличению количества T_{reg} [32, 36, 37].

Роль микробных метаболитов

Помимо структурных компонентов микробов, которые могут служить антигенами, формирующими иммунные реакции, другие метаболиты микробов также обладают способностью индуцировать про- или противовоспалительные реакции. Метаболиты микробного происхождения присутствуют в кишечнике, часто как побочный продукт распада питательных веществ, оказывая противовоспалительное действие [38]. Метаболиты триптофана, очевидно, формируют фенотип субпопуляций Т-клеток, способствуя выработке либо провоспалительных цитокинов Th1, таких как интерферон γ и ИЛ2, либо противовоспалительных цитокинов Th2, таких как ИЛ4 и ИЛ10 [38], а также способствовать продукции провоспалительного фенотипа Th17 [38].

Роль кишечного барьера

Клинические и экспериментальные данные о роли кишечного барьера и его структурной и функциональной целостности прояснили аспекты взаимодействия между кишечными микробами и хозяином. Нарушение целостности кишечного барьера подвергает клетки местной и, что более

важно, системной иммунной системы воздействию раздражителей микробного происхождения, потенциально способных вызывать аутоиммунные реакции. Дисбиоз кишечника, по-видимому, опосредует барьерную дисфункцию, а также процесс бактериальной транслокации и «перекрестного иммунитета» [39]. Эти изменения приводят к увеличению количества лимфоцитов в собственной пластинке кишечника, иммунологическом слое кишечного барьера, и тем самым способствуют предрасположенности хозяина к местным и системным аутоиммунным реакциям. В случае РС такие изменения кишечного барьера связаны с наличием повышенного уровня липополисахаридов и опосредованной ими передачи сигналов в собственной пластинке слизистой оболочки, что приводит к хроническому воспалению низкой степени тяжести и эндотоксемии [39]. В ЦНС микроглия и астроциты реагируют на провоспалительные стимулы и приобретают активированные фенотипы, тем самым дополнительно способствуя провоспалительной среде ЦНС [39].

Механизмы иммунной модуляции кишечной микробиотой — экспериментальные данные

Экспериментальные данные показали, что наличие кишечной микробиоты необходимо для развития аутоиммунных реакций ЦНС. В модели спонтанного заболевания на трансгенной мышинной модели, специфичной для миелин-олигодендроцитарного гликопротеин-специфического рецептора Т-клеток (myelin oligodendrocyte glycoprotein-specific T cell receptor, MOG-TCR), экспериментальный аутоиммунный энцефаломиелит (ЭАЭ) не возникает в стерильных условиях (GF), тогда как у мышей, переведенных из условий GF в обычную среду, ЭАЭ развивается через несколько недель после перевода [40]. Интересно, что у трансгенных мышей MOG-TCR с генетическим фоном, устойчивым к аутоиммунитету, а именно — мышей B10.S, спонтанный ЭАЭ не возникает даже в обычных условиях [34]. У этих мышей наблюдалась преимущественная секвестрация провоспалительных Th17 в кишечнике. Было обнаружено, что введение анти- $\alpha 4\beta 7$ -моноклонального антитела, которое блокирует кишечный интегрин, способно вызвать выработку в периферической крови Th17 и предотвратить развитие заболевания [34]. Таким образом, кишечник представляется органом, способным контролировать системные аутоиммунные реакции, влияющие на аутоиммунные процессы в ЦНС [41]. Таким же образом модуляция микробиоты кишечника, достигаемая введением антибиотиков, снижает тяжесть ЭАЭ. В экспериментальных условиях специфические иммунные реакции были связаны с отдельными бактериями, например в случае с *Clostridia* и *Bacteroides fragilis*, полученными из человеческих фекалий, которые потенциально способны индуцировать регуляторные клетки Foxp3+ Т, тем самым уменьшая проявления ЭАЭ [42, 43]. У мышей GF, которым проведена трансплантация фекалий пациентов с РС, развивается тяжелый ЭАЭ в сочетании с изменениями в периферическом иммунном профиле [44]. Но введение лактобактерий защищает от ЭАЭ путем индукции ИЛ4, ИЛ10, трансформирующего фактора роста $\beta 1$ и ИЛ27 [45, 46], опосредуя увеличение количества ИЛ10+ и Foxp3+ T_{reg} [47–49].

Однако результаты, часто наблюдаемые при ЭАЭ, не могут быть применены при заболевании человека из-за различий, которые демонстрирует мышинная модель [50]. У трансгенных TCR мышей, у которых наблюдается спонтанный ЭАЭ, более 90% циркулирующих Т-клеток несут трансгенные аутореактивные TCR [51, 52]. Показано, что эти механизмы возникают в результате взаимодействия между микробиотой кишечника и хозяином и демонстрируют потенциал индуцирования аутоиммунных реакций, связанных с ЦНС [51, 52].

Механизмы иммунной модуляции кишечной микробиотой – клинические данные

За последние пять лет несколько клинических исследований предоставили доказательства того, что при РС микробиом кишечника изменяется. Первоначальные исследования связали РС с изменениями относительной численности клостридий в контексте дисбактериоза кишечника, но их этиологическая роль остается спорной как для взрослых [53, 54], так и для детской популяции [55, 56]. Полученные доказательства уменьшения разнообразия микробиома

кишечника пациентов с РС по сравнению с контрольной группой. Это снижение было максимально при активном РС (обострении) [57–60]. Дальнейшие исследования подтвердили связь активности РС с изменениями относительной численности микробов в кишечнике, при этом, по нашим данным, *Firmicutes* и *Bacteroidetes* демонстрируют более высокую относительную численность в период обострения [61].

В систематическом обзоре [62] исследований «случай-контроль» при РС в отношении состава кишечной микробиоты был сделан вывод, что имеется ряд закономерных изменений в отношении таксономической относительной численности состава микробиоты кишечника. Большинство рассмотренных исследований относились к ремиттирующему типу РС. Наше исследование изучало дифференциальный профиль микробиоты кишечника у пациентов с первично-прогрессирующим РС, причем отличия от контроля в отношении частоты отдельных составляющих микробиома при первично-прогрессирующем РС были более значимы, чем при ремиттирующем РС [63]. Дальнейшее изучение оси «кишечник – мозг» позволит предложить новые направления в лечении РС [64].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017 Sep 16;390(10100):1211–59. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32154-2. Erratum in: *Lancet*. 2017 Oct 28;390(10106):e38.
- Grytten N, Torkildsen O, Myhr KM. Time trends in the incidence and prevalence of multiple sclerosis in Norway during eight decades. *Acta Neurol Scand*. 2015;132(199):29–36. doi: 10.1111/ane.12428
- Filippi M, Rocca MA, Ciccarelli O, et al; MAGNIMS Study Group. MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines. *Lancet Neurol*. 2016 Mar;15(3):292–303. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00393-2. Epub 2016 Jan 26.
- Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018 Feb;17(2):162–73. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30470-2. Epub 2017 Dec 21.
- Tintore M, Vidal-Jordana A, Sastre-Garriga J. Treatment of multiple sclerosis – success from bench to bedside. *Nat Rev Neurol*. 2019 Jan;15(1):53–8. doi: 10.1038/s41582-018-0082-z
- Henze T, Rieckmann P, Toyka KV; Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group of the German Multiple Sclerosis Society. Symptomatic treatment of multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG) of the German Multiple Sclerosis Society. *Eur Neurol*. 2006;56(2):78–105. doi: 10.1159/000095699. Epub 2006 Sep 8.
- Glaser A, Stahmann A, Meissner T, et al. Multiple sclerosis registries in Europe – An updated mapping survey. *Mult Scler Relat Disord*. 2019 Jan;27:171–8. doi: 10.1016/j.msard.2018.09.032. Epub 2018 Oct 4.
- McKay KA, Hillert J, Manouchehrinia A. Long-term disability progression of pediatric-onset multiple sclerosis. *Neurology*. 2019 Jun 11;92(24):e2764–e2773. doi: 10.1212/WNL.0000000000007647. Epub 2019 May 15.
- Guillemin F, Baumann C, Epstein J, et al; LORSEP Group. Older Age at Multiple Sclerosis Onset Is an Independent Factor of Poor Prognosis: A Population-Based Cohort Study. *Neuroepidemiology*. 2017;48(3–4):179–87. doi: 10.1159/000479516. Epub 2017 Aug 10.
- Patsopoulos NA. Genetics of Multiple Sclerosis: An Overview and New Directions. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2018 Jul 2;8(7):a028951. doi: 10.1101/cshperspect.a028951
- Belbasis L, Bellou F, Evangelou E, et al. Environmental risk factors and multiple sclerosis: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Lancet Neurol*. 2015 Mar;14(3):263–73. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70267-4. Epub 2015 Feb 4.
- Zheng C, He L, Liu L, et al. The efficacy of vitamin D in multiple sclerosis: A meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord*. 2018 Jul;23:56–61. doi: 10.1016/j.msard.2018.05.008. Epub 2018 May 12.
- Camara-Lemarroy CR, Metz LM, Yong VW. Focus on the gut-brain axis: Multiple sclerosis, the intestinal barrier and the microbiome. *World J Gastroenterol*. 2018 Oct 7;24(37):4217–23. doi: 10.3748/wjg.v24.i37.4217
- Pröbstel AK, Baranzini SE. The Role of the Gut Microbiome in Multiple Sclerosis Risk and Progression: Towards Characterization of the “MS Microbiome”. *Neurotherapeutics*. 2018 Jan;15(1):126–34. doi: 10.1007/s13311-017-0587-y
- Lahiri DK, Maloney B. The “LEARN” (Latent Early-life Associated Regulation) model integrates environmental risk factors and the developmental basis of Alzheimer's disease, and proposes remedial steps. *Exp Gerontol*. 2010 Apr;45(4):291–6. doi: 10.1016/j.exger.2010.01.001. Epub 2010 Jan 11.
- Xia Z, Steele SU, Bakshi A, et al. Assessment of Early Evidence of Multiple Sclerosis in a Prospective Study of Asymptomatic High-Risk Family Members. *JAMA Neurol*. 2017 Mar 1;74(3):293–300. doi: 10.1001/jamaneurol.2016.5056
- Freedman SN, Shahi SK, Mangalam AK. The “Gut Feeling”: Breaking Down the Role of Gut Microbiome in Multiple Sclerosis. *Neurotherapeutics*. 2018 Jan;15(1):109–25. doi: 10.1007/s13311-017-0588-x
- Picca A, Fanelli F, Calvani R, et al. Gut Dysbiosis and Muscle Aging: Searching for Novel Targets against Sarcopenia. *Mediators Inflamm*. 2018 Jan 30;2018:7026198. doi: 10.1155/2018/7026198
- Ochoa-Reparaz J, Magori K, Kasper LH. The chicken or the egg dilemma: intestinal dysbiosis in multiple sclerosis. *Ann Transl Med*. 2017 Mar;5(6):145. doi: 10.21037/atm.2017.01.18
- Blum HE. The human microbiome. *Adv Med Sci*. 2017 Sep;62(2):414–20. doi: 10.1016/j.advms.2017.04.005. Epub 2017 Jul 13.

21. Mowat AM, Agace WW. Regional specialization within the intestinal immune system. *Nat Rev Immunol.* 2014 Oct;14(10):667-85. doi: 10.1038/nri3738. Epub 2014 Sep 19.
22. Ghaisas S, Maher J, Kanthasamy A. Gut microbiome in health and disease: Linking the microbiome-gut-brain axis and environmental factors in the pathogenesis of systemic and neurodegenerative diseases. *Pharmacol Ther.* 2016 Feb;158:52-62. doi: 10.1016/j.pharmthera.2015.11.012. Epub 2015 Nov 26.
23. Fleck AK, Schuppan D, Wiendl H, Klotz L. Gut-CNS-Axis as Possibility to Modulate Inflammatory Disease Activity-Implications for Multiple Sclerosis. *Int J Mol Sci.* 2017 Jul 14;18(7):1526. doi: 10.3390/ijms18071526
24. Vatanen T, Kostic AD, d'Hennezel E, et al; DIABIMMUNE Study Group; Xavier RJ. Variation in Microbiome LPS Immunogenicity Contributes to Autoimmunity in Humans. *Cell.* 2016 May 5;165(4):842-53. doi: 10.1016/j.cell.2016.04.007. Epub 2016 Apr 28. Erratum in: *Cell.* 2016 Jun 2;165(6):1551.
25. Frantz AL, Rogier EW, Weber CR, et al. Targeted deletion of MyD88 in intestinal epithelial cells results in compromised antibacterial immunity associated with downregulation of polymeric immunoglobulin receptor, mucin-2, and antibacterial peptides. *Mucosal Immunol.* 2012 Sep;5(5):501-12. doi: 10.1038/mi.2012.23. Epub 2012 Apr 11.
26. Nieuwenhuis EE, Matsumoto T, Lindenbergh D, et al. Cd1d-dependent regulation of bacterial colonization in the intestine of mice. *J Clin Invest.* 2009 May;119(5):1241-50. doi: 10.1172/JCI36509. Epub 2009 Apr 6.
27. Suzuki K, Meek B, Doi Y, et al. Aberrant expansion of segmented filamentous bacteria in IgA-deficient gut. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004 Feb 17;101(7):1981-6. doi: 10.1073/pnas.0307317101. Epub 2004 Feb 6.
28. Hapfelmeier S, Lawson MA, Slack E, et al. Reversible microbial colonization of germ-free mice reveals the dynamics of IgA immune responses. *Science.* 2010 Jun 25;328(5986):1705-9. doi: 10.1126/science.1188454
29. Dias J, Leeansyah E, Sandberg JK. Multiple layers of heterogeneity and subset diversity in human MAIT cell responses to distinct microorganisms and to innate cytokines. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2017 Jul 3;114(27):E5434-E5443. doi: 10.1073/pnas.1705759114. Epub 2017 Jun 19.
30. Franchi L, Kamada N, Nakamura Y, et al. NLRC4-driven production of IL-1 β discriminates between pathogenic and commensal bacteria and promotes host intestinal defense. *Nat Immunol.* 2012 May;13(5):449-56. doi: 10.1038/ni.2263
31. Ivanov II, Atarashi K, Manel N, et al. Induction of intestinal Th17 cells by segmented filamentous bacteria. *Cell.* 2009 Oct 30;139(3):485-98. doi: 10.1016/j.cell.2009.09.033
32. Atarashi K, Tanoue T, Shima T, et al. Induction of colonic regulatory T cells by indigenous Clostridium species. *Science.* 2011 Jan 21;331(6015):337-41. doi: 10.1126/science.1198469. Epub 2010 Dec 23.
33. Shaw MH, Kamada N, Kim YG, Nunez G. Microbiota-induced IL-1 β , but not IL-6, is critical for the development of steady-state TH17 cells in the intestine. *J Exp Med.* 2012 Feb 13;209(2):251-8. doi: 10.1084/jem.20111703. Epub 2012 Jan 30.
34. Berer K, Boziki M, Krishnamoorthy G. Selective accumulation of pro-inflammatory T cells in the intestine contributes to the resistance to autoimmune demyelinating disease. *PLoS One.* 2014 Feb 4;9(2):e87876. doi: 10.1371/journal.pone.0087876
35. Sano T, Huang W, Hall JA, et al. An IL-23R/IL-22 Circuit Regulates Epithelial Serum Amyloid A to Promote Local Effector Th17 Responses. *Cell.* 2015 Oct 8;163(2):381-93. doi: 10.1016/j.cell.2015.08.061. Epub 2015 Sep 24. Erratum in: *Cell.* 2016 Jan 14;164(1-2):324.
36. Tanoue T, Atarashi K, Honda K. Development and maintenance of intestinal regulatory T cells. *Nat Rev Immunol.* 2016 May;16(5):295-309. doi: 10.1038/nri.2016.36. Epub 2016 Apr 18.
37. Kim M, Kim CH. Regulation of humoral immunity by gut microbial products. *Gut Microbes.* 2017 Jul 4;8(4):392-9. doi: 10.1080/19490976.2017.1299311. Epub 2017 Feb 28. Addendum to: Kim M, Qie Y, Park Y, Kim CH. Gut Microbial Metabolites Fuel Host Antibody Responses. *Cell Host Microbe.* 2016;20(2):202-14.
38. Haase S, Haghighi A, Wilck N, et al. Impacts of microbiome metabolites on immune regulation and autoimmunity. *Immunology.* 2018 Jun;154(2):230-8. doi: 10.1111/imm.12933. Epub 2018 Apr 30.
39. Camara-Lemarroy CR, Metz L, Meddings JB, et al. The intestinal barrier in multiple sclerosis: implications for pathophysiology and therapeutics. *Brain.* 2018 Jul 1;141(7):1900-16. doi: 10.1093/brain/awy131
40. Berer K, Mues M, Koutrolos M, et al. Commensal microbiota and myelin autoantigen cooperate to trigger autoimmune demyelination. *Nature.* 2011 Oct 26;479(7374):538-41. doi: 10.1038/nature10554
41. Yokote H, Miyake S, Croxford JL, et al. NKT cell-dependent amelioration of a mouse model of multiple sclerosis by altering gut flora. *Am J Pathol.* 2008 Dec;173(6):1714-23. doi: 10.2353/ajpath.2008.080622. Epub 2008 Oct 30.
42. Atarashi K, Tanoue T, Oshima K, et al. Treg induction by a rationally selected mixture of Clostridia strains from the human microbiota. *Nature.* 2013 Aug 8;500(7461):232-6. doi: 10.1038/nature12331. Epub 2013 Jul 10.
43. Berer K, Gerdes LA, Cekanaviciute E, et al. Gut microbiota from multiple sclerosis patients enables spontaneous autoimmune encephalomyelitis in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2017 Oct 3;114(40):10719-24. doi: 10.1073/pnas.1711233114. Epub 2017 Sep 11.
44. Cekanaviciute E, Yoo BB, Runia TF, et al. Gut bacteria from multiple sclerosis patients modulate human T cells and exacerbate symptoms in mouse models. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2017 Oct 3;114(40):10713-8. doi: 10.1073/pnas.1711235114. Epub 2017 Sep 11. Erratum in: *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2017 Oct 17;114(42):E8943.
45. Lavasani S, Dzhabazov B, Nouri M, et al. A novel probiotic mixture exerts a therapeutic effect on experimental autoimmune encephalomyelitis mediated by IL-10 producing regulatory T cells. *PLoS One.* 2010 Feb 2;5(2):e9009. doi: 10.1371/journal.pone.0009009
46. Kwon HK, Kim GC, Kim Y, et al. Amelioration of experimental autoimmune encephalomyelitis by probiotic mixture is mediated by a shift in T helper cell immune response. *Clin Immunol.* 2013 Mar;146(3):217-27. doi: 10.1016/j.clim.2013.01.001. Epub 2013 Jan 16.
47. Takata K, Kinoshita M, Okuno T, et al. The lactic acid bacterium *Pediococcus acidilactici* suppresses autoimmune encephalomyelitis by inducing IL-10-producing regulatory T cells. *PLoS One.* 2011;6(11):e27644. doi: 10.1371/journal.pone.0027644. Epub 2011 Nov 15.
48. Rezende RM, Oliveira RP, Medeiros SR, et al. Hsp65-producing *Lactococcus lactis* prevents experimental autoimmune encephalomyelitis in mice by inducing CD4⁺LAP⁺ regulatory T cells. *J Autoimmun.* 2013 Feb;40:45-57. doi: 10.1016/j.jaut.2012.07.012. Epub 2012 Aug 28.
49. Mangalam A, Shahi SK, Luckey D, et al. Human Gut-Derived Commensal Bacteria Suppress CNS Inflammation and Demyelinating Disease. *Cell Rep.* 2017 Aug 8;20(6):1269-77. doi: 10.1016/j.celrep.2017.07.031
50. Gold R, Lington C, Lassmann H. Understanding pathogenesis and therapy of multiple sclerosis via animal models: 70 years of merits and culprits in experimental autoimmune encephalomyelitis research. *Brain.* 2006 Aug;129(Pt 8):1953-71. doi: 10.1093/brain/awl075. Epub 2006 Apr 21.
51. Pöhlinger B, Krishnamoorthy G, Berer K, et al. Spontaneous relapsing-remitting EAE in the SJL/J mouse: MOG-reactive transgenic T cells recruit endogenous MOG-specific B cells. *J Exp Med.* 2009 Jun 8;206(6):1303-16. doi: 10.1084/jem.20090299. Epub 2009 Jun 1.
52. Krishnamoorthy G, Wekerle H. EAE: an immunologist's magic eye. *Eur J Immunol.* 2009 Aug;39(8):2031-5. doi: 10.1002/eji.200939568
53. Rumah KR, Linden J, Fischetti VA, Vartanian T. Isolation of Clostridium perfringens type B in an individual at first clinical presentation of multiple sclerosis provides clues for environmental triggers of the disease. *PLoS One.* 2013 Oct 16;8(10):e76359. doi: 10.1371/journal.pone.0076359

54. Miyake S, Kim S, Suda W, et al. Dysbiosis in the Gut Microbiota of Patients with Multiple Sclerosis, with a Striking Depletion of Species Belonging to Clostridia XIVa and IV Clusters. *PLoS One*. 2015 Sep 14;10(9):e0137429. doi: 10.1371/journal.pone.0137429
55. Tremlett H, Fadrosh DW, Faruqi AA, et al; US Network of Pediatric MS Centers. Associations between the gut microbiota and host immune markers in pediatric multiple sclerosis and controls. *BMC Neurol*. 2016 Sep 21;16(1):182. doi: 10.1186/s12883-016-0703-3
56. Tremlett H, Fadrosh DW, Faruqi AA, et al; US Network of Pediatric MS Centers. Gut microbiota in early pediatric multiple sclerosis: a case-control study. *Eur J Neurol*. 2016 Aug;23(8):1308-21. doi: 10.1111/ene.13026. Epub 2016 May 13.
57. Jangi S, Gandhi R, Cox LM, et al. Alterations of the human gut microbiome in multiple sclerosis. *Nat Commun*. 2016 Jun 28;7:12015. doi: 10.1038/ncomms12015
58. Chen J, Chia N, Kalari KR, et al. Multiple sclerosis patients have a distinct gut microbiota compared to healthy controls. *Sci Rep*. 2016 Jun 27;6:28484. doi: 10.1038/srep28484
59. Mentis AA, Dardiotis E, Grigoriadis N, et al. Viruses and Multiple Sclerosis: From Mechanisms and Pathways to Translational Research Opportunities. *Mol Neurobiol*. 2017 Jul;54(5):3911-23. doi: 10.1007/s12035-017-0530-6. Epub 2017 Apr 28.
60. Mentis AA, Dardiotis E, Grigoriadis N, et al. Viruses and endogenous retroviruses in multiple sclerosis: From correlation to causation. *Acta Neurol Scand*. 2017 Dec;136(6):606-16. doi: 10.1111/ane.12775. Epub 2017 May 23.
61. Кожиева МК, Мельников МВ, Роговский ВС и др. Микробиота кишечника человека и рассеянный склероз. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(10-2):11-9. doi: 10.17116/jnevro201711710211-19
- [Kozhieva MKh, Mel'nikov MV, Rogovsky VS, et al. Gut human microbiota and multiple sclerosis. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2017;117(10-2):11-9. doi: 10.17116/jnevro201711710211-19 (In Russ.)].
62. Mirza A, Forbes JD, Zhu F, et al. The multiple sclerosis gut microbiota: A systematic review. *Mult Scler Relat Disord*. 2020 Jan;37:101427. doi: 10.1016/j.msard.2019.101427. Epub 2019 Oct 2.
63. Kozhieva M, Naumova N, Alikina T, et al. Primary progressive multiple sclerosis in a Russian cohort: relationship with gut bacterial diversity. *BMC Microbiol*. 2019 Dec 30;19(1):309. doi: 10.1186/s12866-019-1685-2
64. Riccio P, Rossano R. Diet, Gut Microbiota, and Vitamins D + A in Multiple Sclerosis. *Neurotherapeutics*. 2018 Jan;15(1):75-91. doi: 10.1007/s13311-017-0581-4

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

17.08.2023/02.11.2023/03.11.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование было выполнено при финансовой поддержке РФН, грант № 22-15-00284. Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The study was supported by Russian Science Foundation grant No. 22-15-00284. The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Омарова М.А. <https://orcid.org/0000-0002-6744-2191>

Бойко А.Н. <https://orcid.org/0000-0002-2975-4151>