

# МИКРОБИОТА КИШЕЧНИКА ПРИ РАССЕЯННОМ СКЛЕРОЗЕ – НОВАЯ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ МИШЕНЬ?

Абдурасулова И.Н.

ИЭМ, Санкт-Петербург

настоящее время общепризнано, что сбалансированный микробиоценоз в кишечнике, где сосредоточено большинство микроорганизмов, важен для нормальной жизнедеятельности организма. Микробиота кишечника способствует усвоению питательных веществ, участвует в поддержании целостности барьеров организма-хозяина, обеспечивает «колониционную» резистентность, синтезирует нейротрансмиттеры, витамины, другие биологически активные вещества, влияет на развитие / функционирование иммунной и нервной системы. Изменение образа жизни людей, питания, использование антибиотиков и других лекарственных средств, стрессы могут разбалансировать состав населяющих кишечник микроорганизмов, что может стать причиной многих заболеваний. Имеется ряд данных, указывающих на роль микробиоты кишечника в развитии рассеянного склероза (РС) – аутоиммунного демиелинизирующего заболевания ЦНС, поражающего людей трудоспособного возраста и приводящего к инвалидизации заболевших. Основные симптомы и патологические процессы, характерные для РС, воспроизводятся в модели на животных – экспериментальном аллергическом (аутоиммунном) энцефаломиелите (ЭАЭ). Именно на экспериментальной модели впервые показано непосредственное участие синантропной микробиоты в развитии заболевания [1].

Основными этапами патогенеза ЭАЭ / РС являются: увеличение проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), в результате чего становится возможным выход мозговых антигенов в кровотоки; сенсибилизация этими антигенами Th17 / Th1 клеток; миграция активированных Т-клеток в ЦНС; запуск нейровоспаления и аутоиммунных реакций с участием астроцитов и микроглии; демиелинизация и повреждение (гибель) олигодендроцитов; гибель аксонов и нейронов. Показано, что микробиота кишечника может влиять на все ключевые патогенетические звенья.

Микробиота кишечника может влиять на проницаемость ГЭБ [2], дифференцировку Th17 клеток [3]. Не только патогенные, но и симбиотические бактерии (*Escherichia coli*, *Lactobacillus spp.*, *Enterobacter spp.*, *Streptococcus spp.*), населяющие кишечник, имеют в своих белках потенциально энцефалитогенные последовательности [4], а клеточные стенки бактерий могут выполнять функцию адьюванта. То есть, кишечник – уникальный компартмент, где высока вероятность образования Th17 клеток и комплекса иммуноген-адьювант, который необходим для их активации.

Считается, что в норме в кишечнике наблюдается баланс видов бактерий, которые стимулируют дифференцировку Th17 клеток и видов бактерий, которые стимулируют дифференцировку Treg клеток. Нарушение этого баланса с увеличением первых или уменьшением последних – состояние дисбиоза – является важным фактором развития различных заболеваний. Clemente J.C. с соавторами (2012) высказали предположение, что в развитии РС ключевым моментом является дисбиоз. Это предположение нашло подтверждение в наших экспериментальных и клинических исследованиях. У крыс с индуцированным ЭАЭ мы выявили изменение состава микробиоты кишечника, которое характеризуется как дисбиоз, причем изменения различались у животных с симптомами заболевания и бессимптомным течением [5]. У пациентов с РС обнаружены сходные качественные изменения состава микробиоты кишечника, причем у пациентов отмечалась гетерогенная картина дисбиоза, выявлялись межполовые различия [6], а также разные профили кишечной микробиоты у пациентов, получающих разные иммуномодулирующие препараты [7]. Гетерогенность дисбиоза при РС отмечают также Miyaki с соавт. (2015) [8]. Можно предположить, что различные паттерны микробного сообщества могут отражать гетерогенную клинико-патоморфологическую картину, а также длительность и тяжесть заболевания, периоды ремиссий и обострений, влияние проводимой терапии.

Если кишечная микробиота вовлекается в развитие РС, то она может представлять новую патогенетическую мишень для воздействия. В литературе имеются данные о влиянии диеты, антибиотиков и пробиотиков на течение ЭАЭ.

Диета с ограничением калорий ослабляла симптомы ЭАЭ, тогда как высокое содержание в пище жиров или соли увеличивало у мышей тяжесть ЭАЭ [9]. Изменение традиционного пищевого рациона, и переход на «западный тип» диеты в Японии привел к росту числа заболевших РС.

Применение миноциклина – антибиотика широкого спектра действия предотвращало развитие или ослабляло тяжесть ЭАЭ у животных и оказывало протективное действие в клинических исследованиях [10].

Наконец, в исследованиях на животных показано, что введение пробиотических бактерий на основе видов, обычно населяющих кишечник (*Bifidobacterium spp.*, *Lactobacillus spp.*, *Bacteroides fragilis*, *Pediococcus acidilactici*, *Enterococcus faecium L-3*, *Escherichia coli Nissle 1917*), снижает тяжесть ЭАЭ. Эти исследования дают убедительные доказательства модуляции иммунного ответа пробиотическими видами бактерий при ЭАЭ.

Таким образом, все больше исследований демонстрирует вовлечение симбиотических и оппортунистических видов бактерий в развитие ЭАЭ у животных, причем действие разных видов независимо от патогенности может быть как защитным, так и усугубляющим заболевание. Направленность действия может зависеть от окру-

жающей среды и взаимодействия с другими видами микроорганизмов, проживающими в том же компартменте. Состав микробиоты может оказать влияние на иммунный статус хозяина и повлиять на развитие и / или прогрессирование РС, поэтому регуляция микробиоценоза кишечника у пациентов с РС может представлять новую терапевтическую стратегию. Наиболее вероятным средством для такой коррекции являются пробиотики, тем более, что у большинства пациентов с РС на фоне дисбиоза отмечаются расстройства функций ЖКТ.

#### Литература

- Berer, K. Commensal microbiota and myelin autoantigen cooperate to trigger autoimmune demyelination / K. Berer, M. Mues, M., Koutrolos, Z.A., Rasbi, M., C. Boziki Johner, H. Wekerle, G.Krishnamoorthy // Nature. – 2011. – 479 (7374) – P. 538–541.
- Braniste, V. The gut microbiota influences blood brain barrier permeability in mice / M. Al-Asmakh, C. Kowal A.F. Abaspour A.Toth, A. Korecka, N. Bakocevic, Ng L.G., P Kundu., B. Gulyas, C. Halldin, K. Hultenby H Nilsson., H.Hebert, B.T., Volpe, B Dia-mond., S. Pettersson // Sci. Transl. Med. – 2014. – 6 (263) – P. 263-278.
- Ivanov, I.I. Induction of intestinal Th17 cells by segmented filamentous bacteria / K. Atarashi, N. Manel, E.L. Brodie, T. Shima, U. Karaoz, D., Wei K.C., Goldfarb C.A., Santee S.V., Lynch T., Tanoue A., Imaoka K., Itoh K., Takeda Y., Umesaki K., Honda D.R. Littman // Cell. – 2009. – 139 (3) – P. 485–498.
- Westall F.C. Molecular mimicry revisited: gut bacteria and multiple sclerosis / F.C. Westall // J. Clin. Microbiol. – 2006. – 44 (6) – P. 2099–2104.
- Абдурасулова И.Н. Изменение качественного и количественного состава кишечной микробиоты у крыс в течение экспериментального аллергического энцефаломиелиита / И.Н., Абдурасулова Е.А., Тарасова А.В., Мацулевич А.В. Елисеев, Е.И. Ермоленко А.Н., Суворов. В.М. Клименко // Рос. Физиол. Ж. – 2015. – 101 (11) – С. 1235-1249.
- Абдурасулова И.Н. При рассеянном склерозе изменяется качественный и количественный состав микробиоты кишечника / И.Н., Абдурасулова Е.А., Тарасова Е.И., Ермоленко А.В., Елисеев А.В., Мацулевич Г.Н., Бисага Д.И. Скулябин А.Н. Суворов В.М. Клименко // Мед. акад. журнал. – 2015. – 15 (3) – С. 55-67.
- Абдурасулова И. Н. Особенности состава микробиоты кишечника у пациентов с рассеянным склерозом, получающих разные ПИТРС / И. Н., Абдурасулова Е. А., Тарасова И. Г., Никифорова А. Г., Ильвес Е. В., Ивашкова А. В., Мацулевич А. Е., Татаринцев Л. В., Шангина Е. И., Ермоленко В. М., Клименко И. Д., Столяров А. Н. Суворов // Ж. Неврол. и Псих. им. С.С. Корсакова. – 2018. – 118 (8-2) С. 62-69.
- Miyake S. Dysbiosis in the gut microbiota of patients with multiple sclerosis, with a striking depletion of species belonging to Clostridia XIVa and IV clusters / S. Kim W. Suda, K, Oshima M, Nakamura T, Matsuoka N, Chihara A, Tomita W, Sato SW, Kim H, Morita M, Hattori T, Yamamura // PLoS One. -2015 – 10(9) P.e0137429
- Kleinewietfeld M. Sodium chloride drives autoimmune disease by the induction of pathogenic TH17 cells / M. Kleinewietfeld, A. Manzel J., Titze H., Kvakan N., Yosef R.A., Linker D.N., Muller D.A. Hafler // Nature. – 2013. – 496 (7446) – P. 518–522.
- Zabad R.K., The clinical response to minocycline in multiple sclerosis is accompanied by beneficial immune changes: A pilot study / R.K., Zabad L.M., Metz T.R., Todoruk Y., Zhang J.R., Mitchell M., Yeung D.G., Patry R.B., Bell V.W. Yong // Mult. Scler. – 2007. – 13 (4) – P. 517–526.