

Роль микробиома кишечника при рассеянном склерозе



Кожиева М.Х.¹, Бойко А.Н.^{1,2}

¹ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, Москва; ²кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

¹Россия, 117513, Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 10; ²Россия, 117513, Москва, ул. Островитянова, 1

Изучение иммунорегуляторной роли микробиома кишечника при аутоиммунных заболеваниях является актуальной задачей современной медицины.

Цель исследования — изучить роль микробиома кишечника человека в механизмах развития рассеянного склероза (РС) и в формировании ответа на иммуномодулирующую терапию.

Материал и методы. В исследование включено 100 человек — 80 пациентов с РС, из них 65 — с ремиттирующим РС (РРС) и 15 — с первично-прогрессирующим РС (ППРС), все до назначения глюкокортикоидной терапии, а также 20 здоровых людей того же возраста. Микробиом кишечника исследован с помощью анализа гена 16S рРНК. Оценивали влияние пола, длительности и тяжести РС, получаемой терапии, наличия фактора риска утяжеления РС — курения, наличие в геномном факторе предрасположенности — гаплогруппы DR2(15).

Результаты. Для РС, независимо от пола, длительности заболевания, типа течения, получаемого лечения и других клинико-демографических характеристик, в целом характерно повышение содержания редких форм бактерий типа *Verrucomicrobia* и соответствующих классов, порядков и семейств, а также снижение уровня бутиратпродуцирующей бактерии рода *Roseburia*, обладающей противовоспалительным эффектом. Микробиом больных РС мужского пола более обогащен микроорганизмами, как и у женщин в контроле, что можно расценивать как один из компенсаторных противовоспалительных механизмов, снижающих распространение РС у мужчин. При небольшой длительности РС в микробиоме кишечника преобладали бактерии классов *Erysipelotrichia*, *Verrucomicrobiae* и *Deltaproteobacteria*, причем последние два характерны для всех типов РС, что указывает на их роль в формировании предрасположенности к РС; при нарастании длительности РС повышалось содержание бактерий рода *Phascolarctobacterium*, а типичное для РС снижение уровня бактерий рода *Roseburia* и OTU_825 (*Roseburia_intestinalis*) не зависело от длительности РС. При нарастании тяжести РС по шкале EDSS отмечено преобладание редких форм класса *Verrucomicrobiae*, семейства *Verrucomicrobiaceae*. Утяжеленных больных с EDSS ≥4,5 балла отмечено преобладание бактерий класса *unc_Bacteroidetes*. При ППРС, как более неблагоприятном типе течения РС, значимо повышены (и по сравнению с РРС, и по сравнению с контролем) уровни бактерий семейства *Desulfovibrionaceae*, рода *Akkermansia* и OTU_30 (*Akkermansia_muciniphila*) и снижен уровень OTU_825 (*Roseburia_intestinalis*) — он еще ниже, чем при типичном ремиттирующем течении РС, что указывает на более неблагоприятное течение РС с преобладанием нейродегенеративного процесса.

При обострении РРС выявлено статистически значимое увеличение присутствия типа *Proteobacteria* и других классов, семейств и родов бактерий, связанных с воспалением, что указывает на участие микробиома не только в формировании предрасположенности, но и в кратковременном повышении активности аутоиммунного воспаления, что приводит к обострению патологического процесса в ткани мозга.

Многие отличия микробиома кишечника пациентов РС от такового представителей контрольной группы были наиболее значимы в группе курильщиков; повышение присутствия в микробиоме кишечника бактерий семейства *Verrucomicrobiaceae* при РС наиболее заметно у носителей генетического маркера HLA-DRB1-2(15), повышающего риск развития РС.

Терапия высокодозными бета-интерферонами может изменять состав микробиома кишечника, возможно, за счет роста микробиома с противовоспалительными свойствами, в частности родов *Holdemanella* и *Megasphaera*, а также бутиратпродуцирующих бактерий OTU_33 (*unc_Lachnospiraceae*).

Заключение. Микробиом кишечника играет важную роль в формировании особенностей течения и ответа на терапию при РС.

Ключевые слова: рассеянный склероз; микробиом кишечника; особенности течения; курение; ответ на терапию ПИТРС.

Контакты: Алексей Николаевич Бойко; boykoan13@gmail.com

Для цитирования: Кожиева МХ, Бойко АН. Роль микробиома кишечника при рассеянном склерозе. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2025;17(5):29–38. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2025-5-29-38>

The role of the gut microbiome in multiple sclerosis

Kozhieva M.Kh.¹, Boyko A.N.^{1,2}

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

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

Studying the immunoregulatory role of the gut microbiome in autoimmune diseases is a pressing issue in modern medicine.

Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2025;17(5):29–38

Objective: to study the role of the human gut microbiome in the mechanisms of multiple sclerosis (MS) development and in the formation of response to immunomodulatory therapy.

Material and methods. The study included 100 people — 80 patients with MS, 65 of whom had relapsing-remitting MS (RRMS) and 15 had primary-progressive MS (PPMS), all before being prescribed glucocorticoid therapy, as well as 20 healthy people of the same age. The gut microbiome was studied using 16S rRNA gene analysis. The influence of gender, duration and severity of MS, therapy received, the presence of a risk factor for MS exacerbation (smoking), and the presence of a predisposing factor in the genotype (DR2(15) haplotype) were assessed.

Results. For MS, regardless of gender, disease duration, type of course, treatment received, and other clinical and demographic characteristics, there is generally an increase in the content of rare forms of bacteria of the Verrucomicrobia type and related classes, orders, and families, as well as a decrease in the level of butyrate-producing bacteria of the genus *Roseburia*, which has an anti-inflammatory effect. The microbiome of male MS patients is more enriched with microorganisms, as in women in the control group, which can be regarded as one of the compensatory anti-inflammatory mechanisms that reduce the spread of MS in men. In cases of short-term MS, the gut microbiome was dominated by bacteria of the classes *Erysipelotrichia*, *Verrucomicrobiae* and *Deltaproteobacteria*, with the latter two being characteristic of all types of MS, indicating their role in the formation of a predisposition to MS; As the duration of MS increased, the content of bacteria of the genus *Phascolarctobacterium* increased, while the decrease in the level of bacteria of the genus *Roseburia* and OTU_825 (*Roseburia_intestinalis*), typical for MS, did not depend on the duration of MS. As the severity of MS increased on the EDSS scale, a predominance of rare forms of the class *Verrucomicrobiae*, family *Verrucomicrobiaceae*, was noted. In severe patients with EDSS ≥ 4.5 points, a predominance of bacteria of the class *unc_Bacteroidetes* was noted. In PPMS, as a more unfavourable type of MS course, the levels of bacteria of the *Desulfovibrionaceae* family, *Akkermansia* genus and OTU_30 (*Akkermansia_muciniphila*) were significantly increased (both compared to PPMS and compared to the control), and the level of OTU_825 (*Roseburia_intestinalis*) are significantly increased (compared to both PPMS and the control group), while the level of OTU_825 (*Roseburia_intestinalis*) is even lower than in typical relapsing MS, indicating a more unfavourable course of MS with a predominance of the neurodegenerative process.

During exacerbation of PPMS, a statistically significant increase in the presence of *Proteobacteria* and other classes, families and genera of bacteria associated with inflammation, indicating the involvement of the microbiome not only in the formation of predisposition, but also in a short-term increase in the activity of autoimmune inflammation, leading to an exacerbation of the pathological process in brain tissue.

Many differences between the gut microbiome of MS patients and that of the control group were most significant in the group of smokers. An increase in the presence of *Verrucomicrobiaceae* bacteria in the gut microbiome in MS was most noticeable in carriers of the HLA-DRB1-2(15) genetic marker, which increases the risk of developing MS.

High-dose IFN therapy may alter the composition of the gut microbiome, possibly due to the growth of anti-inflammatory microbiome, particularly *Holdemanella* and *Megasphaera*, as well as butyrate-producing bacteria OTU_33 (*unc_Lachnospiraceae*).

Conclusion. The gut microbiome plays an important role in shaping the course and response to treatment in MS.

Keywords: multiple sclerosis; gut microbiome; disease characteristics; smoking; response to PITRS.

Contacts: Alexey Nikolaevich Boyko; boykoan13@gmail.com

For citation: Kozhieva MKh, Boyko AN. The role of the gut microbiome in multiple sclerosis. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2025;17(5):29–38. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2025-5-29-38>

Рассеянный склероз (РС) является одной из наиболее социально значимых проблем практической неврологии с не до конца выясненными этиологическими и патогенетическими факторами. РС считается мультифакторным заболеванием, подразумевающим воздействие внешних факторов, прежде всего инфекционных агентов (вирус Эпштейна–Барр, ретровирусы), курения, недостатка витамина D, изменения кишечного микробиома, а также генетической предрасположенности [1, 2].

С появлением первых метагеномных исследований была предпринята попытка выявить устойчивые типы кишечной микробиоты, по аналогии с группами крови. В 2011 г. опубликована работа, в которой было показано существование доминирующих микробных сообществ, населяющих кишечник: *Bacteroides*, *Prevotella*, *Ruminococcus* [3]. Количество микроорганизмов и видовое разнообразие отделов желудочно-кишечного тракта различаются [4], 70% бактерий находятся в толстом кишечнике [5]. Более 99% генома микробиоты кишечника, также известного как микробиом, составляют бактерии. Представителей микробиоты классифицируют посредством традиционной биологической систематики (тип —

класс — отряд — семейство — род — вид). Кроме того, в кишечнике присутствуют археи, в основном вид *Methanobrevibacter* [6, 7]. Кишечный микробиом представлен 709 родами бактерий, из которых бактерии немногим более 10 родов составляют 70–90% всего родового состава [6, 8]. Эукариотическая часть микробиоты представлена грибами (преимущественно *Candida* spp.) [9] и простейшими. Помимо прокариот и эукариот желудочно-кишечный тракт населяют вирусы (в основном бактериофаги) [10, 11].

Результаты предшествующих исследований микробиома кишечника при РС показали разнонаправленность изменений в разных популяциях [12–14]. Понимание нормы и патологии в данном контексте до сегодняшнего дня остается предметом дискуссий. Микробиом кишечника активно участвует в иммунорегуляции, в том числе в регуляции врожденного иммунитета в ткани мозга, осуществляя работу оси «мозг — кишечник» [13–15]. В России систематический анализ состава микробиома кишечника в популяции пациентов РС ранее не проводился.

Цель исследования — изучить роль микробиома кишечника человека в механизмах развития РС в популяции

г. Москвы и в формировании ответа на иммуномодулирующую терапию.

Материал и методы. Всего в исследование были включены 100 человек, из них 80 больных с диагнозом РС по критериям McDonald в модификации 2010 и 2017 гг. [16, 17], 20 человек составили группу здорового контроля (контрольная группа). Забор материала проводился не ранее чем за месяц до назначения глюкокортикоидов.

Из 80 больных РС было 29 мужчин и 51 женщина в возрасте от 20 до 55 лет (медиана – 30 лет). Длительность заболевания на момент исследования составляла до 15 лет (медиана – 4 года). Соответственно больные были разделены по продолжительности заболевания РС: ≤5 лет и >5 лет. Ремиттирующий тип течения РС (РРС) был у 65 больных, первично-прогрессирующий РС (ППРС) – у 15 больных. Из 65 больных с РРС 35 находились в стадии клинической ремиссии, а 30 – в стадии обострения (все – до назначения глюкокортикоидов).

Из 65 пациентов с РРС 45 получали патогенетическую терапию препаратами, изменяющими течение РС (ПИТРС), а именно – высокодозные интерфероны-бета (ИФНβ), а 20 пациентов с РРС по разным причинам пока не принимали ПИТРС.

Все больные проходили клинический осмотр с оценкой неврологического статуса и уровня инвалидизации по Расширенной шкале статуса инвалидизации пациента (Expanded Disability Status Scale, EDSS). С учетом тяжести состояния больных они были разделены на две группы. В первую группу вошли 65 больных с EDSS <4,0 баллов, во вторую группу – 15 больных с EDSS ≥4,5 балла. Клинико-демографическая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Принимая во внимание известный фактор риска развития и прогрессирования РС (курение), пациенты также были разделены на курильщиков (n=57) и некурящих (n=23).

Таблица 1. Клинико-демографические характеристики пациентов с РС на момент включения в исследование
Table 1. Clinical and demographic characteristics of patients with MS at the time of inclusion in the study

Показатель	Пациенты с РС		
	ремиссия (n=35)	обострение (n=30)	ППРС (n=15)
Возраст, годы:			
<30	16	24	2
≥30	19	6	13
Пол:			
мужчины	14	6	9
женщины	21	24	6
EDSS, баллы:			
<4	34	29	2
≥4,5	1	1	13
Длительность РС, годы:			
<5	19	18	7
≥5	16	12	8

Исследование генетических факторов по HLA (*HLA-DRB1-2(15)*) проводили совместно с сотрудниками кафедры молекулярной биологии и биотехнологии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова. Использовали ДНК от тех же больных с диагнозом РС, которые принимали участие в исследовании микробиома кишечника.

Таблица 2. Анализ таксономического состава микробиома кишечника у пациентов с РС и в контрольной группе
Table 2. Analysis of the taxonomic composition of the gut microbiome in patients with MS and in the control group

Показатель	Пациенты с РС (n=80) 1	Контрольная группа (n=20) 2	p ₁₋₂	Направление изменений уровня
Тип				
Verrucomicrobia	0,10	0,01	0,023	↑
Класс				
Verrucomicrobiae	0,10	0,01	0,015	↑
Deltaproteobacteria	0,20	0,10	0,021	↑
Порядок				
Verrucomicrobiales	0,08	0,01	0,018	↑
Семейство				
Acidaminococcaceae	1,10	0,42	0,038	↑
Eubacteriaceae	1,06	0,61	0,030	↑
Verrucomicrobiaceae	0,07	0,01	0,021	↑
Desulfovibrionaceae	0,18	0,07	0,009	↑
Род				
Roseburia	0,02	0,66	0,028	↓
Eubacterium	0,84	0,59	0,031	↑
Akkermansia	0,07	0,01	0,015	↑
OTU				
OTU_25 (Bacteroides_uniformis)	0,47	1,12	0,025	↓
OTU_30 (Akkermansia_muciniphila)	0,07	0,01	0,016	↑
OTU_825 (Roseburia_intestinalis)	0,01	0,07	0,01	↓
OTU_33 (unc_Lachnospiraceae)	0,04	0,00	0,034	↑

Примечание. Здесь и далее представлены только показатели со статистически значимым отличием больных РС от контрольной группы.

Микробиом кишечника исследован с помощью анализа гена *16S rPHK* в лаборатории Института химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения РАН.

В контрольную группу вошли 20 здоровых доноров (6 мужчин и 14 женщин). Всем добровольцам проводился стандартный неврологический осмотр, сбор анамнеза с целью исключения заболеваний, способных повлиять на состав микробиома кишечника. В контрольной группе сопутствующих заболеваний не было выявлено.

Все обследуемые подписали информированное согласие на участие в исследовании. Проведение исследования было одобрено этическим комитетом Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова.

Статистическая обработка данных. Полученные результаты статистически обработаны в программном обеспечении Statistica v.13. Для сравнения двух групп по одному признаку применялся критерий Манна–Уитни. Статистически значимыми различия считались при $p < 0,05$.

Результаты. При анализе общего видового состава микробиома у исследуемых идентифицировано 1256 различных микроорганизмов, из которых 1252 составляли бактерии, остальные четыре представляли собой тип *Euryarchaeota*, домен *Archaea*. Доминирующими типами

оказались *Firmicutes* (68% от общего числа OTU), *Bacteroidetes* (12%).

При оценке общей группы пациентов с РС и контрольной группы структура доминирующих типов в этих группах была довольно сходной и значимых различий в микробиоме больных и лиц контрольной группы не было выявлено. Однако отмечено увеличение представительности на уровне редких типов, т. е. типов с числом прочтений последовательности, составляющим менее 1% от общего числа прочтений последовательностей: филум *Verrucomicrobia* был более распространен у больных РС по сравнению со здоровой группой за счет рода *Akkermansia_muciniphila*. Частота распределения состава микробиома по типу, классу, порядку, семейству, роду и редким OTU представлена в табл. 2.

Отмечено снижение уровня бутиратпродуцирующих бактерий рода *Roseburia*, относящихся к филуму *Firmicutes*, у больных РС. Бутират играет важную роль в функционировании и состоянии кишечника, поддерживает слабокислую среду в просвете кишечника, обладает противовоспалительным эффектом, подавляя активность провоспалительного сигнального пути ядерного фактора κB (NF- κB) в эпителиальных клетках, снижает синтез провоспалительных интерлейкинов. Бактерия *Roseburia* обладает противовоспалительной и иммуномодулирующей функциями.

Таблица 3. Анализ таксономического состава популяций микробиома кишечника у пациентов с РС и в контрольной группе с распределением по полу, %

Table 3. Analysis of the taxonomic composition of gut microbiome populations in patients with MS and in the control group, distributed by gender, %

Показатель	Пациенты с РС		Контрольная группа		P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₁₋₄	P ₃₋₂	P ₄₋₃	P ₄₋₂
	мужчины (n=29)	женщины (n=51)	мужчины (n=6)	женщины (n=14)						
	1	2	3	4						
<i>Класс</i>										
<i>unc_Firmicutes</i>	2,37	1,00	0,15	2,35	0,04	0,09	0,82	0,10	0,18	0,02
<i>Methanobacteria</i>	0,20	0,00	0,00	0,00	0,04	0,01	0,25	0,11	0,72	0,10
<i>Deltaproteobacteria</i>	0,30	0,20	0,03	0,11	0,22	0,01	0,06	0,04	0,29	0,26
<i>Порядок</i>										
<i>Methanobacteriales</i>	0,17	0,00	0,00	0,00	0,05	0,01	0,25	0,10	0,78	0,10
<i>Семейство</i>										
<i>Methanobacteriaceae</i>	0,17	0,00	0,00	0,00	0,02	0,00	0,24	0,13	0,61	0,10
<i>unc_Ruminococcaceae</i>	7,43	5,28	2,33	7,16	0,16	0,00	0,27	0,01	0,90	0,03
<i>Desulfovibrionaceae</i>	0,26	0,16	0,03	0,09	0,27	0,01	0,03	0,05	0,13	0,44
<i>Род</i>										
<i>Methanobrevibacter</i>	0,17	0,00	0,00	0,00	0,04	0,00	0,24	0,10	0,78	0,10
<i>OTU</i>										
<i>OTU_825 (Roseburia_intestinalis)</i>	0,14	0,27	1,16	0,38	0,07	0,00	0,01	0,05	0,24	0,31
<i>OTU_37 (unc_Firmicutes)</i>	0,38	0,01	0,05	0,29	0,00	0,22	0,89	0,80	0,04	0,30

Нами был проанализирован состав микробиома мужчин и женщин, больных РС, при сравнении между собой и с контрольной группой (табл. 3). Анализ показал преобладание у пациентов с РС мужского пола классов *unc_Firmicutes* и *Methanobacteria* в сравнении с больными РС женщинами. Представительство бактерий класса *Deltaproteobacteria* у пациентов с РС мужского пола было увеличено в сравнении с мужчинами из контрольной группы. Мы также обнаружили заметное увеличение порядка *Methanobacteriales*, семейств *Methanobacteriaceae* и *Desulfovibrionaceae* и рода *Methanobrevibacter* и OTU_37 (*unc_Firmicutes*) у мужчин с РС в сравнении с женщинами с РС и с мужчинами из контрольной группы. Также уровень бактерий семейства *unc_Ruminococcaceae* был значимо повышен у больных РС мужского пола в сравнении с мужчинами из контрольной группы. OTU_825 (*Roseburia_intestinalis*), напротив, преобладали в контрольной группе как у мужчин, так и у женщин по сравнению с больными РС, т. е. это преобладание в контроле не зависело от пола.

Проведенное исследование показало, что пол оказывает влияние на микробиом кишечника. Полученные данные косвенно свидетельствуют о том, что микробиом пациентов с РС мужского пола более обогащен микроорганизмами (как у женщин в контроле), что можно расценивать как один из компенсаторных противовоспалительных механизмов, снижающих распространение РС у мужчин.

Также интересно было сравнить состав микробиома кишечника в зависимости от длительности РС. Пациенты с РС были разделены на две подгруппы – с длительностью РС до 5 лет включительно (n=49) и с длительностью РС более 5 лет (n=31).

Оказалось, что при небольшой длительности РС в микробиоме кишечника преобладали на уровне классов *Erysipelotrichia*, *Verrucomicrobiae* и *Deltaproteobacteria* (последние два характерны для всех типов РС), на уровне семейств *Rikenellaceae* и *Desulfovibrionaceae* (последний также характерен для РС), на уровне рода – *Alistipes*. При нарастании длительности РС повышалось содержание бактерий рода *Phascolarctobacterium*. Ти-

Таблица 4.

Анализ таксономического состава популяций микробиома кишечника у пациентов с РС в зависимости от длительности заболевания и в контрольной группе, %

Table 4.

Analysis of the taxonomic composition of gut microbiome populations in patients with MS depending on disease duration and in the control group, %

Показатель	PC ≤5 лет (n=49) 1	PC >5 лет (n=31) 2	Контрольная группа (n=20) 3	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
Класс						
<i>Erysipelotrichia</i>	0,60	0,40	0,31	0,05	0,03	0,65
<i>Verrucomicrobiae</i>	0,10	0,00	0,01	0,54	0,01	0,06
<i>Deltaproteobacteria</i>	0,30	0,17	0,11	0,04	0,00	0,26
Семейство						
<i>Rikenellaceae</i>	1,00	0,48	0,68	0,01	0,05	0,85
<i>Desulfovibrionaceae</i>	0,28	0,15	0,07	0,03	0,00	0,16
Род						
<i>Roseburia</i>	0,53	0,67	1,82	0,22	0,01	0,15
<i>Phascolarctobacterium</i>	0,40	1,12	0,16	0,08	0,24	0,01
<i>Alistipes</i>	0,90	0,45	0,68	0,01	0,08	0,79
OTU						
OTU_825 (<i>Roseburia_intestinalis</i>)	0,18	0,28	0,54	0,27	0,00	0,07

Таблица 5.

Анализ таксономического состава популяций микробиома кишечника у пациентов с РС в зависимости от степени тяжести заболевания по EDSS и в контрольной группе, %

Table 5.

Analysis of the taxonomic composition of gut microbiome populations in patients with MS depending on disease severity according to EDSS and in the control group, %

Показатель	Пациенты с РС <4 баллов (n=65) 1	Пациенты с РС ≥4,5 балла (n=15) 2	Контрольная группа (n=20) 3	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
Класс						
<i>Verrucomicrobiae</i>	0,10	0,25	0,00	0,15	0,03	0,00
Семейство						
<i>Eubacteriaceae</i>	1,02	1,29	0,56	0,12	0,07	0,00
<i>Verrucomicrobiaceae</i>	0,06	0,19	0,00	0,49	0,02	0,02
<i>unc_Bacteroidetes</i>	0,00	0,05	0,00	0,01	0,89	0,03
Род						
<i>Eubacterium</i>	0,83	1,11	0,53	0,23	0,06	0,01
OTU						
OTU_25 (<i>Bacteroides_uniformis</i>)	0,48	0,43	1,12	0,46	0,02	0,02
OTU_30 (<i>Akkermansia_muciniphila</i>)	0,07	0,18	0,00	0,93	0,01	0,08
OTU_825 (<i>Roseburia_intestinalis</i>)	0,18	0,38	0,54	0,25	0,00	0,26

пичное для PC снижение уровня бактерий рода *Roseburia* и *OTU_825* (*Roseburia_intestinalis*) не зависило от длительности PC (табл. 4).

В нашем исследовании продемонстрировано значимое увеличение содержания бактерий *Rikenellaceae*, *Desulfovibrionaceae*, *Alistipes* у больных с небольшой длительностью PC, тогда как в отношении бактерий *Roseburia* и *Akkermansia* значимых различий в зависимости от продолжительности заболевания не выявлено.

Также проведен анализ микробиома кишечника в зависимости от степени тяжести PC (EDSS от 1 до 4 баллов и EDSS от 4,5 до 6 баллов; табл. 5).

Анализ данных показал преобладание у тяжелых больных с оценкой по EDSS $\geq 4,5$ балла бактерий класса *unc_Bacteroidetes* в сравнении с пациентами с PC с оценкой по EDSS < 4 баллов и с представителями контрольной группы. Однако содержание *OTU_25* (*Bacteroides_uniformis*) было значимо выше в контрольной группе. Ряд других исследователей продемонстрировали снижение у больных PC второго по численности в кишечнике взрослого человека вида — *Bacteroidetes*. Данные изменения микробиома кишечника связали с липодипептидом (липид 654, продуцируемый некоторыми *Bacteroidetes*). Показано снижение уровня липида 654 у пациентов с PC в сравнении с лицами из контрольной группы. Липид 654 связывает TLR-2, обеспечивая регуляцию врожденного иммун-

ного ответа, которая соответственно теряется при снижении выработки липида 654.

Также отмечена корреляция уровня бактерий класса *Verrucomicrobiae*, семейства *Verrucomicrobiaceae* с тяжестью PC; кроме того, продемонстрировано значимое увеличение у нетяжелых больных PC (с EDSS $< 4,5$ балла) в сравнении с контрольной группой уровень бактерий класса *Verrucomicrobiae*. Уровень *OTU_30* (*Akkermansia_muciniphila*) выше у больных PC с EDSS $< 4,5$ балла в сравнении с контрольной группой. Как уже было отмечено, *A. muciniphila*, относящаяся к филуму *Verrucomicrobia*, положительно коррелирует с экспрессией провоспалительных T-клеточных и моноцитарных генов, а также разлагает муцин, тем самым повреждая кишечный барьер и воздействуя на резидентные иммунные клетки. Как и в общей группе больных, уровень *OTU_825* (*Roseburia_intestinalis*) значимо выше у лиц контрольной группы. Показано, что содержание бактерий семейства *Eubacteriaceae*, рода *Eubacterium* значимо выше у тяжелых больных в сравнении с контрольной группой.

Также мы проанализировали состав микробиома больных в зависимости от типа течения — РРС или ППРС (табл. 6).

Было обнаружено, что при РРС большинство бактериальных OTU представляли тип *Firmicutes* (857 OTU, или около 68% от общего числа бактериальных OTU), при этом *Bacteroidetes* и *Actinobacteria* были вторым и треть-

им наиболее богатыми OTU типами со 148 (12%) и 84 (7%) OTU соответственно. Суммарно во всех выборках число доминирующих OTU составило 13, они были представлены тремя типами, тремя классами, четырьмя порядками, шестью семействами, 12 родами. *Clostridia* оказались наиболее представленным классом — 699 OTU (53% от общего числа OTU), *Bacteroidia* — 135 OTU (11%) и *Actinobacteria* — 79 OTU (6%). У пациентов с ППРС на уровне класса отмечено значимое увеличение содержания бактерий *Verrucomicrobiae*, *Deltaproteobacteria*. На уровне семейства показано повышение уровней *Verrucomicrobiaceae*, *Desulfovibrionaceae* и, напротив, снижение уровня *Eubacteriaceae*. Отмечалось заметное увеличение относительной численности родов *unc_Ruminococcaceae*, *Akkermansia*, *Gemmiger* sp. и снижение — *Roseburia*, *Eubacterium*. Несмотря на то что структура доминирующих типов в этих когортах была довольно сходной, профили бактериального разнообразия кишечника различаются между ППРС и здоровыми когортами на разных таксономических уровнях. Так же как у больных РРС, отмечалось значимое уменьшение содержания *OTU_825* (*Roseburia_intestinalis*) и увеличение — *OTU_30* (*Akkermansia_muciniphila*).

Таблица 6. Анализ таксономического состава популяций микробиома кишечника у пациентов с PC в зависимости от типа течения PC (РРС или ППРС) в сравнении с контрольной группой, %

Table 6. Analysis of the taxonomic composition of gut microbiome populations depending on the type of MS course (RRMS or PPMS) compared to the control group, %

Показатель	РРС (n=65) 1	ППРС (n=15) 2	Контрольная группа (n=20) 3	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
Класс						
<i>Deltaproteobacteria</i>	0,20	0,36	0,09	0,05	0,06	0,00
Семейство						
<i>Eubacteriaceae</i>	1,02	1,48	0,57	1,13	0,07	0,00
<i>Desulfovibrionaceae</i>	0,16	0,36	0,07	0,04	0,02	0,00
Род						
<i>unc_Ruminococcaceae</i>	5,43	8,56	3,35	0,08	0,14	0,01
<i>Roseburia</i>	0,66	0,42	1,82	0,19	0,06	0,01
<i>Eubacterium</i>	0,84	1,35	0,54	0,21	0,06	0,01
<i>Akkermansia</i>	0,07	0,09	0,00	0,70	0,02	0,04
<i>Gemmiger</i> sp.	1,4	2,2	1,0	0,69	0,06	0,03
OTU						
<i>OTU_30</i> (<i>Akkermansia_muciniphila</i>)	0,07	0,09	0,00	0,69	0,02	0,04
<i>OTU_825</i> (<i>Roseburia_intestinalis</i>)	0,23	0,18	0,54	0,58	0,01	0,02

Таким образом, при ППРС значимо повышены (и по сравнению с РРС, и по сравнению с контролем) уровни семейства *Desulfovibrionaceae*, рода *Akkermansia* и *OTU_30* (*Akkermansia muciniphila*) и снижены — *OTU_825* (*Roseburia intestinalis*), т. е. они еще более низкие, чем при РРС, что указывает на неблагоприятное течение РС с преобладанием нейрорегенеративного процесса. Таким образом, при ППРС имеются более выраженные изменения микробиома кишечника.

Распределение таксономической структуры у пациентов с РРС в стадии обострения и в ремиссии (табл. 7) показало статистически значимое увеличение при обострении присутствия типа *Proteobacteria* в сравнении с больными РС в ремиссии; класса *Deltaproteobacteria*, семейства *Desulfovibrionaceae* и рода *Alistipes* — в сравнении с контрольной группой; семейства *Rikenellaceae*, рода *Collinsella* и *OTU_6* (*unc_Collinsella*), *OTU_26* (*unc_Escherichia/Shigella*) — в сравнении и с контрольной группой, и с больными РС в ремиссии, тогда как на уровне *OTU_825* (*Roseburia intestinalis*) отмечалось значимое увеличение в контрольной группе при сравнении с больными РС как в ремиссии, так и при обострении заболевания. Таким образом, это снижение, отмеченное для всех больных РС и для всех пациентов с РРС, не зависело от стадии обострения и ремиссии.

В нашем исследовании пациенты РС были разделены на две группы — никогда не курившие (n=57) и курящие на момент исследования (n=23; табл. 8).

В контрольной группе значительно преобладали никогда не курившие (n=18), поэтому мы сравнивали только с этой группой. Оказалось, что многие отличия в составе микробиома кишечника РС от контрольной группы оказались наиболее значимы именно в группе курильщиков. У курильщиков, в отличие от контроля и от некурящих больных РС, имеется значимое повышение относительного содержания типа *Verrucomicrobia*, класса *Verrucomicrobiae*, порядка *Verrucomicrobiales*, семейств *Acidaminococcaceae*, *Erysipelotrichaceae*, *Verrucomicrobiaceae*, *Desulfovibrionaceae*, родов *Collinsella*, *Eubacterium* и *OTU_30* (*Akkermansia muciniphila*) в сравнении с некурящими больными РС и с контрольной группой. Преобладание типичных для РС типа *Verrucomicrobia*, порядка *Verrucomicrobiales*, всех четырех семейств и рода *Eubacterium* указывает на важную роль курения как фактора риска развития РС. Увеличение ряда представительностей (например, и типа *Verrucomicrobia*, и бактерии *Akkermansia muciniphila*) у курящих больных может свидетельствовать о провоспалительном действии сигаретного дыма, возможно, косвенно усугубляющем течение РС.

Таблица 7.

Table 7.

Анализ таксономического состава популяций микробиома кишечника у пациентов с РРС в стадии ремиссии или обострения в сравнении с контрольной группой, %
Analysis of the taxonomic composition of gut microbiome populations in patients with PPMS in remission or exacerbation compared to the control group, %

Показатель	Пациенты с РС		Контрольная группа			
	ремиссия (n=35) 1	обострение (n=30) 2	группа (n=20) 3	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
<i>Tun</i>						
<i>Proteobacteria</i>	0,60	1,00	0,85	0,00	0,50	0,08
<i>Класс</i>						
<i>Deltaproteobacteria</i>	0,10	0,25	0,09	0,06	0,38	0,01
<i>Семейство</i>						
<i>Rikenellaceae</i>	0,47	0,89	0,68	0,00	0,84	0,03
<i>Desulfovibrionaceae</i>	0,15	0,23	0,07	0,13	0,20	0,01
<i>Род</i>						
<i>Collinsella</i>	0,98	2,29	0,97	0,04	0,56	0,02
<i>Alistipes</i>	0,45	0,88	0,68	0,00	0,78	0,03
<i>OTU</i>						
<i>OTU_6</i> (<i>unc_Collinsella</i>)	0,80	2,28	0,98	0,02	0,75	0,02
<i>OTU_825</i> (<i>Roseburia intestinalis</i>)	0,21	0,27	0,54	0,78	0,01	0,04
<i>OTU_26</i> (<i>unc_Escherichia/Shigella</i>)	0,04	0,14	0,04	0,01	0,21	0,36

Изучение возможных ассоциаций между генетическими маркерами и результатами анализа микробиома кишечника выявило значимое только у больных РС, позитивных по маркеру DRB1-2(15), преобладание семейств *Acidaminococcaceae* и *Verrucomicrobiaceae*, характерное для РС, тогда как повышение уровня *OTU_30* (*Akkermansia muciniphila*) и снижение *OTU_825* (*Roseburia intestinalis*) не зависело от этого генетического маркера (табл. 9). Таким образом, повышение присутствия в микробиоме кишечника при РС семейства *Verrucomicrobiaceae* наиболее заметно у носителей генетического маркера HLA-DRB1-2(15), повышающего риск развития РС.

Поскольку ПИТРС могут изменять состав микробиома кишечника, нами отдельно проанализирован состав микробиома больных РРС на фоне терапии высокодозными ИФНβ (n=45) и у пациентов без иммуномодулирующей терапии (n=20). В нашем исследовании наблюдалось снижение на 2% обилия *Faecalibacterium* у больных РС, получающих высокодозные ИФНβ, которое не было статистически значимым. Статистически значимые отличия получены в отношении других бактерий, относящихся к филуму *Firmicutes* (табл. 10). Так, показано, что относительное присутствие родов *Holdemanella* и *Megasphaera* значимо выше у пациентов с РС, которые получают ИФНβ, в сравнении с больными

Таблица 8. Анализ таксономического состава популяций микробиома кишечника у пациентов с РС и в контрольной группе в зависимости от статуса курения, %

Table 8. Analysis of the taxonomic composition of gut microbiome populations in patients with MS and in the control group depending on smoking status, %

Показатель	Пациенты с РС		Контрольная группа, некурящие (n=18)	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
	некурящие (n=57)	курильщики (n=23)				
	1	2	3			
Тип						
<i>Verrucomicrobia</i>	0,04	0,40	0,01	0,10	0,14	0,01
Класс						
<i>Verrucomicrobiae</i>	0,02	0,35	0,01	0,11	0,09	0,01
Порядок						
<i>Verrucomicrobiales</i>	0,07	0,13	0,01	0,08	0,11	0,01
Семейство						
<i>Acidaminococcaceae</i>	0,81	1,74	0,16	0,02	0,17	0,01
<i>Erysipelotrichiaceae</i>	0,42	0,87	0,34	0,02	0,79	0,04
<i>Verrucomicrobiaceae</i>	0,03	0,35	0,01	0,05	0,14	0,01
<i>Desulfovibrionaceae</i>	0,17	0,24	0,06	0,26	0,01	0,01
Род						
<i>Collinsella</i>	0,91	2,69	0,97	0,01	0,40	0,01
<i>Eubacterium</i>	0,76	1,21	0,53	0,05	0,12	0,01
<i>Akkermansia</i>	0,04	0,35	0,01	0,09	0,10	0,01
OTU						
OTU_30 (<i>Akkermansia_muciniphila</i>)	0,03	0,32	0,01	0,11	0,10	0,01

Таблица 9. Анализ таксономического состава популяций микробиома кишечника у пациентов с РС (n=60) в зависимости от позитивности по маркеру HLA-DRB2(15) и в контрольной группе (n=20), %

Table 9. Analysis of the taxonomic composition of gut microbiome populations in patients with MS depending on HLA-DRB2(15) positivity and in the control group, %

Показатели	Пациенты с РС		Контрольная группа (n=20)	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
	DR15– (n=30)	DR15+ (n=30)				
	1	2	3			
Семейство						
<i>Acidaminococcaceae</i>	0,84	1,12	0,29	0,18	0,10	0,01
<i>Verrucomicrobiaceae</i>	0,03	0,25	0,00	0,17	0,12	0,01
OTU						
OTU_30 (<i>Akkermansia_muciniphila</i>)	0,06	0,06	0,00	0,48	0,07	0,01
OTU_825 (<i>Roseburia_intestinalis</i>)	0,25	0,18	0,55	0,35	0,04	0,01

РС без терапии. Интересно, что OTU_33 (*unc_Lachnospiraceae*), известный бутиратпродуцирующими свойствами, более распространен у больных, получающих высокодозные ИФНβ, в сравнении с контрольной группой. Несмотря на проводимую терапию ИФНβ, не отмечено нормализации содержания бактерий рода *Roseburia*.

Обсуждение. Таким образом, для РС, независимо от пола, длительности РС, типа течения, получаемого лечения и других клинко-демографических характеристик, в целом характерно повышение содержания редких форм типа *Verrucomicrobia* и соответствующих классов, порядков и семейств, а также снижение уровня бутиратпродуцирующей бактерии рода *Roseburia*, обладающей противовоспалительным эффектом. Повышено содержание *A. muciniphila*, что связано с экспрессией провоспалительных цитокинов, а также разлагает муцин, тем самым повреждая кишечный барьер воздействия на резидентные иммунные клетки. Микробиом больных РС мужского пола более обогащен микроорганизмами, как у женщин в контроле, что можно расценивать как один из компенсаторных противовоспалительных механизмов, снижающих распространение РС у мужчин. При небольшой длительности РС в микробиоме кишечника преобладали бактерии классов *Erysipelotrichia*, *Verrucomicrobiae* и *Deltaproteobacteria*, причем последние два типичны для РС в целом, что указывает на их роль в формировании предрасположенности к РС; при нарастании длительности РС повышалось содержание бактерий рода *Phascolarctobacterium*, а типичное для РС снижение уровня бактерий рода *Roseburia* и OTU_825 (*Roseburia_intestinalis*) не зависело от длительности РС. Таким образом, при небольшой длительности РС отмечаются как типичные для РС, так и особые, указывающие на начало аутоиммунно-воспалительного процесса, изменения. Известно, что с возрастом снижается разнообразие кишечной микробиоты.

При нарастании тяжести РС по шкале EDSS отмечено преобладание редких форм класса *Verrucomicrobiae*, семейства *Verrucomicrobiaceae*. У тя-

Таблица 10. Анализ таксономического состава популяций микробиома кишечника у пациентов с РС на фоне терапии высокодозными ИФН β , без терапии ПИТРС и в контрольной группе, %

Table 10. Analysis of the taxonomic composition of gut microbiome populations in patients with MS receiving and not receiving high-dose IFN β therapy, and in the control group, %

Показатель	Пациенты с РС		Контрольная группа (n=20)	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
	получающие ИФН β (n=45)	не получающие ИФН β (n=20)	3			
	1	2				
<i>Род</i>						
<i>Holdemanella</i>	0,08	0,001	0,001	0,03	0,05	0,81
<i>Megasphaera</i>	0,05	0,001	0,001	0,01	0,16	0,40
<i>OTU</i>						
<i>OTU_33 (unc_Lachnospiraceae)</i>	0,15	0,001	0,001	0,25	0,01	0,74

желых больных с EDSS $\geq 4,5$ балла отмечено преобладание бактерий класса *unc_Bacteroidetes* в сравнении с больными РС EDSS до 4 баллов и с контрольной группой, тогда как уровень *OTU_25 (Bacteroides uniformis)* значимо выше в контрольной группе. Таким образом, вероятно, не все *unc_Bacteroidetes* обеспечивают регуляцию врожденного иммунного ответа, а именно *OTU_25 (Bacteroides uniformis)* регулирует врожденный иммунный ответ за счет выработки липида 654. Содержание бактерий семейства *Eubacteriaceae*, род *Eubacterium* значимо выше у тяжелых больных в сравнении с контрольной группой.

Были подтверждены данные о повышении содержания бактерий семейства *Desulfovibrionaceae*, рода *Akkermansia* и *OTU_30 (Akkermansia muciniphila)* и снижением — *OTU_825 (Roseburia intestinalis)*, что указывает на более неблагоприятное течение РС с преобладанием нейродегенеративного процесса [18].

Увеличение при обострении PPC присутствия типа *Proteobacteria* и других классов, семейств и родов бактерий, связанных с воспалением, указывает на участие микробиома не только в формировании предрасположенности, но и в кратковременном повышении активности аутоиммунного воспаления, что приводит к обострению патологического процесса в ткани мозга [19]. Сходные изменения отмечены уже на ранних стадиях демиелинизирующего процесса [20], указывая на системные изменения в функционировании оси «мозг — кишечник» [21].

Изменения состава микробиома кишечника оказывают влияние на аутоиммунные процессы, играющие основную роль в развитии РС. *A. muciniphila* разлагает муцин, тем самым повреждая кишечный барьер воздействия на резидентные иммунные клетки, тогда как бактерия *Roseburia*, в частности, вовлечена в синтез короткоцепочечных жирных кислот, играющих протективную роль в отношении воспалительных заболеваний. Снижение со-

держания *Roseburia* также может оказывать провоспалительный эффект в связи с недостаточным синтезом короткоцепочечных жирных кислот, обладающих противовоспалительным действием [21].

Открытым остается вопрос о характере возможной причинно-следственной взаимосвязи между уменьшением содержания *Roseburia* и развитием РС. С одной стороны, снижение уровня *Roseburia* может быть следствием возможного сдвига в сторону питания с низким содержанием растительных компонентов. Как уже было отмечено выше, доля растительной пищи в рационе обратно связана с риском РС. В целом диета западного типа, для которой характерно снижение количества пищевых волокон и снижение соотношения омега-3/омега-6 жирных кислот,

может служить фактором, предрасполагающим к аутоиммунным заболеваниям [22]. Возможно двустороннее влияние дисбактериоза. С одной стороны, недостаточное количество растительной пищи в рационе повышает вероятность нейровоспалительных состояний, и снижение содержания *Roseburia* в данном случае может быть вторичным, отражая первичный сдвиг в питании. С другой стороны, само по себе снижение уровня *Roseburia* также может оказывать провоспалительный эффект в связи с недостаточным синтезом короткоцепочечных жирных кислот, обладающих противовоспалительным действием.

Многие отличия микробиома кишечника пациентов с РС от такового в контрольной группе были наиболее значимы в подгруппе курильщиков, что подчеркивает значимость этого внешнего фактора риска развития заболевания в модуляции состава микробиома кишечника, характерного для РС. Преобладание типичных для РС бактерий типа *Verrucomicrobia*, порядка *Verrucomicrobiales*, всех четырех семейств и рода *Eubacterium* указывает на важную роль курения как фактора риска развития РС. Повышение присутствия в микробиоме кишечника при РС семейства *Verrucomicrobiaceae* наиболее заметно у носителей генетического маркера HLA-DRB1-2(15), повышающего риск развития РС.

Терапия высокодозными ИФН β может изменять состав микробиома кишечника, возможно, за счет роста микробиома с противовоспалительными свойствами, в частности родов *Holdemanella* и *Megasphaera*, а также бутиратпродуцирующих бактерий *OTU_33 (unc_Lachnospiraceae)*. Изменения микробиома кишечника и работы оси «мозг — кишечник» имеет большое значение в патогенезе РС [9, 10, 21].

Закключение. Таким образом, на основании результатов исследования можно сделать вывод, что микробиом кишечника играет важную роль в формировании особенностей течения и ответа на терапию при РС.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ramagopalan SV, Dobson R, Meier UC, Giovannoni G. Multiple sclerosis: risk factors, prodromes, and potential causal pathways. *Lancet Neurol.* 2010 Jul;9(7):727-39. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70094-6
2. Hedström AK, Hillert J, Olsson T, Alfredsson L. Alcohol as a modifiable lifestyle factor affecting multiple sclerosis risk. *JAMA Neurol.* 2014 Mar;71(3):300-5. doi: 10.1001/jamaneurol.2013.5858
3. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature.* 2011 May 12;473(7346):174-80. doi: 10.1038/nature09944
4. Ситкин СИ, Ткаченко ЕИ, Вахитов ТЯ. Филометаболическое ядро микробиоты кишечника. *Альманах клинической медицины.* 2015;40:12-34. Sitkin SI, Tkachenko EI, Vakhitov TYa. The phylometabolic core of the intestinal microbiota. *Almanac of Clinical Medicine.* 2015;40:12-34. (In Russ.)
5. Sekirov I, Russell SL, Antunes LC, Finlay BB. Gut microbiota in health and disease. *Physiol Rev.* 2010;90(3):859-904. doi: 10.1152/physrev.00045.2009
6. Qin J, Li R, Raes J, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature.* 2010;464(7285):59-65. doi: 10.1038/nature08821
7. Rajilic-Stojanovic M, de Vos WM. The first 1000 cultured species of the human gastrointestinal microbiota. *FEMS Microbiol Rev.* 2014 Sep;38(5):996-1047. doi: 10.1111/1574-6976.12075
8. Yatsunenko T, Rey FE, Manary MJ, et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature.* 2012 May 9;486(7402):222-7. doi: 10.1038/nature11053
9. Schulze J, Sonnenborn U. Yeasts in the gut: from commensals to infectious agents. *Dtsch Arztebl Int.* 2009 Dec;106(51-52):837-42. doi: 10.3238/arztebl.2009.0837
10. Reyes A, Haynes M, Hanson N, et al. Viruses in the faecal microbiota of monozygotic twins and their mothers. *Nature.* 2010 Jul 15;466(7304):334-8. doi: 10.1038/nature09199
11. Waller AS, Yamada T, Kristensen DM, et al. Classification and quantification of bacteriophage taxa in human gut metagenomes. *ISME J.* 2014 Jul;8(7):1391-402. doi: 10.1038/ismej.2014.30
12. Chen T, Long W, Zhang C, et al. Fiber-utilizing capacity varies in Prevotella- versus Bacteroides-dominated gut microbiota. *Sci Rep.* 2017 Jun 1;7(1):2594. doi: 10.1038/s41598-017-02995-4
13. 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
14. 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
15. Jiang H, Ling Z, Zhang Y, et al. Altered fecal microbiota composition in patients with major depressive disorder. *Brain Behav Immun.* 2015;48:186-94. doi: 10.1016/j.bbi.2015.03.016
16. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol.* 2011 Feb;69(2):292-302. doi: 10.1002/ana.22366
17. 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
18. 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
19. Kozhieva M, Naumova N, Alikina N, et al. The Core of Gut Life: Firmicutes Profile in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *Life (Basel).* 2021 Jan;11(1):55. doi: 10.3390/life11010055
20. Бойко АН, Мельников МВ, Бойко ОВ и др. Исследование содержания маркеров микробиоты в цереброспинальной жидкости пациентов с рассеянным склерозом и радиологически изолированным синдромом. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2021;13(1):27-30. doi: 10.14412/2074-2711-2021-1S-27-30
21. Boyko AN, Melnikov MV, Boyko OV, et al. Microbiota markers level in the cerebrospinal fluid of patients with multiple sclerosis and radiologically isolated syndrome. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2021;13(1):27-30. (In Russ.) doi: 10.14412/2074-2711-2021-1S-27-30
22. Boziki MK, Kesidou E, Theotokis P, et al. Microbiome in MS; where are we, what we know and do not know. *Brain Sci.* 2020 Apr 14;10(4):234. doi: 10.3390/brainsci10040234
23. Saresella M, Mendozzi L, Rossi V, et al. Immunological and Clinical Effect of Diet Modulation of the Gut Microbiome in Multiple Sclerosis Patients: A Pilot Study. *Front Immunol.* 2017 Oct 25;8:1391. doi: 10.3389/fimmu.2017.01391

Поступила / отрецензирована / принята к печати

Received / Reviewed / Accepted

03.07.2025 / 11.09.2025 / 12.09.2025

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

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 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.

Кожиева М.Х. <https://orcid.org/0000-0001-6665-8655>

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