



УДК 612  
<https://doi.org/10.17816/MAJ108241>

## РОЛЬ МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА В ПАТОГЕНЕЗЕ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА. Часть 1. Клинические и экспериментальные доказательства вовлечения микробиоты кишечника в развитие рассеянного склероза

И.Н. Абдурасулова

Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия

**Для цитирования:** Абдурасулова И.Н. Роль микробиоты кишечника в патогенезе рассеянного склероза. Часть 1. Клинические и экспериментальные доказательства вовлечения микробиоты кишечника в развитие рассеянного склероза // Медицинский академический журнал. 2022. Т. 22. № 2. С. 9–36. DOI: <https://doi.org/10.17816/MAJ108241>

Рукопись получена: 25.05.2022

Рукопись одобрена: 13.06.2022

Опубликована: 30.06.2022

В обзоре обсуждается комплексная роль кишечной микробиоты в патогенезе рассеянного склероза, обобщены данные исследований изменений состава кишечного микробиома у пациентов с рассеянным склерозом и приведены доказательства вовлечения кишечной микробиоты в развитие экспериментального аутоиммунного энцефаломиелита у животных — общепринятой модели рассеянного склероза.

**Ключевые слова:** кишечная микробиота/микробиом; демиелинизация; аутоиммунитет; рассеянный склероз.

## ROLE OF THE INTESTINAL MICROBIOTA IN THE PATHOGENESIS OF MULTIPLE SCLEROSIS. Part 1. Clinical and experimental evidence for the involvement of the gut microbiota in the development of multiple sclerosis

Irina N. Abdurasulova

Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia

**For citation:** Abdurasulova IN. Role of the intestinal microbiota in the pathogenesis of multiple sclerosis. Part 1. Clinical and experimental evidence for the involvement of the gut microbiota in the development of multiple sclerosis. *Medical Academic Journal*. 2022;22(2):9–36. DOI: <https://doi.org/10.17816/MAJ108241>

Received: 25.05.2022

Accepted: 13.06.2022

Published: 30.06.2022

The review discusses the complex role of the intestinal microbiota in the pathogenesis of multiple sclerosis, summarizes data from studies of changes in the composition of the intestinal microbiome in patients with multiple sclerosis, and provides evidence of the involvement of the intestinal microbiota in the development of experimental autoimmune encephalomyelitis in animals, a valid model of multiple sclerosis.

**Keywords:** gut microbiota/microbiome; demyelination; autoimmunity; multiple sclerosis.

### Введение

Рассеянный склероз (РС) характеризуется как хроническое аутоиммунное заболевание, при котором поражается миелиновая оболочка нервных волокон головного и спинного мозга, и по Международному классификатору болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), это заболевание относится к VI классу, блок

G35-G37 — демиелинизирующие болезни центральной нервной системы (ЦНС). Однако при этом заболевании также отмечаются повреждение аксонов и гибель нейронов [1], и нейродегенерация становится причиной прогрессирования РС.

Обычно РС манифестирует в молодом и даже детском возрасте, приводит к необратимой

### Список сокращений

EDSS — Expanded Disability Status Scale (расширенная шкала оценки степени инвалидизации); GF — Germ-free; HLA — Human leukocyte antigens (лейкоцитарные антигены человека); IL-17 — интерлейкин-17; SPF — Specific pathogen free (свободный от специфического патогена); ГЭБ — гематоэнцефалический барьер; ЖКТ — желудочно-кишечный тракт; КС — кесарево сечение; ПИТРС — препараты, изменяющие течение рассеянного склероза; РС — рассеянный склероз; РРРС — ремиттирующе-рецидивирующий рассеянный склероз; ЦНС — центральная нервная система; ЭАЭ — экспериментальный аллергический/аутоиммунный энцефаломиелит.

инвалидности, требует высоких затрат на лечение и уход за пациентами [2–6]. РС чаще возникает у женщин, чем у мужчин, с примерным соотношением 3 : 1 [7, 8], предполагая вовлеченность половых гормонов в развитие заболевания [9].

РС — гетерогенное заболевание по течению [10–12], клиническим симптомам [13–15], патоморфологическим изменениям, а также по локализации очагов повреждения в спинном и головном мозге [16–21].

Выяснению патогенеза заболевания способствовали исследования на модели РС — экспериментальном аллергическом/аутоиммунном энцефаломиелите (ЭАЭ) у лабораторных животных. Эти исследования показали, что аутоиммунные механизмы играют основную роль при РС и запускаются вследствие дисбаланса между провоспалительными и регуляторными компонентами иммунной системы [22]. Эта точка зрения нашла подтверждение в клинических исследованиях.

Аутореактивные олигоклональные Т-клетки и макрофаги с периферии мигрируют через нарушенный гематоэнцефалический барьер, повторно активируются резидентными антигенпредставляющими клетками (микроглия, макрофаги) и способствуют развитию нейровоспаления. Хотя ведущая роль в патогенезе РС отводится миелин-специфическим CD4<sup>+</sup> Т-клеткам — Т-хелперам 17 и 1 (Th17 и Th1) [18], в очагах воспаления обнаруживаются также CD8<sup>+</sup> Т-клетки, В-клетки, активированные моноциты [23], клетки врожденной иммунной системы так же вовлекаются в патологические процессы [24, 25].

Считается, что демиелинизация и нейродегенерация при РС — следствие повреждающего действия аутоиммунных реакций, нейровоспаления, эксайтотоксичности и окислительного стресса [26, 27]. На начальных этапах РС доминируют иммуноопосредованные и воспалительные процессы, приводящие к повреждению миелиновой оболочки, однако по мере прогрессирования заболевания возрастает вклад эксайтотоксичности и окислительного стресса, которые способствуют увеличению объема нейродегенерации [11]. Существует также точка зрения, что первично происходит гибель олигодендроцитов, а воспаление и аутоиммунные реакции развиваются вторично [3, 28].

Этиология РС до настоящего времени полностью не установлена, при этом признается, что для развития заболевания необходимо сочетание генетической восприимчивости и экологических триггеров [29, 30].

Генетические факторы риска РС включают аллели Human leukocyte antigens — HLA (HLA-DRB1 \* 1501, DR4 и DR3) и более 100 других минорных аллелей риска, преимущественно в генах, связанных с регуляцией иммунитета:

факторы транскрипции (FoxP3), молекулы адгезии (Activated leukocyte cell adhesion molecule — ALCAM или CD166), хемокины, цитокины и их рецепторы (IL2R-IL2, IL7RA-IL7), антиген дифференцировки Т-лимфоцитов (CD6), мембранные белки суперсемейства иммуноглобулинов (CD80, CD86), костимулирующий белок антигенпредставляющих клеток (CD40 или TNFRSF5 — Tumor necrosis factor superfamily receptor 5), гены микроРНК [31–36].

Подсчитано, что потенциально может быть 350 генов-кандидатов предрасположенности вне МНС (Major histocompatibility complex) [37], в частности гены, участвующие в метаболизме витамина D [34, 38].

Исследования GWAS (Genome-wide association studies) выявили более 200 генетических полиморфизмов — факторов риска РС [39]. Однако носительство определенных полиморфных вариантов генов может также влиять на возраст манифестации заболевания и его тяжесть. Например показано, что полиморфизм rs948854 в промоторе гена галанина — это гендер-специфический фактор риска [40], который ассоциируется с возрастом дебюта РС [41], а полиморфизм rs2821557 в гене *KCNA3* (Potassium voltage-gated channel subfamily A member 3) связан с тяжестью РС [42].

Тем не менее, как показано на монозиготных близнецах, генетические факторы обуславливают лишь 30–35 % риска, и считается, что факторы окружающей среды вносят более существенный вклад в риск развития РС [43–45].

Среди средовых факторов обсуждается роль географического фактора (широта, солнечная освещенность), неблагоприятных воздействий в ранней жизни, образа жизни (гигиена, использование антибиотиков, диетические привычки, особенно употребление высококалорийной и соленой пищи, курение), ожирения в детском возрасте, дефицита витаминов D<sub>3</sub> и А, стрессов, инфекций [46–59].

Так как вирусные и бактериальные инфекции — наиболее частый триггер РС у генетически предрасположенных лиц, была предложена инфекционная гипотеза происхождения РС [60, 61], хотя специфического возбудителя заболевания не обнаружено. Наибольшая связь с РС выявлена для вируса Эпштейна — Барр, вирусов герпеса человека 1-го и 6-го типа и ретровирусов [62–66]. В качестве триггеров отмечались также *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae*, хотя их роль при РС остается спорной [67, 68]. Считается, что вирусные и бактериальные инфекции также могут быть ответственны за рецидивы РС [69, 70].

РС имеет высокую распространенность в Европе и Северной Америке, особенно среди

людей с высоким социально-экономическим статусом, и низкую — в странах Азии [71, 72]. Однако эпидемиологические исследования демонстрируют неуклонный рост заболеваемости даже в странах, где ранее РС встречался редко [73, 74], участились случаи заболевания РС детей и подростков [75]. Это объясняют несколькими причинами.

Во-первых, с точки зрения «гигиенической гипотезы» Страчана [76], предполагающей, что изменившийся стиль жизни в современном обществе (высокий уровень гигиены, малочисленные семьи, отсутствие контакта с животными) и достижения медицины (использование антибиотиков, вакцинация и пр.) обуславливают встречу с инфекциями в более позднем возрасте [77]. Это влияет на «биографию» иммунной системы и приводит к срыву иммунной толерантности [78]. Например, U. Leibowitz и соавт. [46] показали, что дети, живущие в лучших гигиенических условиях, более подвержены рассеянному склерозу. Инфицирование вирусом Эпштейна — Барр в раннем детском возрасте протекает бессимптомно, а в подростковом возрасте сопровождается инфекционным мононуклеозом, что, как известно, повышает риск развития РС [79].

Во-вторых, переходом на так называемую западную диету — употребление пищи с высоким содержанием жиров, сахара и соли, но низким содержанием растительных волокон [52, 80]. В частности, с распространением «западной диеты» в Японии связывают рост заболевания РС в этой стране [81]. Диета может косвенно влиять на баланс Treg/Th17 клеток в слизистой оболочке кишечника и активировать воспаление как локально в кишечнике, так и системное воспаление. D. Gímeno и соавт. [82] показали, что для людей из развитых стран характерно наличие стойкого вялотекущего воспаления, проявляющегося хроническим повышением С-реактивного белка или интерлейкина-6 (IL-6) при отсутствии каких-либо клинически очевидных воспалительных стимулов.

Обе причины конвергируют в концепции патогенеза РС, рассматривающей микробиоту кишечника в качестве причинного фактора аутоиммунного процесса, и в настоящее время потенциальная роль индигенных кишечных бактерий в патогенезе РС — одна из наиболее обсуждаемых гипотез [30, 83, 84].

Общие факторы, влияющие на развитие РС и на состав кишечной микробиоты, поддерживают эту точку зрения (табл. 1) и позволяют предположить, что изменение состава микробиоты кишечника (дисбиоз) может влиять на все этапы патогенеза РС.

В данном обзоре будут рассмотрены имеющиеся на сегодняшний день данные о роли

микробиоты кишечника как фактора предрасположенности, триггера, а также поддержания и прогрессирования патологических процессов при РС. В первой части настоящей статьи представлены данные исследования кишечного микробиома при РС и экспериментальные доказательства вовлечения кишечной микробиоты в патогенез РС.

## Микробиота кишечника и ее функции

Разработанные эффективные и доступные технологии секвенирования ДНК позволили обнаружить, что все слизистые поверхности, а также кожа животных и людей заселены сообществами микроорганизмов, которые оказывают существенное влияние на жизнедеятельность организма хозяина [115]. Наибольшее разнообразие и плотность микроорганизмов наблюдается в пищеварительном тракте. Среди микроорганизмов, населяющих кишечник, доминируют бактерии, но присутствуют также археи, вирусы и бактериофаги, простейшие и грибы [116, 117], то есть просвет кишечника является богатым источником антигенного разнообразия [118], которое стимулирует образование определенных подмножеств иммунных клеток или генерирует специфические иммунные ответы [119].

В ходе Международного проекта «Human Microbiome Project» [115] осуществлено наиболее полное исследование бактерий, населяющих кишечник здорового человека. Выявлено, что почти 95 % всех кишечных бактерий относятся к двум доминирующим филумам *Firmicutes*, *Bacteroidetes* и менее представленным филумам *Actinobacteria*, *Proteobacteria* и *Verrucomicrobia* [116, 119–121]. Более 70 % всех микробов в организме человека находятся в толстой кишке [122].

Сообщество микроорганизмов, обитающее в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) человека и животных, составляет микробиоту кишечника [123]. Это около 100 трлн клеток, что почти в 10 раз больше, чем количество клеток организма человека [124], при этом совокупный геном микроорганизмов (микробиом) превышает геном человека в 100 раз [125]. Бактериальный геном может кодировать свыше 5000 полипептидов и белков и обладает большими метаболическими возможностями [126].

Микробиота кишечника насчитывает свыше 1000 различных видов [127, 128], метаболически и иммунологически она интегрирована с хозяином [126], до 36 % малых молекул, циркулирующих в крови человека, происходит из микробиома кишечника [129], поэтому ее часто рассматривают как функциональный орган, состоящий из прокариотических клеток [126].

В ходе эволюции с большинством микроорганизмов установились взаимовыгодные симбиозы

Таблица 1 / Table 1

Общие факторы, влияющие на развитие рассеянного склероза (РС) и состав микробиоты  
Common factors affecting multiple sclerosis development and microbiota composition

Роль фактора при рассеянном склерозе	Ссылки	Фактор	Влияние фактора на состав кишечной микробиоты или микробиоты на фактор	Ссылки
Гены: <i>HLA</i> , <i>VDr</i> — риск РС; <i>TLRs</i> , <i>NLRs</i> — вовлекаются в патогенез	[85–88]	Генетика	Гены связанные с колонизацией микробиоты: <i>HLA</i> , <i>VDr</i> , <i>TLRs</i> , <i>NLRs</i>	[95–98]
Кесарево сечение может повышать риск РС	[89, 90]	Способ рождения: кесарево сечение / естественные роды	Кесарево сечение изменяет первоначальные микробные сообщества ( <i>Staphylococcus</i> , <i>Corynebacterium</i> и <i>Propionibacterium</i> )	[99]
Грудное вскармливание менее 6 месяцев — ↑ риск РС	[91, 92]	Грудное / искусственное вскармливание	↑ <i>Bifidobacterium</i> при грудном вскармливании	[100]
Женщины : мужчины (3 : 1)	[7, 8]	Пол	Межполовые различия	[101–104]
Более позднее инфицирование вирусом Эпштейна – Барр, сопровождающееся инфекционным мононуклеозом — повышение в 2–3 раза риска РС	[64, 79]	Инфекции (вирус Эпштейна – Барр)	Связана со временем заражения герпесвирусами в ранней жизни	[105]
↑ Риск обострения РС	[54, 55]	Стрессы	Изменяет состав и иммунные функции	[106]
↑ Риск (стимулирует дифференцировку Th17)	[51, 80, 81]	Западная, солевая диета	↑ Численность <i>Firmicutes</i> ( <i>Firmicutes</i> : <i>Bacteroidetes</i> 51 : 27 %)	[107]
Защищает от РС	[94]	Средиземноморская диета, ограничение калорий	↑ <i>Bacteroides</i> , <i>Lactobacillus</i> , <i>Bifidobacterium</i> , <i>Faecalibacterium</i> , <i>Oscillospira</i> , <i>Roseburia</i> , <i>Ruminococcus</i> , <i>Clostridium</i> кластер XIVa; ↓ <i>Firmicutes</i> , <i>Proteobacteria</i>	[108]
↑ Риск РС	[56, 57]	Курение	↓ <i>Firmicutes</i> : <i>Bacteroidetes</i> , <i>Peptococcaceae</i> , <i>Ruminococcaceae</i> , <i>Comamonadaceae</i> , <i>Entorobacteriaceae</i> ; ↑ <i>Bacteroidaceae</i> , <i>Porphyromonadaceae</i> , <i>Lactobacillaceae</i>	[109]
↑ Риск	[58]	Ожирение в детстве	Потеря продуцентов бутирата, провоспалительный фенотип микробиоты	[110, 111]
↑ Риск РС	[48, 50]	Дефицит витамина D	Микробиота регулирует метаболизм витамина D, экспрессию рецепторов витамина D в энтероцитах толстой кишки	[112, 113]

тические (полезные виды) или комменсальные (безвредные виды) отношения [123]. Считается, что бактерии родов *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Bacteroides* и *Clostridium* кластеров XIVa и IVa, в том числе *Eubacterium*, *Faecalibacterium*, *Roseburia* связаны с хорошим самочувствием и здоровьем хозяина [128]. В кишечнике обитают также

оппортунистические (патобионты) и патогенные виды, которые при определенных условиях вызывают у хозяина различные заболевания [130, 131].

На состав кишечной микробиоты влияют комбинации геномных локусов хозяина и факторов окружающей среды [132], она относительно

стабильна у отдельных индивидов во взрослом возрасте, но варьирует между индивидами, включая соотношение доминантных филумов и разнообразие родов/видов [123].

Существует пространственное распределение бактериальных сообществ вдоль пищеварительного тракта, каждый отдельный вид высокоприспособлен к колонизации определенных экологических ниш ЖКТ и к выполнению определенных функций. В соответствии с питательным, химическим и иммунологическим градиентами микробное разнообразие увеличивается от желудка к толстой кишке по видовому составу и количеству, достигающему максимальной плотности до  $10^{13}$ – $10^{14}$  в нижних отделах кишечника [133]. Терминальный отдел подвздошной кишки представляет зону, в которой аэробные виды микроорганизмов сменяются анаэробными [134].

Бактерии в кишечнике образуют микроколонию или биопленку [135]. Считается, что у здоровых людей большинство бактерий не контактирует с эпителием кишечника [136, 137], а колонизирует внешний слой слизи, обращенный к просвету кишечника, или остатки пищи [138]. Слои слизи функционируют как механический барьер, отделяющий просветные бактерии от эпителия [139, 140].

Для изучения влияния микробиоты кишечника на физиологию хозяина используются безмикробные (germ-free — GF) мыши и мыши, не содержащие патогенов (specific pathogen free — SPF) [141]. Эти исследования показали важную роль кишечных бактерий в нормальном развитии ЖКТ, иммунной системы кишечника, а также для созревания иммунной системы, развития нервной системы в младенчестве и ее функционирования в дальнейшей жизни, для поддержания целостности гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), процесса миелинизации и пр. [142–149].

Кишечная микробиота играет большую роль в поддержании нормальных физиологических процессов, выполняя две основные функции — защитную и метаболическую.

Защитная функция кишечной микробиоты включает поддержание колонизационной резистентности, целостности барьеров и иммунного гомеостаза (подробно рассмотрена в обзорах [150, 151]).

Метаболическая функция заключается в участии кишечной микробиоты в обмене веществ и энергии, а также в эндокринных ответах хозяина. Кроме того, бактерии, населяющие кишечник, синтезируют витамины, аминокислоты, нейротрансмиттеры, короткоцепочечные жирные кислоты, модифицируют желчные кислоты; ферментируют сложные полисахариды, белки

и жиры; обеспечивают поглощение кальция, магния, железа и других веществ, утилизируют ксенобиотики, изменяют метаболизм и биодоступность лекарств. Эти функции кишечного микробиома рассмотрены подробно в обзорах [119, 152–154].

Таким образом, сбалансированный состав кишечной микробиоты (состояние эубиоза) обеспечивает жизнедеятельность организма и поддержание здоровья хозяина, однако при изменении таксономического состава микробного сообщества и его функциональных свойств (состояние дисбиоза), могут создаваться условия для развития заболеваний. В настоящее время показана связь изменений 12 бактериальных родов (*Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Clostridium*, *Enterococcus*, *Escherichia*, *Faecalibacterium*, *Fusobacterium*, *Lactobacillus*, *Prevotella*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Veillonella*) в составе микробиомов различных слизистых поверхностей организма (кишечника, ротовой полости, респираторного тракта, урогенитального тракта, кожи) при широком спектре заболеваний, включая воспалительные, онкологические, аллергические, сердечно-сосудистые, психические, нейродегенеративные, аутоиммунные и др. [155]. Характерные изменения этих и других родов бактерий отмечаются при рассеянном склерозе.

### Изменения кишечного микробиома при рассеянном склерозе

Традиционно для исследования бактерий используются методы культивирования и полимеразной цепной реакции (ПЦР), однако в последние 10–15 лет все чаще для этой цели применяют методы секвенирования гена *16S rPHK*. На сегодняшний день опубликованы данные около 30 исследований кишечного микробиома пациентов с РС из разных географических регионов, выполненных на разном количестве пациентов, а также детей и взрослых, с различным течением РС и разными методами определения микробиома (табл. 2).

В большинстве работ при сравнении состава микробиома пациентов с РС и контрольных лиц не обнаружено различий в альфа-разнообразии, некоторое снижение — отмечается при активном течении РС [158]. В основном авторы отмечают различия в общей структуре микробиома кишечника как у пациентов с ремиттирующим типом РС, так и с прогрессирующими его типами [167, 177, 179], и большую, чем у здоровых лиц, межиндивидуальную вариабельность [157]. Нет полного совпадения выявленных изменений состава кишечного микробиома, описанных в разных исследованиях, и вектор изменений численности одних и тех же таксонов может быть

Таблица 2 / Table 2

Характеристика исследований, в которых изучался состав микробиома/микробиоты кишечника у пациентов с рассеянным склерозом (РС)  
 Characteristics of studies investigating the composition of the microbiome/gut microbiota in patients with multiple sclerosis

Авторы	Страна	Тип РС	Количество РС пациентов, всего (женщины/мужчин)	Количество РС пациентов Б/л/с ПИТРС	Контрольная группа всего (женщины/мужчин)	Особенности исследования	Способ выделения бактериальной ДНК / платформа секвенирования / регион гена 16S рРНК
V.L. Santarelli и соавт., 2015 [156]	США	РПРС	7 (7/0)	0/7	8 (?/?)	ПИТРС + витамин D	UltraClean Fecal DNA Isolation Kit (MoBio Laboratories, USA) / PCR, glibridisation / 16S rRNA gene
S. Miyake и соавт., 2015 [157]	Япония	РПРС	20 (14 / 6)	7/13	40 (20/20)		Enzymatic lysis method / Roshe / V1-V2
J. Chen и соавт., 2016 [158]	США	РПРС	31 (21/10)	11/20	36 (22/14)	Активный РС n = 12, ремиссия РС n = 19	MoBio PowerSoil Kit (MoBio Laboratories, USA) / Illumina MiSeq / V3-V5
S. Jangl и соавт., 2016 [159]	США	РПРС	60 (41/19)	22/38	43 (37/46)	2 платформы секвенирования	PowerSoil DNA Isolation Kit (Mo Bio Laboratories, USA) / Roshe 454 / Illumina MiSeq / V3-V5 / V4
H. Tremlett и соавт., 2016 [160]	США	РПРС	18 (10/7)	9/9	17 (9/8)	Педиатрический РС	Acetyl trimethylammonium bromide method / Illumina MiSeq / V4
K. Veget и соавт., 2017 [161]	Германия	РПРС	34 (26/8)	34/0	34 (?/?)	Монозотные близнецы с/без РС	Нет данных / Roshe 454 / V3-V5
E. Sekanaviciute и соавт., 2017 [162]	Северная Америка	РПРС	71 (44/27)	71/0	71 (32/39)	Пересадка микробиоты пациентам животным	MoBio Power Fecal DNA extraction kit (MoBio #12830) / Illumina MiSeq / V4
I. Cosorich и соавт., 2017 [163]	Северная Италия	РПРС	19 (11/8)	0/19	?	EDA n = 10 / NEDA n = 9	QIAamp DNA Micro Kit (Qiagen) / 454-GS Junior platform (Roche) / V3-V5
E. Sekanaviciute и соавт., 2018 [164]	США	РПРС	25 (20/5)	18/7	24 (3/21)	Спорообразующая фракция бактерий	Хлороформный метод / Illumina MiSeq / V4
J.D. Forbes и соавт., 2018 [165]	Канада	РПРС	19 (14/4)	?	23 (12/11)	РС, БК, ЯК, РА	ZR-96 Fecal DNA Kit (Zymo Research, Irvine, CA) / Illumina MiSeq / V4
I.N. Abdurasulova и соавт., 2019 [166]	Россия	РПРС	126 (82/44)	36/90	69 (40/29)	Два метода определения	DNA express kit / PCR / Колонофлор kit
M. Kozhieva и соавт., 2019 [167]	Россия	ППРС	20	15/5	13		DNA express kit / Illumina MiSeq / V3-V4
			15 (6/9)	15/0	15 (7/8)	ППРС	MetaIT protocol / Illumina MiSeq / V3-V4

N. Oezgen и соавт., 2019 [168]	Турция	РПРС	13 (8/5)	7/6	14 (4/10)	РС ремиссия и болезнь Бечета	PowerSoil DNA Isolation Kit (Mo Bio Laboratories, USA) / GS-FLX platform / V3-V5
I.K. Sand и соавт., 2019 [169]	США	РПРС	168 (111/57)	75/93	Нет	ПИТРС: ГА n = 60, ДМФ n = 33	PowerSoil DNA Isolation Kit (MoBio #12888) / Illumina MiSeq / V4
C. Storm-Larsen и соавт., 2019 [170]	Норвегия	РПРС	34 (25/9)	34/34	165 (104/51)	До и после ПИТРС: IFN $\beta$ , ГА, ДМФ	PSP Spin Stool DNA Kit (Strattec Molecular GmbH) / Illumina MiSeq / V3-V4
R.E. Ventura и соавт., 2019 [171]	США	РС дебют ПРС	ЕП (С) 15 (13/2) ИП (Н) 16 (11/5) АА 14 (11/3)	45/0	ЕП 15 (9/6) ИП 15 (8/7) АА 14 (11/3)	3 этнических группы: ЕП, ИП и АА	PowerSoil DNA Isolation Kit (MoBio, West Carlsbad CA) / Illumina HiSeq / V4
Q. Zeng и соавт., 2019 [172]	Китай	РПРС	34 (21/13)	21/13	34 (21/13)	Обострение РС, n = 26 Ремиссия РС, n = 8	QIAamp DNA Stool Mini Kit (Qiagen, Germany) / Illumina MiSeq / V3-V4
F. Castillo-Alvarez и соавт., 2020 [173]	Испания	РПРС	30 (21/9)	15/15	14 (7/7)	ПИТРС: IFN $\beta$	DNA easy Tissue Kit (Qiagen, Germany) / Illumina MiSeq / V4
T. Kishikawa и соавт., 2020 [174]	Япония	РПРС	26	3/23	77	Метагеном и микробиом MWAS	RNAlater (Ambion) + фенольная экстракция / MWAS shotgun sequencing HiSeq 3000
Z. Ling и соавт., 2020 [175]	Китай	РПРС RR-MS	22 (14/8)	22/0	33 (21/12)	Ремиссия РС	QIAamp DNA Stool Mini Kit (Qiagen, Germany) / Illumina MiSeq / V3-V4
T. Reynders и соавт., 2020 [176]	Бельгия	РПРС ППРС	98 (59/39)	–	22 (15/7)	Активный РС, обострение РС	Mobio PowerMicrobiome DNA/RNA isolation Kit / Illumina MiSeq / V4
D. Takewaki и соавт., 2020 [177]	Япония	РПРС ВПРС Атипичный РС	62 (46/16) 15 (9/6) 21 (15/6)	34/28 2/13 2/19	55 (19/36)	Различные типы РС	Enzymatic lysis methods / IonProton MiSeq / V1-V2
Ní Choileain S. и соавт., 2020 [178]	США	РПРС	26 (22/4)	26/0	39 (27/12)	Корреляция с CXCR3 <sup>+</sup> клетками	E-Z 96 Cycle-Pure Kit (Omega Biotek) / Illumina MiSeq / V4
L.M. Cox и соавт., 2021 [179]	США	РПРС ПРС	199 (152/47) 44 (31/13)	40/159 5/39	40 (28/12)	Различные типы РС, 10 типов ПИТРС	DNA extraction kit (Qiagen, Germany) / MiSeq / V4
P. Galluzzo и соавт., 2021 [180]	Южная Италия	РПРС	15 (11/4)	?	15	Пациенты и их родственники	QIAamp DNA Stool Mini Kit (Qiagen, UK) / Illumina MiSeq / V3-V4

Окончание табл. 2 / The end of the Table. 2

Авторы	Страна	Тип РС	Количество РС пациентов, всего (женщин/мужчин)	Количество РС пациентов БА/с ПИРС	Контрольная группа всего (женщин/мужчин)	Особенности исследования	Способ выделения бактериальной ДНК / платформа секвенирования / регион гена 16S рРНК
F. P. Pellizoni и соавт., 2021 [181]	Бразилия	РПРС	18 (16/2)	0/18	18 (16/2)	Дисбиоз и повышенные проницаемости кишечника	QIAamp DNA Stool Mini Kit (QIAGEN, Germany) / Illumina MiSeq / V3–V4
H. Tremlett и соавт., 2021 [182]	Канада	РПРС	32 (24/8)	23/9	36 (21/15)	Педиатрический РС, 2 которты	Zymo Quick-DNATM Fecal / Soil Microbe Miniprep Kit / Illumina MiSeq / V4
	США		51 (37/14)	33/18	42 (29/13)		
M. Yadav и соавт., 2021 [183]	США	РПРС	20 (15/5)	4/16	33 (28/5)	Микробиом и микобиом	Qiagen DNeasy PowerLyser PowerSoil Kit (Qiagen, Germantown, MD) / V3–V4

Примечание. БА — без лечения, РПРС — ремиттирующе-рецидивирующий рассеянный склероз, ВПРС — вторично-прогрессирующий рассеянный склероз, ППРС — первично-прогрессирующий рассеянный склероз, ПРС — прогрессирующие формы рассеянного склероза, БК — болезнь Крона, ЯК — язвенный колит, РА — ревматоидный артрит, ЕП — европейского происхождения, ИП — испанского происхождения, АА — афроамериканцы, ПИРС — препараты, изменяющие течение рассеянного склероза, IFN $\beta$  — интерферон  $\beta$ , ГА — глатирамера ацетат, ДМФ — диметилфумарат, ЕДА — имеются признаки активности болезни, NEDA — отсутствуют признаки активности болезни, ? — нет данных.

противоположным у пациентов с РС из разных географических регионов даже в пределах одной страны [163, 180].

В табл. 3 представлены наиболее часто описываемые изменения состава кишечного микробиома пациентов с РС на уровне филума и рода. Как свидетельствует табл. 3, на уровне филумов отмечается как увеличение, так и уменьшение численности при РС, изменения выявлены в составе 8 филумов. На уровне рода данные более однородные, при этом часть бактериальных родов в составе 6 филумов (кроме *Euryarchaeota* и *Verrucomicrobia*) увеличивается, а другая часть — уменьшается. Исключение составляет род *Parabacteroides*, изменение численности которого в ряде исследований как увеличивается [160, 168, 176, 181], так и уменьшается [157, 158, 162, 163].

Наиболее однозначные и многочисленные изменения отмечаются по филумам *Verrucomicrobia* и *Euryarchaeota*, возрастание доли которых признано характерным изменением состава кишечной микробиоты пациентов с РС. Увеличение численности этих филумов происходит вследствие расширения единственного представителя — рода *Methanobrevibacter* (*M. smithii*) в филуме *Euryarchaeota* [159, 160, 176, 181] и рода *Akkermansia* (*A. muciniphila*) в филуме *Verrucomicrobia* [156, 159, 160–162, 164, 167, 171, 179, 180]. Однако при трактовке полученных результатов авторы не так единодушны во мнении. Если увеличение доли *Methanobrevibacter* рассматривается как негативный признак, поскольку у детей с РС при наличии *Methanobrevibacter* сокращалось время до рецидива [160], и метанпродуцирующие *Methanobrevibacter* ассоциируются с запорами у пациентов [159], то увеличение численности *A. muciniphila* авторы трактуют по-разному, в зависимости от наблюдаемых эффектов.

Так, P. Galluzzo и соавт. [180] выявили увеличение *Akkermansia* у пациентов с высокой оценкой по расширенной шкале статуса инвалидности (EDSS = 5–7.5), они отмечают провоспалительное действие *Akkermansia*. Напротив, L.M. Cox и соавт. [179] наблюдали отрицательную корреляцию *Akkermansia* с EDSS у пациентов с ремиттирующим РС. Так как выделенные от пациентов с РС штаммы *Akkermansia* при переносе мышам ослабляли тяжесть ЭАЭ и это сопровождалось снижением числа ROR $\gamma$ T+  $\gamma\delta$  T-клеток и продуцирующих IL-17  $\gamma\delta$  T-клеток, авторы оценивают увеличение *Akkermansia* как протективный признак [179].

Мнение о негативном влиянии повышенного уровня *Akkermansia* и ее провоспалительном действии при РС, в соответствии с данными P. Galluzzo и соавт. [180], высказывают другие



**Изменения кишечного микробиома, выявленные на уровне филума и рода у пациентов с рассеянным склерозом (РС)**  
**Gut microbiome changes identified at phylum and genus level in patients with multiple sclerosis**

Таксономический уровень — филум <sup>#</sup>	Ссылки	Таксономический уровень — род (возрастают (↑) при РС)	Ссылки	Таксономический уровень — род (уменьшаются (↓) при РС)	Ссылки
<i>Actinobacteria</i> ( <i>Actinomycetota</i> )	↑ [157, 160, 166, 168, 173, 180] ↓ [181]	<i>Bifidobacterium</i>	[157, 160, 166, 173, 177]	<i>Collinsella</i>	[158, 159]
		<i>Eggerthella</i>	[157, 165, 183]	<i>Slackia</i>	[159, 171]
		<i>Actinomyces</i>	[165, 182]	<i>Adlercreutzia</i>	[158]
<i>Bacteroidetes</i> ( <i>Bacteroidota</i> )	↓ [157, 166, 172, 177, 180] ↑ [163, 178, 181]	<i>Flavobacterium</i>	[158, 181]	<i>Bacteroides</i> *	[156, 180]
		<i>Parabacteroides</i>	[160, 168, 176, 81]	<i>Parabacteroides</i>	[157, 158, 162, 163]
		<i>Pedobacter</i>	[158]	<i>Prevotella</i>	[157–159, 163, 171, 172, 183]
		<i>Alistipes</i>	[176]	<i>Butyrivimonas</i>	[159, 160, 168]
		<i>Barnesella</i>	[183]	<i>Paraprevotella</i>	[160]
<i>Firmicutes</i> ( <i>Bacillota</i> )	↑ [166, 168, 172, 173, 180] ↓ [157, 163]	<i>Blautia</i>	[158, 160, 171, 175, 183]	<i>Clostridium</i> ( <i>clusters IV, XIVa</i> )*	[157, 158, 160, 175, 178]
		<i>Dorea</i>	[158, 171, 168]	<i>Faecalibacterium</i>	[156, 157, 170, 172, 175, 176, 181]
		<i>Ruminococcus</i>	[156, 160, 173, 176]	<i>Roseburia</i>	[157, 175, 177, 182]
		<i>Coprococcus</i>	[156, 160, 168]	<i>Lachnospira</i>	[160, 165, 171]
		<i>Megasphaera</i>	[160]	<i>Butyrivococcus</i>	[165, 176, 175]
		<i>Romboutsia</i>	[179]	<i>Dialister</i>	[165, 171, 176]
		<i>Anaerotruncus</i>	[176]	<i>Anaerostipes</i>	[157]
		<i>Streptococcus</i>	[157, 163, 165, 166, 172, 177]	<i>Lactobacillus</i>	[157, 158, 181]
<i>Proteobacteria</i> ( <i>Pseudomonadota</i> )	↑ [163, 175] ↓ [180, 173]	<i>Pseudomonas</i>	[158, 182]	<i>Sutterella</i>	[161]
		<i>Desulfovibrio</i>	[166, 167, 180]	<i>Succinivibrio</i>	[168]
		<i>Acinetobacter</i>	[162]	<i>Haemophilus</i>	[158, 175]
<i>Euryarchaeota</i> ( <i>Methanobacteriota</i> )	↑ [159, 160, 166, 176]	<i>Methanobrevibacter</i>	↑ [159, 160, 166, 176]	—	—
<i>Verrucomicrobia</i> ( <i>Verrucomicrobiota</i> )	↑ [156, 159, 160, 161, 162, 164, 166, 167, 171, 175, 179, 180, 183]	<i>Akkermansia</i>	↑ [156, 159–162, 164, 166, 167, 171, 179, 180, 183]	—	—
<i>Synergistetes</i> ( <i>Synergistota</i> )	↑ [160, 167, 175]	—	—	—	—
<i>Lentisphaerae</i> ( <i>Lentisphaerota</i> )	↑ [160, 175] ↓ [173]	—	—	—	—

\* На уровне вида отмечаются как уменьшение, так и увеличение определенных видов.

# В столбце филума в скобках даны новые названия филумов, хотя описание проводится по старой классификации, так как именно она используется во всех опубликованных работах.

авторы, отмечая возрастание доли *Akkermansia* у пациентов с первично прогрессирующим типом РС [167], а также положительную корреляцию численности *Akkermansia* с уровнем Th1-клеток [166] и с экспрессией провоспалительных генов в Т-клетках [159]. Скорее о негативной роли *Akkermansia* при РС также свидетельствуют данные А. Vallino и соавт. [184] о повышении уровня анти-*A. muciniphila* иммуноглобулина G (IgG) в спинномозговой жидкости пациентов с РС, который коррелировал с оценкой по шкале EDSS.

Наибольшие изменения на уровне рода отмечаются в структуре филума *Firmicutes*. Среди наиболее часто описываемых отличий состава микробиома кишечника пациентов с РС в филуме *Firmicutes* — уменьшение численности бутират-продуцирующих *Clostridium* кластеров IV и XIVa [157, 158, 160, 175, 178], рода *Faecalibacterium* [156, 157, 170, 172, 173, 175, 176, 181]; S. Miyake и соавт. [157] и Н. Tremlett и соавт. [160] наблюдали уменьшение численности этих бактерий на уровне вида (*Faecalibacterium prausnitzii*). К числу бактериальных родов с уменьшенной численностью при РС относятся также *Roseburia*, *Lachnospira* и *Dialister* (см. табл. 3).

Напротив, численность родов *Blautia*, *Dorea*, *Ruminococcus*, *Coprococcus* и *Streptococcus* возрастает при РС, что показано неоднократно. S. Miyake и соавт. [157], I. Cosorich и соавт. [163] и D. Takewaki и соавт. [177] отмечали различия *Streptococcus* на видовом уровне, но выявили разные виды. С. Miyake и соавт. [157] идентифицировали *S. thermophilus*, I. Cosorich и соавт. [163] — *S. mitis* и *S. oralis*, тогда как в случае D. Takewaki и соавт. [177] это были *S. salivarius*, *S. parasanguinis*, *S. anginosus*. Несмотря на большую согласованность данных по возрастанию доли рода *Streptococcus*, имеется также исследование, в котором авторы наблюдали снижение численности этих бактерий у пациентов с РС [181].

В филуме *Bacteroidetes* чаще описывается уменьшение как в целом филума, так и определенных бактериальных родов. Однонаправленные изменения (уменьшение) рода *Prevotella* показаны рядом авторов [158, 159, 163, 171]. На уровне вида изменения касались *P. copri* [157, 173] и *P. stercorea* [159]. Однако Н. Tremlett и соавт. [160] отмечают увеличение обоих видов *Prevotella* в составе кишечной микробиоты детей, больных РС, по сравнению со здоровыми, не выявив различий на уровне рода.

Кроме того, Q. Zeng и соавт. [172] обнаружили истощение численности группы *Prevotella-9*, а S. Jangi и соавт. [159], Н. Tremlett и соавт. [160] и N. Oezguen и соавт. [168] наблюдали

снижение численности другого представителя филума *Bacteroidetes* — рода *Butyricimonas*.

Вектор изменений рода *Parabacteroides* различается в исследованиях (см. табл. 3): показано в равной мере как уменьшение [157, 158, 162, 163], так и увеличение [160, 168, 176, 181] доли этих бактерий. В отдельных работах отмечалось возрастание численности родов *Flavobacterium* [158, 181], *Pedobacter* [158], *Alistipes* [176] и *Barnesella* [183].

Вероятно, важный факт — неоднократно выявленное увеличение в составе кишечного микробиома пациентов с РС как филума *Actinobacteria* в целом, так и рода *Bifidobacterium* в частности [157, 160, 168, 173, 177, 180]. Наличие высокого уровня бифидобактерий в составе кишечной микробиоты у пациентов с РС коррелировало с более высокой оценкой по EDSS [160]. Следует отметить, что увеличение *Bifidobacterium* при РС не исключительное событие: численность этих бактерий повышается также при неспецифическом язвенном колите [185]. Какое значение имеет это увеличение, неясно, но учитывая, что многие виды бифидобактерий используются в пищевых продуктах, биологически активных добавках и лечебных пробиотиках, получить ответ на этот вопрос необходимо. Примечательно, что численность рода *Lactobacillus*, так же широко используемого в пробиотиках, как повышалась [160, 176], так и снижалась [157, 158, 181] у пациентов с РС.

Показана также большая распространенность оппортунистических бактерий филума *Proteobacteria* в ЖКТ пациентов с РС, например родов *Pseudomonas* и *Mycoplana* [158], *Acinetobacter* [162], *Citrobacter*, *Bilophila*, *Desulfovibrio* [160], *Escherichia / Shigella* [168], на фоне общего снижения численности *Proteobacteria* [173, 180].

При определении бактериального состава методами культивирования или ПЦР, оппортунистический штамм *Clostridium perfringens* типа В (*Firmicutes*) чаще встречался в ЖКТ больных рассеянным склерозом по сравнению со здоровыми [186]. В той же пропорции *Clostridium perfringens* выявлялся в другой когорте пациентов с РС [187]. Кроме того, в сыворотке и спинномозговой жидкости некоторых больных обнаружили антитела против эpsilon-токсина, секретруемого *C. perfringens*, типами В и D [186]. Известно, что эpsilon-токсин этого патобионта может привести к микроангиопатии и нарушению целостности ГЭБ, а также к повреждению нейронов и олигодендроцитов [188–191].

Богатство и равномерность таксономического состава кишечного микробиома у пациентов во время ремиссии РС и здоровых людей были сопоставимыми [159, 160]. Однако в исследовании J. Chen и соавт. [158] показано, что лишь

у некоторых пациентов в стадии ремиссии РС состав кишечного микробиома схож с составом здоровых людей, у других же не отличался от кишечного микробиома находившихся в стадии обострения.

Наименее изученный вопрос — межполовые особенности состава микробиоты кишечника и их связь с различной заболеваемостью и течением РС у женщин и мужчин [7, 8]. Как показано в ряде работ, у здоровых женщин и мужчин состав кишечной микробиоты различается [102–105]. Только в одном исследовании описываются межполовые различия состава кишечной микробиоты у пациентов с РС — у женщин на фоне снижения количественного содержания гормонзависимых лактобацилл и эшерихий отмечался чрезмерный рост малопатогенных атипичных *Escherichia coli* и *Citrobacter* spp., тогда как у мужчин на фоне уменьшения *E. coli* чаще выявлялись *Klebsiella* sp., *Proteus* sp., а также *Staphylococcus aureus*, грибы рода *Candida* [187].

Таким образом, микробиом кишечника у пациентов с РС характеризуется умеренным дисбиозом, с истощением противовоспалительных и обогащением провоспалительных микроорганизмов [157], при этом выраженность дисбиоза возрастает по мере увеличения длительности и прогрессирования заболевания [180, 187].

Вариабельность результатов в разных исследованиях может быть связана как с различиями в методах секвенирования, географическим регионом исследованных когорт, разными типами течения, так и с индивидуальными характеристиками пациентов (пол, возраст, диета и пр.), вносящими вклад в состав кишечного микробиома [192]. Кроме того, получаемые пациентами препараты, изменяющие течение рассеянного склероза (ПИТРС), также влияют на состав кишечной микробиоты [156, 159, 173, 193, 194], хотя L.M. Cox и соавт. [179] считают, что статус болезни оказывает гораздо большее влияние на микробиом, чем терапия, поскольку препараты, изменяющие течение заболевания, в первую очередь действуют на иммунные механизмы заболевания, а не на кишечник.

Существуют также разногласия в оценке влияния терапии, используемой для лечения пациентов с РС, на состав кишечной микробиоты. В ряде исследований у пациентов, получавших лечение интерфероном  $\beta$  (IFN $\beta$ ) или глатирамера ацетатом, повышалась численность *Prevotella* (*Prevotella copri*), *Sutterella*, а также *Sarcina* по сравнению с пациентами, не получавшими ПИТРС [159, 173, 176], что авторами оценивалось как способность лечения корректировать дисбиоз и восстанавливать «здоровую» микробиоту кишечника. Однако ПИТРС могут негативно влиять на определенные симбиотические

бактериальные виды и функции ЖКТ, как показано в других исследованиях [193, 194].

Важно, что нарушение таксономической структуры кишечного микробиома приводит к изменению его функциональных свойств. Так, S. Jangi и соавт. [159] наблюдали изменения в микробиоме кишечника у пациентов с РС, которые коррелировали с изменениями в иммунном транскриптом. Как известно, иммунорегуляторными свойствами обладает спорообразующая фракция кишечных бактерий, которая истощается при РС [164].

Иммунный дисбаланс приводит к повышению проницаемости кишечника и гематоэнцефалического барьера, воспалению и нарушению связей между кишечником и мозгом, что способствует как возникновению, так и прогрессированию РС [195], это подтверждается выявленными различиями микробиома кишечника у пациентов с ремиттирующим и вторично-прогрессирующими типами РС [177].

Среди других функциональных изменений кишечного микробиома пациентов с РС, значимых для патогенеза РС, — увеличение числа бактериальных генов ABC-транспортеров и генов, связанных с липополисахарид-опосредованными молекулярными путями, что может способствовать аутоиммунному ответу посредством молекулярной мимикрии [174].

J. Chen и соавт. [158] определили 10 дифференцированно обогащенных COGs (Clusters of Orthologous Groups), в том числе, связанных с сигнальными путями, транспортом и метаболизмом липидов, а также с механизмами защиты, а P. Galluzzo и соавт. [180] наблюдали у пациентов с РС больше бактерий, способных восстанавливать сульфаты и окислять сульфиды.

Микробы взаимодействуют друг с другом, образуя микробные пищевые цепи, где они обеспечивают друг друга субстратом, поэтому в последнее время получил распространение анализ микробных сетей. Сетевой анализ, выполненный R.E. Ventura и соавт. [171], продемонстрировал снижение связности в структуре бактериальных подсетей у пациентов с РС по сравнению с контрольной группой, подтверждая гипотезу о существенных различиях в составе кишечного микробиома пациентов с РС. Более сложные сети микробного взаимодействия у здоровых людей, чем у пациентов с РС, обнаружили также Z. Ling и соавт. [175], а сетевой анализ, проведенный H. Tremlett и соавт. [182], выявил четкую структуру сообщества кишечной микробиоты для случаев РС с чрезмерной представленностью тесно связанных оппортунистических патогенов и недостаточной численностью таксонов, продуцирующих короткоцепочечные жирные кислоты. В совокупности имеющиеся данные

свидетельствуют, что структура сообщества кишечной микробиоты, функции и связи, а не только отдельные таксоны имеют значение при РС.

Предпринимаются попытки использовать кишечные микроорганизмы в качестве микробных маркеров для выявления заболеваний с применением различных методов, включая метагеномный анализ, филогенетические микрочипы, методы ДНК-фингерпринтинга и количественную ПЦР [196]. В свою очередь S. Bang и соавт. [197] предложили подмножества родов, которые можно использовать в качестве микробных маркеров для дифференцирования ряда заболеваний.

Используя алгоритм Boruta, J. Chen и соавт. [158] показали прогностическую значимость 18 бактериальных родов, в том числе *Adlercreutzia*, *Pedobacter*, *Pseudomonas*, *Coprobacillus*, *Dorea*, *Flavobacterium*, *Parabacteroides*, *Mycoplana*, *Haemophilus*, *Blautia* и *Collinsella*, были значимы для прогнозирования состояния заболевания.

Z. Ling и соавт. [175], проводя многомерный пошаговый логистический регрессионный анализ бактериальных родов, связанных с РС, выявили, что содержание *Faecalibacterium* и *Granulicatella* позволяет отличать пациентов с РС от здоровых людей.

Таким образом, не вызывает сомнения факт отличий кишечного микробиома у пациентов с РС и здоровых лиц, однако неясно: эти изменения кишечного микробиома при РС являются причиной заболевания или его следствием? Ответить на этот вопрос позволяют экспериментальные исследования на различных моделях ЭАЭ. Эти исследования убедительно демонстрируют роль кишечной микробиоты и как причинного фактора развития заболевания, и как фактора прогрессирования заболевания у животных.

### Экспериментальные доказательства вовлечения микробиоты кишечника в развитие аутоиммунных демиелинизирующих заболеваний

Представления о патогенезе и доказательства роли микробиоты кишечника при РС получены на экспериментальных моделях этого заболевания — ЭАЭ, при котором у животных наблюдаются сходные с рассеянным склерозом клинические проявления, гистологические признаки и этапы патогенеза (см. обзоры [198, 199]). В настоящее время используются как традиционные модели индуцированного ЭАЭ (иЭАЭ) у генетически восприимчивых линий животных (чаще всего мышей или крыс), так и модели спонтанного ЭАЭ (сЭАЭ) у трансгенных животных.

Индукцированные модели ЭАЭ вызываются введением гомогената спинного мозга, белков

миелина или их фрагментов с полным адьювантом Фрейнда (минеральное масло, содержащее инактивированные микобактерии, служащие лигандом toll-like receptor 2 — TLR2) [198]. Модели иЭАЭ имитируют аутоиммунные, воспалительные, демиелинизирующие и другие патологические процессы, запускаемые и модулируемые стимулами окружающей среды на восприимчивом полигенном фоне.

Спонтанные модели ЭАЭ включают генетически управляемые трансгенные линии мышей или крыс, у которых генетические изменения, влияющие на ключевые молекулы иммунной толерантности и воспаления, приводят к самопроизвольному развитию заболевания, без явного влияния экологических факторов. Модели сЭАЭ, позволяющие определить роль отдельных генов в развитии заболевания, основаны на трансгенной экспрессии BMP (basic myelin protein), MOG (myelin oligodendrocyte glycoprotein) или PLP (proteolipid protein) — специфического рецептора Т-клеток (TCR) у определенных линий мышей [200, 201].

Установлено, что ЭАЭ — аутоиммунное заболевание, опосредованное CD4<sup>+</sup> Т-клетками. Т-хелперы 1-го типа (Th1) и Th17-клетки, продуцирующие интерферон  $\gamma$  и интерлейкин (IL)-17 соответственно, играют ключевую роль в развитии заболевания. Напротив, Th2-клетки и регуляторные Т-клетки (Tregs), продуцирующие противовоспалительные цитокины IL-4 / IL-10 и IL-10 / трансформирующий фактор роста  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), играют супрессорную роль и важны в позднюю фазу ЭАЭ [25, 198, 199].

Основными этапами патогенеза ЭАЭ/РС считаются образование и сенсибилизация аутоантигенами Th17- и Th1-клеток, миграция активированных Т-клеток в центральной нервной системе (ЦНС), увеличение проницаемости ГЭБ, запуск нейровоспаления и аутоиммунных реакций в ЦНС с участием астроцитов и микроглии, демиелинизация, а также повреждение/гибель олигодендроцитов, аксонов и нейронов [25, 26].

Как было продемонстрировано на моделях иЭАЭ и сЭАЭ, для развития заболевания и модуляции его тяжести необходимо присутствие кишечной микробиоты. Так, истощение кишечной микробиоты у животных антибиотиками уменьшило клинические и патологические признаки ЭАЭ, а Т-клетки, выделенные из кишечных лимфатических узлов, продуцировали сниженное количество IL-17 [201].

У мышей с гиперэкспрессией рецептора TCR, распознающего BMP, ЭАЭ развивался без индукции при содержании в обычных условиях (SPF-мыши) и практически не развивался при содержании в среде без микробов (GF-мыши) [202]. Аналогичные результаты отме-

чались также у мышей, CD4<sup>+</sup>, Т-клетки которых экспрессировали трансгенный TCR, распознающий пептид MOG<sub>92-106</sub> с молекулами МНС класса II. У GF-мышей, как и в предыдущем случае, ЭАЭ развивался реже и с меньшей тяжестью, чем у SPF-мышей [203], что сопровождалось наличием меньшего количества Th17-клеток в собственной пластинке слизистой оболочки кишечника и сниженной секрецией IL-17 и IFN $\gamma$  Т-клетками селезенки в ответ на стимуляцию родственными антигенами. Авторы [203] предположили, что микробиота кишечника стимулирует провоспалительные иммунные реакции, которые приводят к развитию воспаления и патологии в ЦНС, активируя аутореактивные Th17-клетки, так как после колонизации GF-мышей микробиотой от SPF-мышей у реколонизированных мышей развивался ЭАЭ в течение нескольких недель. Именно Th17-, а не Th1-клеткам в настоящее время отводится ключевая роль в развитии ЭАЭ.

Нарушение индукции ЭАЭ, опосредованной Th17-клетками, у GF-мышей, наблюдаемое в двух независимых исследованиях, убедительно демонстрирует, что кишечная микробиота необходима для развития заболевания и может влиять на активность Th17-клеток. Это предположение подтверждается исследованиями, показавшими, что у GF-мышей число Th17-клеток в кишечнике редуцировано [204].

Обнаружены специфические непатогенные члены микробиоты, сегментированные нитевидные бактерии (SFB), которые способствуют дифференцировке Th17-клеток в тонком кишечнике [205]. Причем достаточно заселить кишечник животных только этими бактериями, чтобы запустить патологический процесс в ЦНС [206].

В пользу причинной роли кишечной микробиоты свидетельствует также факт воспроизведения фенотипа заболевания у GF-мышей путем переноса им фекальной микробиоты от пациентов с РС [161, 162]. К. Vege и соавт. [161] использовали фекальные трансплантаты от дискондартных по РС близнецов, причем микробиота от больных близнецов запускала развитие ЭАЭ у мышей в большем числе случаев и с более тяжелым течением, чем от здоровых.

Условия содержания животных влияли на заболеваемость не только в спонтанных, но и в индуцированных моделях ЭАЭ. В ответ на иммунизацию аутоантигенами ЭАЭ у GF-мышей не развивался, при этом в ЦНС были уменьшены провоспалительные ответы, опосредуемые Th17- и Th1-клетками. Но при колонизации кишечника этих мышей SFB у них развивался ЭАЭ, и наблюдались повышенные ответы Th17-клеток в толстой и тонкой кишке, а также в спинном мозге [206]. В другом исследова-

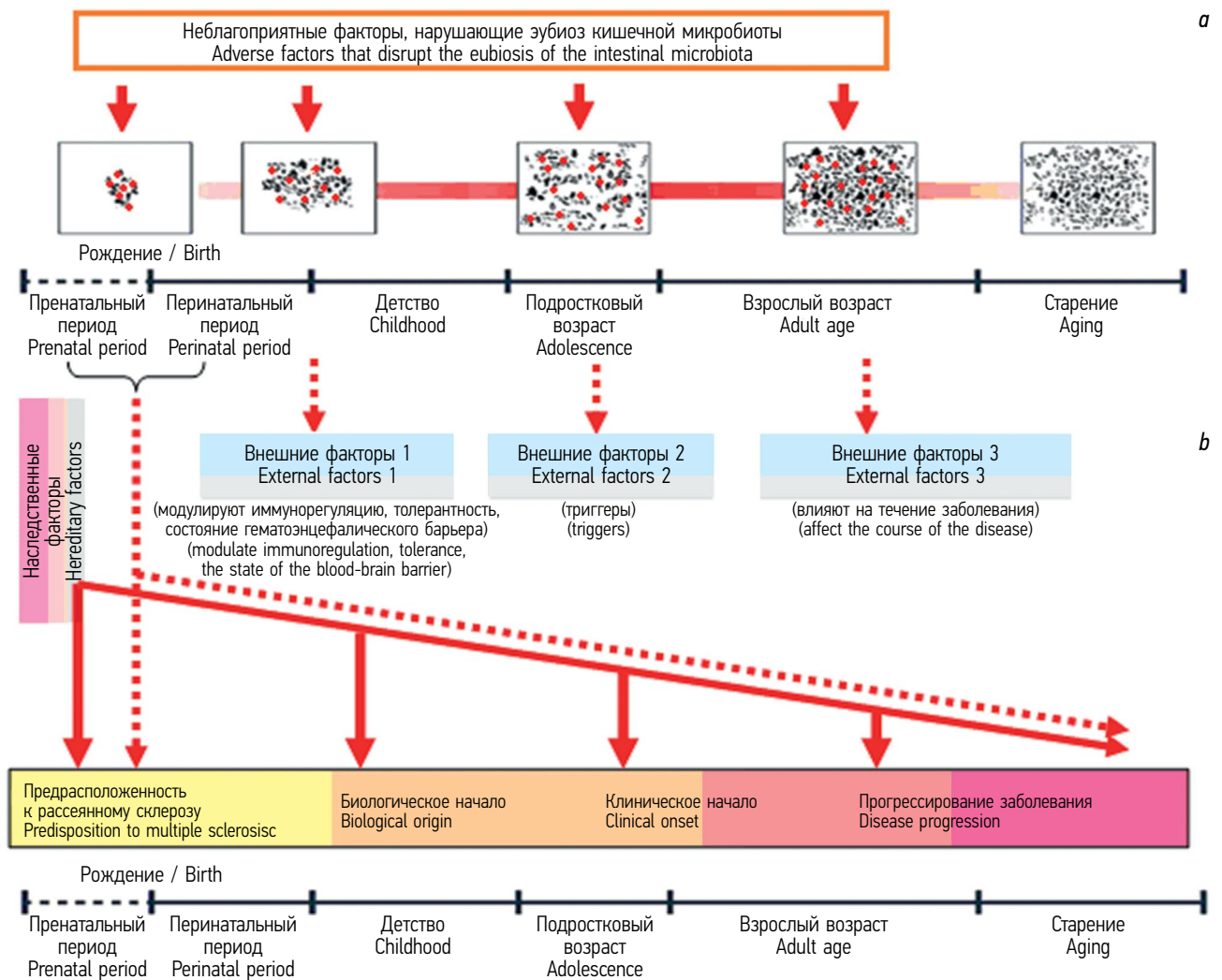
нии у мышей, кишечник которых был колонизирован только SFB, течение ЭАЭ сопровождалось существенным увеличением продукции провоспалительных цитокинов IL-17A и IFN $\gamma$  в спинном мозге и кишечнике [205].

Регуляторные Т-клетки, как известно, опосредуют супрессию воспалительных и аутоиммунных реакций [207]. Различные подтипы CD4<sup>+</sup> Treg-клеток индуцируются в месте инфекции, чтобы ослабить иммунный ответ после удаления патогена. Показано, что некоторые симбиотические виды бактерий, например *Bacteroides fragilis*, *B. thetaiotaomicron*, *F. prausnitzii*, также стимулируют дифференцировку CD4<sup>+</sup> Treg-клеток [208].

Предполагается, что микробиота поддерживает баланс Th/Treg, необходимый для нормального иммунного ответа, и в эубиотических условиях в кишечнике наблюдается баланс видов бактерий, которые стимулируют дифференцировку Th17- и Treg-клеток соответственно [206]. Нарушение этого баланса вследствие элиминации одних видов и чрезмерного увеличения других (состояние дисбиоза) может привести к чрезмерной реакции или супрессии как адаптивной, так и врожденной иммунной системы — это важный фактор развития различных заболеваний [209].

J.C. Clemente и соавт. [210] высказали предположение, что в развитии РС дисбиоз — ключевой момент, который запускает аутоиммунный ответ, направленный против собственных антигенов ЦНС. Следствие кишечного дисбиоза — увеличение численности и активация провоспалительных Th17-клеток, дефицит регуляторных Т-клеток, дисфункция иммунной системы слизистой оболочки кишечника, что, в свою очередь, приводит к локальному воспалению в кишечнике, которое в дальнейшем может индуцировать аутоиммунный процесс в ЦНС [195]. Известно, что метаболиты, вырабатываемые микробиотой кишечника, способны достигать системного кровообращения, пересекать ГЭБ и модулировать нейровоспаление [211].

Исследования кишечного микробиома двух линий мышей C57BL/6 и SJL/J, развивающих хроническую прогрессирующую (П-ЭАЭ) и ремиттирующую (Р-ЭАЭ) формы ЭАЭ соответственно, показали, что исходный бактериальный фон у них различается: у первых преобладание *Bacteroidetes*, а у вторых — *Firmicutes*. На уровне рода у мышей с развившимся в дальнейшем П-ЭАЭ, были представлены в большем количестве рода *S-24-7*, *Lactobacillus*, *Clostridium*, *Anaerostipes* и *Dorea*, тогда как у мышей с Р-ЭАЭ преобладали *Coprococcus*, *Oscillospira*, *Ruminococcus*. На пике заболевания у мышей с П-ЭАЭ на фоне снижения численности *Lactobacillus*, *Clostridium* и *Dorea* возрастала численность *rc4-4*



**Рисунок.** Соответствие возрастных изменений микробного разнообразия в кишечнике (a) гипотетической временной шкале событий естественного развития рассеянного склероза, предложенной E. Granieri – M. Pugliatti, и (b) модифицированной А.Н. Бойко и др. [213].

**Figure.** Accordance of age-related changes in microbial diversity in the intestine (a) to the hypothetical time scale of events in the natural development of multiple sclerosis proposed by E. Granieri – M. Pugliatti and (b) modified by A.N. Boyko et al. [213]

и *Akkermansia*, а для мышей с Р-ЭАЭ было характерно сокращение численности *Coprococcus*, *Oscillospira* и *Ruminococcus* на фоне возрастания численности *Bacteroides*, *Parabacteroides*, *Prevotella*, *S24-7*, *Odoribacter* и *Tenericutes* [212]. Эти данные показывают, что исходный микробный фон может предопределять дальнейшее течение заболевания, а изменения микробиома в ходе заболевания — поддерживать его фенотип, причем одни микроорганизмы могут облегчать течение заболевания, тогда как другие его усугубляют.

Таким образом, кишечная микробиота может играть комплексную роль в патогенезе рассеянного склероза: выступать в качестве предрасполагающего фактора, быть триггером заболевания, поддерживать патологические процессы и способствовать прогрессированию заболевания или, напротив, ограничивать воспалительные

и аутоиммунные реакции, стимулировать регенеративные процессы. Какую роль будет играть микробиота, зависит от свойств микроорганизмов, населяющих кишечник в конкретную стадию патогенеза РС.

Действие факторов, влияющих на предрасположенность, начало и течение РС, по времени совпадает с динамикой формирования и естественных изменений кишечной микробиоты в течение жизни (см. рисунок). Можно предположить, что нарушения состава кишечной микробиоты (дисбиоз) в различные возрастные периоды могут быть этими предрасполагающими факторами или, по крайней мере, опосредовать их действие.

Различные внешние факторы могут играть разную роль в развитии РС у предрасположенных лиц (см. рисунок): «фоновые» факторы

(факторы 1) могут формировать биологические предпосылки для развития РС; факторы-триггеры (факторы 2) инициируют активный патологический процесс, реализующийся клинически в виде РС; факторы, способствующие повторным срывам толерантности к аутоантигенам нервной ткани (факторы 3), влияют на частоту обострений и прогрессирование РС [213]. По нашему предположению, нарушение состава (дисбиоз) микробиоты кишечника из-за действия неблагоприятных факторов в соответствующий возрастной период может выступать в качестве внешних факторов 1, 2 и 3 [213] или опосредовать их действие, при этом aberrантное формирование микробиома в пренатальный и перинатальный период у генетически предрасположенных лиц может быть фактором предрасположенности к РС.

### Заключение

С каждым годом заболеваемость рассеянным склерозом неуклонно возрастает, особенно в странах с высоким уровнем гигиены и здравоохранения. Выяснено, что предрасполагающие к РС факторы — дефицит витамина D, диета, образ жизни, инфекции, ожирение, курение, стрессы — в той или иной степени связаны с изменением состава микробиоты кишечника. Дисбиоз кишечной микробиоты, обнаруженный у пациентов с РС, может быть как причиной, так и следствием заболевания, при этом экспериментальные данные свидетельствуют о причинной роли кишечной микробиоты в развитии ЭАЭ и РС. Это открывает пути как для принципиально новой стратегии лечения РС, так и для предотвращения его развития путем коррекции состава кишечной микробиоты на разных стадиях развития, включая доклиническую. Обобщая приведенные данные, можно предположить, что кишечная микробиота может быть фактором предрасположенности к РС, триггерным фактором, фактором поддержания патологического процесса и прогрессирования заболевания. Роль кишечной микробиоты в реализации генетического риска и данные, подтверждающие точку зрения, что aberrантное формирование кишечной микробиоты на ранних этапах жизни может быть фактором, повышающим риск развития рассеянного склероза, будут рассмотрены в следующей части обзора.

### Дополнительная информация

**Источник финансирования.** Статья не имеет спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов, связанного с подготовкой и публикацией статьи.

### Additional information

**Funding sources.** The article has no sponsorship.

**Competing interests.** The author declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

### Список литературы

- Lassmann H., Brück W., Lucchinetti C. The immunopathology of multiple sclerosis: an overview // *Brain Pathol.* 2007. Vol. 17, No. 2. P. 210–218. DOI: 10.1111/j.1750-3639.2007.00064.x
- Kingwell E., Marriott J.J., Jette N. et al. Incidence and prevalence of multiple sclerosis in Europe: a systematic review // *BMC Neurol.* 2013. Vol. 13. P. 128. DOI: 10.1186/1471-2377-13-128
- Stys P.K., Zamponi G.W., van Minnen J., Geurts J.J. Will the real multiple sclerosis please stand up? // *Nat. Rev. Neurosci.* 2012. Vol. 13, No. 7. P. 507–514. DOI: 10.1038/nrn3275
- Koch-Henriksen N., Sorensen P.S. The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology // *Lancet Neurol.* 2010. Vol. 9, No. 5. P. 520–532. DOI: 10.1016/S1474-4422(10)70064-8
- Filippi M., Bar-Or A., Piehl F. et al. Multiple sclerosis // *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2018. Vol. 4, No. 1. P. 43. DOI: 10.1038/s41572-018-0041-4
- Dobson R., Giovannoni G. Multiple sclerosis — a review // *Eur. J. Neurol.* 2019. Vol. 26, No. 1. P. 27–40. DOI: 10.1111/ene.13819
- Orton S.M., Herrera B.M., Yee I.M. et al. Sex ratio of multiple sclerosis in Canada: a longitudinal study // *Lancet Neurol.* 2006. Vol. 5, No. 11. P. 932–936. DOI: 10.1016/S1474-4422(06)70581-6
- Trojano M., Lucchese G., Graziano G. et al. Geographical variations in sex ratio trends over time in multiple sclerosis // *PLoS One.* 2012. Vol. 7, No. 10. P. e48078. DOI: 10.1371/journal.pone.0048078
- Tomassini V., Pozzilli C. Sex hormone, brain damage and clinical course of multiple sclerosis // *J. Neurol. Sci.* 2009. Vol. 286, No. 1–2. P. 35–39. DOI: 10.1016/j.jns.2009.04.014
- Noseworthy J.H., Lucchinetti C., Rodriguez M., Weinshenker B.G. Multiple sclerosis // *N. Engl. J. Med.* 2000. Vol. 343, No. 13. P. 938–952. DOI: 10.1056/NEJM200009283431307
- Compston A., Coles A. Multiple sclerosis // *Lancet.* 2008. Vol. 372, No. 9648. P. 1502–1517. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61620-7
- Rovaris M., Confavreux C., Furlan R. et al. Secondary progressive multiple sclerosis: current knowledge and future challenges // *Lancet Neurol.* 2006. Vol. 5, No. 4. P. 343–354. DOI: 10.1016/S1474-4422(06)70410-0
- Peterson J.W., Trapp B.D. Neuropathobiology of multiple sclerosis // *Neurol. Clin.* 2005. Vol. 23, No. 1. P. 107–129, vi–vii. DOI: 10.1016/j.ncl.2004.09.008
- Levinthal D.J., Rahman F., Nusrat S. et al. Adding to the burden: gastrointestinal symptoms and syndromes in multiple sclerosis // *Mult. Scler. Int.* 2013. Vol. 2013. P. 319201. DOI: 10.1155/2013/319201
- Ghasemi N., Razavi S., Nikzad E. Multiple sclerosis: Pathogenesis, symptoms, diagnoses and cell-based therapy // *Cell J.* 2017. Vol. 19, No. 1. P. 1–10. DOI: 10.22074/cellj.2016.4867
- Trapp B.D., Peterson J., Ransohoff R.M. et al. Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis // *N. Engl. J. Med.* 1998. Vol. 338, No. 5. P. 278–285. DOI: 10.1056/NEJM199801293380502

17. Lucchinetti C., Brück W., Parisi J. et al. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination // *Ann. Neurol.* 2000. Vol. 47, No. 6. P. 707–717. DOI: 10.1002/1531-8249(200006)47:6<707::aid-ana3>3.0.co;2-q
18. Sospedra M., Martin R. Immunology of multiple sclerosis // *Annu. Rev. Immunol.* 2005. Vol. 23. P. 683–747. DOI: 10.1146/annurev.immunol.23.021704.115707
19. Frohman E.M., Racke M.K., Raine C.S. Multiple sclerosis — the plaque and its pathogenesis // *N. Engl. J. Med.* 2006. Vol. 354, No. 9. P. 942–955. DOI: 10.1056/NEJMra052130
20. Frischer J.M., Bramow S., Dal-Bianco A. et al. The relation between inflammation and neurodegeneration in multiple sclerosis brain // *Brain.* 2009. Vol. 132, No. Pt 5. P. 1175–1189. DOI: 10.1093/brain/awp070
21. Weygandt M., Hackmack K., Pfüller C. et al. MRI pattern recognition in multiple sclerosis normal-appearing brain areas // *PLoS One.* 2011. Vol. 6, No. 6. P. e21138. DOI: 10.1371/journal.pone.0021138
22. Venken K., Hellings N., Broekmans T. et al. Natural naive CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD127<sup>low</sup> regulatory T cell (Treg) development and function are disturbed in multiple sclerosis patients: recovery of memory Treg homeostasis during disease progression // *J. Immunol.* 2008. Vol. 180, No. 9. P. 6411–6420. DOI: 10.4049/jimmunol.180.9.6411
23. Nylander A., Hafler D.A. Multiple sclerosis // *J. Clin. Invest.* 2012. Vol. 122, No. 4. P. 1180–1188. DOI: 10.1172/JCI58649
24. El Behi M., Dubucquoi S., Lefranc D. et al. New insights into cell responses involved in experimental autoimmune encephalomyelitis and multiple sclerosis // *Immunol. Lett.* 2005. Vol. 96, No. 1. P. 11–26. DOI: 10.1016/j.imlet.2004.07.017
25. Абдурасулова И.Н., Клименко В.М. Роль иммунных и глиальных клеток в процессах нейродегенерации // *Медицинский академический журнал.* 2011. Т. 11, № 1. С. 12–29. DOI: 10.17816/MAJ11112-29
26. Абдурасулова И.Н., Клименко В.М. Гетерогенность механизмов повреждения нервных клеток при демиелинизирующих аутоиммунных заболеваниях ЦНС // *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова.* 2010. Т. 96, № 1. С. 50–68.
27. Miller E., Wachowicz B., Majsterek I. Advances in antioxidative therapy of multiple sclerosis // *Curr. Med. Chem.* 2013. Vol. 20, No. 37. P. 4720–4730. DOI: 10.2174/09298673113209990156
28. Trapp B.D., Nave K.A. Multiple sclerosis: an immune or neurodegenerative disorder? // *Annu. Rev. Neurosci.* 2008. Vol. 31. P. 247–269. DOI: 10.1146/annurev.neuro.30.051606.094313
29. Weng M., Walker W.A. The role of gut microbiota in programming the immune phenotype // *J. Dev. Orig. Health Dis.* 2013. Vol. 4, No. 3. P. 203–214. DOI: 10.1017/S2040174412000712
30. Wekerle H. Nature plus Nurture: the triggering of multiple sclerosis // *Swiss. Med. Wkly.* 2015. Vol. 145. P. w14189. DOI: 10.4414/smw.2015.14189
31. Eftekharian M.M., Sayad A., Omrani M.D. et al. Single nucleotide polymorphism in the *FOXP3* gene are associated with increased risk of relapsing–remitting multiple sclerosis // *Hum. Antibodies.* 2016. Vol. 24, No. 3–4. P. 85–90. DOI: 10.3233/HAB-160299
32. Wawrusiewicz-Kurylonek N., Chorąży M., Posmyk R. et al. The *FOXP3* rs3761547 gene polymorphism in multiple sclerosis as a male-specific risk factor // *Neuromolecular Med.* 2018. Vol. 20, No. 4. P. 537–543. DOI: 10.1007/s12017-018-8512-z
33. Bush W.S., Sawcer S.J., de Jager P.L. et al. Evidence for polygenic susceptibility to multiple sclerosis — the shape of things to come // *Am. J. Hum. Genet.* 2010. Vol. 86, No. 4. P. 621–625. DOI: 10.1016/j.ajhg.2010.02.027
34. International Multiple Sclerosis Genetics Consortium; Wellcome Trust Case Control Consortium 2; Sawcer S., Hellenthal G., Pirinen M. et al. Genetic risk and a primary role for cell-mediated immune mechanisms in multiple sclerosis // *Nature.* 2011. Vol. 476, No. 7359. P. 214–219. DOI: 10.1038/nature10251
35. Beecham A.H., Patsopoulos N.A., Xifara D.K. et al. Analysis of immune-related loci identifies 48 new susceptibility variants for multiple sclerosis // *Nat. Genet.* 2013. Vol. 45, No. 11. P. 1353–1360. DOI: 10.1038/ng.2770
36. Lill C.M., Luessi F., Alcina A. et al. Genome-wide significant association with seven novel multiple sclerosis risk loci // *J. Med. Genet.* 2015. Vol. 52, No. 12. P. 848–855. DOI: 10.1136/jmedgenet-2015-103442
37. Wang J.H., Pappas D., de Jager P.L. et al. Modeling the cumulative genetic risk for multiple sclerosis from genome-wide association data // *Genome Med.* 2011. Vol. 3, No. 1. P. 3. DOI: 10.1186/gm217
38. Australia and New Zealand Multiple Sclerosis Genetics Consortium (ANZgene). Genome-wide association study identifies new multiple sclerosis susceptibility loci on chromosomes 12 and 20 // *Nat. Genet.* 2009. Vol. 41, No. 7. P. 824–828. DOI: 10.1038/ng.396
39. International Multiple Sclerosis Genetics Consortium; Patsopoulos N.A., Baranzini S.E., Santaniello A. et al. The multiple sclerosis genomic map: Role of peripheral immune cells and resident microglia in susceptibility // *bioRxiv.* 2017. DOI: 10.1101/143933
40. Liodyno V., Abdurasulova I., Bisaga G. et al. Single nucleotide polymorphism rs948854 in human galanin gene and multiple sclerosis: a gender-specific risk factor // *J. Neurosci. Res.* 2017. Vol. 95, No. 1–2. P. 644–651. DOI: 10.1002/jnr.23887
41. Liodyno V., Abdurasulova I., Tatarinov A. et al. The effect of galanin gene polymorphism RS948854 on the severity of multiple sclerosis course: a significant association with the age of onset // *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2020. Vol. 37. P. 101439. DOI: 10.1016/j.msard.2019.101439
42. Liodyno V., Abdurasulova I., Negoreeva I. et al. Common genetic variant rs2821557 in *KCNA3* is linked to a severity of multiple sclerosis // *J. Neurosci. Res.* 2021. Vol. 99, No. 1. P. 200–208. DOI: 10.1002/jnr.24596
43. Mumford C.J., Wood N.W., Kellar-Wood H. et al. The British Isles survey of multiple sclerosis in twins // *Neurology.* 1994. Vol. 44, No. 1. P. 11–15. DOI: 10.1212/wnl.44.1.11
44. Willer C.J., Dyment D.A., Risch N.J. et al. Twin concordance and sibling recurrence rates in multiple sclerosis // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2003. Vol. 100, No. 22. P. 12877–12882. DOI: 10.1073/pnas.1932604100
45. Olsson T., Barcellos L.F., Alfredsson L. Interactions between genetic, lifestyle and environmental risk factors for multiple sclerosis // *Nat. Rev. Neurol.* 2017. Vol. 13, No. 1. P. 25–36. DOI: 10.1038/nrneuro.2016.187
46. Leibowitz U., Antonovsky A., Medalie J.M. et al. Epidemiological study of multiple sclerosis in Israel. II. Multiple sclerosis and level of sanitation // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 1966. Vol. 29, No. 1. P. 60–68. DOI: 10.1136/jnnp.29.1.60



47. Alotaibi S., Kennedy J., Tellier R. et al. Epstein-barr virus in pediatric multiple sclerosis // *JAMA*. 2004. Vol. 291, No. 15. P. 1875–1879. DOI: 10.1001/jama.291.15.1875
48. Munger K.L., Levin L.I., Hollis B.W. et al. Serum 25-Hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis // *JAMA*. 2006. Vol. 296, No. 23. P. 2832–2838. DOI: 10.1001/jama.296.23.2832
49. Spelman T., Gray O., Trojano M. et al. Seasonal variation of relapse rate in multiple sclerosis is latitude dependent // *Ann. Neurol.* 2014. Vol. 76, No. 6. P. 880–890. DOI: 10.1002/ana.24287
50. Ascherio A., Munger K.L., White R. et al. Vitamin D as an early predictor of multiple sclerosis activity and progression // *JAMA Neurol.* 2014. Vol. 71, No. 3. P. 306–314. DOI: 10.1001/jamaneurol.2013.5993
51. Farez M.F., Fiol M.P., Gaitán M.I. et al. Sodium intake is associated with increased disease activity in multiple sclerosis // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2015. Vol. 86, No. 1. P. 26–31. DOI: 10.1136/jnnp-2014-307928
52. Bagur M.J., Murcia M.A., Jimenez-Monreal A.M. et al. Influence of diet in multiple sclerosis: a systematic review // *Adv. Nutr.* 2017. Vol. 8, No. 3. P. 463–472. DOI: 10.3945/an.116.014191
53. Hedström A.K., Alfredsson L., Olsson T. Environmental factors and their interactions with risk genotypes in MS susceptibility // *Curr. Opin. Neurol.* 2016. Vol. 29, No. 3. P. 293–298. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000329
54. Mohr D.C. Stress and multiple sclerosis // *J. Neurol.* 2007. Vol. 254 Suppl 2. P. 1165–1168. DOI: 10.1007/s00415-007-2015-4
55. Artemiadis A.K., Anagnostouli M.C., Alexopoulos E.C. Stress as a risk factor for multiple sclerosis onset or relapse: a systematic review // *Neuroepidemiology*. 2011. Vol. 36, No. 2. P. 109–120. DOI: 10.1159/000323953
56. Hawkes C.H. Smoking is a risk factor for multiple sclerosis: a meta-analysis // *Mult. Scler.* 2007. Vol. 13, No. 5. P. 610–615. DOI: 10.1177/1352458506073501
57. Jafari N., Hintzen R.Q. The association between cigarette smoking and multiple sclerosis // *J. Neurol. Sci.* 2011. Vol. 311, No. 1–2. P. 78–85. DOI: 10.1016/j.jns.2011.09.008
58. Munger K.L. Childhood obesity is a risk factor for multiple sclerosis // *Mult. Scler.* 2013. Vol. 19, No. 13. P. 1800. DOI: 10.1177/1352458513507357
59. Jahanfar S., Duggan T., Tkachuk S., Tremlett H. Factors associated with onset, relapses or progression in multiple sclerosis: a systematic review // *Neurotoxicology*. 2017. Vol. 61. P. 189–212. DOI: 10.1016/j.neuro.2016.03.020
60. Granieri E., Casetta I., Tola M.R., Ferrante P. Multiple sclerosis: infectious hypothesis // *Neurol. Sci.* 2001. Vol. 22, No. 2. P. 179–185. DOI: 10.1007/s100720170021
61. Haegert D.G. The initiation of multiple sclerosis: a new infectious hypothesis // *Med. Hypotheses*. 2003. Vol. 60, No. 2. P. 165–170. DOI: 10.1016/s0306-9877(02)00349-3
62. Challoner P.B., Smith K.T., Parker J.D. et al. Plaque associated expression of human herpesvirus 6 in multiple sclerosis // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1995. Vol. 92, No. 16. P. 7440–7444. DOI: 10.1073/pnas.92.16.7440
63. Soldan S.S., Berti R., Salem N. et al. Association of human herpes virus 6 (HHV-6) with multiple sclerosis: increased IgM response to HHV-6 early antigen and detection of serum HHV-6 DNA // *Nat. Med.* 1997. Vol. 3, No. 12. P. 1394–1397. DOI: 10.1038/nm1297-1394
64. Ascherio A., Munch M. Epstein-Barr virus and multiple sclerosis // *Epidemiology*. 2000. Vol. 11, No. 2. P. 220–224. DOI: 10.1097/00001648-2000030000-00023
65. Fierz W. Multiple sclerosis: an example of pathogenic viral interaction? // *Virology*. 2017. Vol. 14, No. 1. P. 42. DOI: 10.1186/s12985-017-0719-3
66. Antony J.M., DesLauriers A.M., Bhat R.K. et al. Human endogenous retroviruses and multiple sclerosis: Innocent bystanders or disease determinants? // *Biochim. Biophys. Acta*. 2011. Vol. 1812, No. 2. P. 162–176. DOI: 10.1016/j.bbdis.2010.07.016
67. Bahar M., Ashtari F., Aghaei M. et al. Mycoplasma pneumonia seropositivity in Iranian patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomized case-control study // *J. Pak. Med. Assoc.* 2012. Vol. 62, No. 3 Suppl 2. P. S6–8.
68. Munger K.L., Peeling R.W., Hernan M.A. Infection with Chlamydia pneumoniae and risk of multiple sclerosis // *Epidemiology*. 2003. Vol. 14, No. 2. P. 141–147. DOI: 10.1097/01.EDE.0000050699.23957.8E
69. Buljevac D., Flach H.Z., Hop W.C. et al. Prospective study on the relationship between infections and multiple sclerosis exacerbations // *Brain*. 2002. Vol. 125, No. Pt 5. P. 952–960. DOI: 10.1093/brain/awf098
70. Steelman A.J. Infection as an environmental trigger of multiple sclerosis disease exacerbation // *Front. Immunol.* 2015. Vol. 6. P. 520. DOI: 10.3389/fimmu.2015.00520
71. Kurtzke J.F. A reassessment of the distribution of multiple sclerosis. Part one // *Acta Neurol. Scand.* 1975. Vol. 51, No. 2. P. 110–136. DOI: 10.1111/j.1600-0404.1975.tb01364.x
72. Browne P., Chandraratna D., Angood C. et al. Atlas of multiple sclerosis 2013: a growing global problem with widespread inequity // *Neurology*. 2014. Vol. 83, No. 11. P. 1022–1024. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000768
73. Osoegawa M., Kira J., Fukazawa T. et al. Temporal changes and geographical differences in multiple sclerosis phenotypes in Japanese: nationwide survey results over 30 years // *Mult. Scler.* 2009. Vol. 15, No. 2. P. 159–173. DOI: 10.1177/1352458508098372
74. Houzen H., Niino M., Hata D. et al. Increasing prevalence and incidence of multiple sclerosis in northern Japan // *Mult. Scler.* 2008. Vol. 14, No. 7. P. 887–892. DOI: 10.1177/1352458508090226
75. Jancic J., Nikolic B., Ivancevic N. et al. Multiple sclerosis in pediatrics: current concepts and treatment options // *Neurol. Ther.* 2016. Vol. 5, No. 2. P. 131–143. DOI: 10.1007/s40120-016-0052-6
76. Strachan D.P. Hay fever, hygiene, and household size // *BMJ*. 1989. Vol. 299, No. 6710. P. 1259–1260. DOI: 10.1136/bmj.299.6710.1259
77. Fleming J., Fabry Z. The hygiene hypothesis and multiple sclerosis // *Ann. Neurol.* 2007. Vol. 61, No. 2. P. 85–89. DOI: 10.1002/ana.21092
78. Krone B., Grange J.M. Paradigms in multiple sclerosis: time for a change, time for a unifying concept // *Inflammopharmacol.* 2011. Vol. 19, No. 4. P. 187–195. DOI: 10.1007/s10787-011-0084-6
79. Nielsen T.R., Rostgaard K., Nielsen N.M. et al. Multiple sclerosis after infectious mononucleosis // *Arch. Neurol.* 2007. Vol. 64, No. 1. P. 72–75. DOI: 10.1001/archneur.64.1.72
80. Esposito S., Bonavita S., Sparaco M. et al. The role of diet in multiple sclerosis: a review // *Nutr. Neurosci.* 2018. Vol. 21, No. 6. P. 377–390. DOI: 10.1080/1028415X.2017.1303016
81. Kira J., Yamasaki K., Horiuchi I. et al. Changes in the clinical phenotypes of multiple sclerosis during the past 50 years

- in Japan // *J. Neurol. Sci.* 1999. Vol. 166, No. 1. P. 53–57. DOI: 10.1016/s0022-510x(99)00115-x
82. Gimeno D., Kivimäki M., Brunner E.J. et al. Associations of C-reactive protein and interleukin-6 with cognitive symptoms of depression: 12-year follow-up of the Whitehall II study // *Psychol. Med.* 2009. Vol. 39, No. 3. P. 413–423. DOI: 10.1017/S0033291708003723
  83. Berer K., Krishnamoorthy G. Commensal gut flora and brain autoimmunity: a love or hate affair? // *Acta Neuropathol.* 2012. Vol. 123, No. 5. P. 639–651. DOI: 10.1007/s00401-012-0949-9
  84. Brown J., Quattrocchi B., Everett C. et al. Gut commensals, dysbiosis, and immune response imbalance in the pathogenesis of multiple sclerosis // *Mult. Scler.* 2021. Vol. 27, No. 6. P. 807–811. DOI: 10.1177/1352458520928301
  85. Barcellos L.F., Oksenberg J.R., Green A.J. et al. Genetic basis for clinical expression in multiple sclerosis // *Brain.* 2002. Vol. 125, No. Pt 1. P. 150–158. DOI: 10.1093/brain/awf009
  86. Imani D., Azimi A., Salehi Z. et al. Association of nod-like receptor protein-3 single nucleotide gene polymorphisms and expression with the susceptibility to relapsing–remitting multiple sclerosis // *Int. J. Immunogenet.* 2018. Vol. 45, No. 6. P. 329–336. DOI: 10.1111/iji.12401
  87. Racke M.K., Drew P.D. Toll-like receptors in multiple sclerosis // *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2009. Vol. 336. P. 155–168. DOI: 10.1007/978-3-642-00549-7\_9
  88. Gharagozloo M., Gris K.V., Mahvelati T. et al. NLR-dependent regulation of inflammation in multiple sclerosis // *Front. Immunol.* 2018. Vol. 8. P. 2012. DOI: 10.3389/fimmu.2017.02012
  89. Maghzi A.-H., Etemadifar M., Heshmat-Ghahdarjani K. et al. Cesarean delivery may increase the risk of multiple sclerosis // *Mult. Scler.* 2012. Vol. 18, No. 4. P. 468–471. DOI: 10.1177/1352458511424904
  90. Nielsen N.M., Bager P., Stenager E. et al. Cesarean section and offspring's risk of multiple sclerosis: a Danish nationwide cohort study // *Mult. Scler.* 2013. Vol. 19, No. 11. P. 1473–1477. DOI: 10.1177/1352458513480010
  91. Conradi S., Malzahn U., Paul F. et al. Breastfeeding is associated with lower risk for multiple sclerosis // *Mult. Scler.* 2013. Vol. 19, No. 5. P. 553–558. DOI: 10.1177/1352458512459683
  92. Ragnedda G., Leoni S., Parpinel M. et al. Reduced duration of breastfeeding is associated with a higher risk of multiple sclerosis in both Italian and Norwegian adult males: the EnvMMS study // *J. Neurol.* 2015. Vol. 262, No. 5. P. 1271–1277. DOI: 10.1007/s00415-015-7704
  93. Kleinewietfeld M., Manzel A., Titze J. et al. Sodium chloride drives autoimmune disease by the induction of pathogenic TH17 cells // *Nature.* 2013. Vol. 496, No. 7446. P. 518–522. DOI: 10.1038/nature11868
  94. Sedaghat F., Jessri M., Behrooz M. et al. Mediterranean diet adherence and risk of multiple sclerosis: a case-control study // *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* 2016. Vol. 25, No. 2. P. 377–384. DOI: 10.6133/apjcn.2016.25.2.12
  95. Andeweg S.P., Keşmir C., Dutilh B.E. Quantifying the impact of human leukocyte antigen on the human gut microbiota // *mSphere.* 2021. Vol. 6, No. 4. P. e00476–21. DOI: 10.1128/mSphere.00476-21
  96. Carvalho F.A., Koren O., Goodrich J.K. et al. Transient inability to manage Proteobacteria promotes chronic gut inflammation in TLR5-deficient mice // *Cell Host Microbe.* 2012. Vol. 12, No. 2. P. 139–152. DOI: 10.1016/j.chom.2012.07.004
  97. Knights D., Silverberg M.S., Weersma R.K. et al. Complex host genetics influence the microbiome in inflammatory bowel disease // *Genome Med.* 2014. Vol. 6, No. 12. P. 107. DOI: 10.1186/s13073-014-0107-1
  98. Wang J., Thingholm L.B., Skiecevičienė J. et al. Genome-wide association analysis identifies variation in vitamin D receptor and other host factors influencing the gut microbiota // *Nat. Genet.* 2016. Vol. 48, No. 11. P. 1396–1406. DOI: 10.1038/ng.3695
  99. Bäckhed F., Roswall J., Peng Y. et al. Dynamics and stabilization of the human gut microbiome during the first year of life // *Cell Host Microbe.* 2015. Vol. 17, No. 5. P. 690–703. DOI: 10.1016/j.chom.2015.04.004
  100. Ma J., Li Z., Zhang W. et al. Comparison of gut microbiota in exclusively breast-fed and formula-fed babies: a study of 91 term infants // *Sci. Rep.* 2020. Vol. 10, No. 1. P. 15792. DOI: 10.1038/s41598-020-72635-x
  101. Mueller S., Saunier K., Hanisch C. et al. Differences in fecal microbiota in different European study populations in relation to age, gender, and country: a cross-sectional study // *Appl. Environ. Microbiol.* 2006. Vol. 72, No. 2. P. 1027–1033. DOI: 10.1128/AEM.72.2.1027-1033.2006
  102. Singh P., Manning S.D. Impact of age and sex on the composition and abundance of the intestinal microbiota in individuals with and without enteric infections // *Ann. Epidemiol.* 2016. Vol. 26, No. 5. P. 380–385. DOI: 10.1016/j.annepidem.2016.03.007
  103. Sinha T., Vich Vila A., Garmaeva S. et al. Analysis of 1135 gut metagenomes identifies sex-specific resistome profiles // *Gut Microbes.* 2019. Vol. 10, No. 3. P. 358–366. DOI: 10.1080/19490976.2018.1528822
  104. Koliada A., Moseiko V., Romanenko M. et al. Sex differences in the phylum-level human gut microbiota composition // *BMC Microbiol.* 2021. Vol. 21, No. 1. P. 131. DOI: 10.1186/s12866-021-02198-y
  105. Carvalho-Queiroz C., Johansson M.A., Persson J.-O. et al. Associations between EBV and CMV seropositivity, early exposures, and gut microbiota in a prospective birth cohort: A 10-Year follow-up // *Front. Pediatr.* 2016. Vol. 4. P. 93. DOI: 10.3389/fped.2016.00093
  106. Hollins S.L., Hodgson D.M. Stress, microbiota, and immunity // *Curr. Opin. Behav. Sci.* 2019. Vol. 28. P. 66–71. DOI: 10.1016/j.cobeha.2019.01.015
  107. De Filippo C., Cavalieri D., Di Paola M. et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2010. Vol. 107, No. 33. P. 14691–14696. DOI: 10.1073/pnas.1005963107
  108. Merra G., Noce A., Marrone G. et al. Influence of mediterranean diet on human gut microbiota // *Nutrients.* 2021. Vol. 13, No. 1. P. 7. DOI: 10.3390/nu13010007
  109. Lee S.H., Yun Y., Kim S.J. et al. Association between cigarette smoking status and composition of gut microbiota: Population-based cross-sectional study // *J. Clin. Med.* 2018. Vol. 7, No. 9. P. 282. DOI: 10.3390/jcm7090282
  110. Bervoets L., Van Hoorenbeeck K., Kortleven I. et al. Differences in gut microbiota composition between obese and lean children: a cross-sectional study // *Gut Pathog.* 2013. Vol. 5, No. 1. P. 10. DOI: 10.1186/1757-4749-5-10
  111. Riva A., Borgo F., Lassandro C. et al. Pediatric obesity is associated with an altered gut microbiota and discordant shifts in

- Firmicutes* populations // *Environ. Microbiol.* 2017. Vol. 19, No. 1. P. 95–105. DOI: 10.1111/1462-2920.13463
112. Bora S.A., Kennett M.J., Smith P.B. et al. The gut microbiota regulates endocrine vitamin D metabolism through fibroblast growth factor 23 // *Front. Immunol.* 2018. Vol. 9. P. 408. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00408
  113. Tabatabaeizadeh S.A., Tafazoli N., Ferns G.A. et al. Vitamin D, the gut microbiome and inflammatory bowel disease // *J. Res. Med. Sci.* 2018. Vol. 23. P. 75. DOI: 10.4103/jrms.JRMS\_606\_17
  114. Turnbaugh P.J., Ley R.E., Hamady M. et al. The human microbiome project // *Nature.* 2007. Vol. 449, No. 7164. P. 804–810. DOI: 10.1038/nature06244
  115. Mai V., Draganov P.V. Recent advances and remaining gaps in our knowledge of associations between gut microbiota and human health // *World J. Gastroenterol.* 2009. Vol. 15, No. 1. P. 81–85. DOI: 10.3748/wjg.15.81
  116. Lankelma J.M., Nieuwdorp M., de Vos W.M., Wiersinga W.J. The gut microbiota in internal medicine: implications for health and disease // *Neth. J. Med.* 2015. Vol. 73, No. 2. P. 61–68.
  117. Lozupone C.A., Stombaugh J.I., Gordon J.I. et al. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota // *Nature.* 2012. Vol. 489, No. 7415. P. 220–230. DOI: 10.1038/nature11550
  118. McDermott A.J., Huffnagle G.B. The microbiome and regulation of mucosal immunity // *Immunology.* 2014. Vol. 142, No. 1. P. 24–31. DOI: 10.1111/imm.12231
  119. Bäckhed F., Ley R.E., Sonnenburg J.L. et al. Host-bacterial mutualism in the human intestine // *Science.* 2005. Vol. 307, No. 5717. P. 1915–1920. DOI: 10.1126/science.1104816
  120. Eckburg P.B., Bik E.M., Bernstein C.N. et al. Diversity of the human intestinal microbial flora // *Science.* 2005. Vol. 308, No. 5728. P. 1635–1638. DOI: 10.1126/science.1110591
  121. Donaldson G.P., Lee S.M., Mazmanian S.K. Gut biogeography of the bacterial microbiota // *Nat. Rev. Microbiol.* 2016. Vol. 14, No. 1. P. 20–32. DOI: 10.1038/nrmicro3552
  122. Schippa S., Conte M.P. Dysbiotic events in gut microbiota: impact on human health // *Nutrients.* 2014. Vol. 6, No. 12. P. 5786–5805. DOI: 10.3390/nu6125786
  123. Ley R.E., Peterson D.A., Gordon J.I. Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine // *Cell.* 2006. Vol. 124, No. 4. P. 837–848. DOI: 10.1016/j.cell.2006.02.017
  124. Bianconi E., Piovesan A., Facchin F. et al. An estimation of the number of cells in the human body // *Ann. Hum. Biol.* 2013. Vol. 40, No. 6. P. 463–471. DOI: 10.3109/03014460.2013.807878
  125. Khanna S., Tosh P.K. A clinician's primer on the microbiome in human health and disease // *Mayo Clin. Proc.* 2014. Vol. 89, No. 1. P. 107–114. DOI: 10.1016/j.mayocp.2013.10.011
  126. Brestoff J.R., Artis D. Commensal bacteria at the interface of host metabolism and the immune system // *Nat. Immunol.* 2013. Vol. 14, No. 7. P. 676–684. DOI: 10.1038/ni.2640
  127. Gill S.R., Pop M., Deboy R.T. et al. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome // *Science.* 2006. Vol. 312, No. 5778. P. 1355–1359. DOI: 10.1126/science.1124234
  128. Hollister E.B., Gao C., Versalovic J. Compositional and functional features of the gastrointestinal microbiome and their effects on human health // *Gastroenterology.* 2014. Vol. 146, No. 6. P. 1449–1458. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.01.052
  129. Hood L. Tackling the microbiome // *Science.* 2012. Vol. 336, No. 6086. P. 1209. DOI: 10.1126/science.1225475
  130. Strober W. Inside the microbial and immune labyrinth: gut microbes: friends or fiends? // *Nat. Med.* 2010. Vol. 16, No. 11. P. 1195–1197. DOI: 10.1038/nm1110-1195
  131. Cerf-Bensussan N., Gaboriau-Routhiau V. The immune system and the gut microbiota: friends or foes? // *Nat. Rev. Immunol.* 2010. Vol. 10, No. 10. P. 735–744. DOI: 10.1038/nri2850
  132. Benson A.K., Kelly S.A., Legge R. et al. Individuality in gut microbiota composition is a complex polygenic trait shaped by multiple environmental and host genetic factors // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2010. Vol. 107, No. 44. P. 18933–18938. DOI: 10.1073/pnas.1007028107
  133. Xu J., Mahowald M., Ley R. et al. Evolution of symbiotic bacteria in the distal human intestine // *PLoS Biol.* 2007. Vol. 5, No. 7. P. e156. DOI: 10.1371/journal.pbio.0050156
  134. Quigley E.M.M. Gut bacteria in health and disease // *Gastroenterol. Hepatol. (NY).* 2013. Vol. 9, No. 9. P. 560–569.
  135. Macfarlane S., Macfarlane G.T. Composition and metabolic activities of bacterial biofilms colonizing food residues in the human gut // *Appl. Environ. Microbiol.* 2006. Vol. 72, No. 9. P. 6204–6211. DOI: 10.1128/AEM.00754-06
  136. Van der Waaij L.A., Harmsen H.J., Madjipour M. et al. Bacterial population analysis of human colon and terminal ileum biopsies with 16S rRNA-based fluorescent probes: commensal bacteria live in suspension and have no direct contact with epithelial cells // *Inflamm. Bowel Dis.* 2005. Vol. 11, No. 10. P. 865–871. DOI: 10.1097/01.mib.0000179212.80778.d3
  137. Swidsinski A., Loening-Baucke V., Theissig F. et al. Comparative study of the intestinal mucus barrier in normal and inflamed colon // *Gut.* 2007. Vol. 56, No. 3. P. 343–350. DOI: 10.1136/gut.2006.098160
  138. Carroll I.M., Ringel-Kulka T., Keku T.O. et al. Molecular analysis of the luminal- and mucosal-associated intestinal microbiota in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2011. Vol. 301, No. 5. P. G799–807. DOI: 10.1152/ajpgi.00154.2011
  139. Atuma C., Strugala V., Allen A., Holm L. The adherent gastrointestinal mucus gel layer: thickness and physical state *in vivo* // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2001. Vol. 280, No. 5. P. G922–G929. DOI: 10.1152/ajpgi.2001.280.5.G922
  140. Johansson M.E., Phillipson M., Petersson J. et al. The inner of the two Muc2 mucin-dependent mucus layers in colon is devoid of bacteria // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2008. Vol. 105, No. 39. P. 15064–15069. DOI: 10.1073/pnas.0803124105
  141. Gordon H.A., Pesti L. The gnotobiotic animal as a tool in the study of host microbial relationship // *Bacteriol. Rev.* 1971. Vol. 35, No. 4. P. 390–429. DOI: 10.1128/br.35.4.390-429.1971
  142. Falk P.G., Hooper L.V., Midtved T., Gordon J.I. Creating and maintaining the gastrointestinal ecosystem: what we know and need to know from gnotobiology // *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 1998. Vol. 62, No. 4. P. 1157–1170. DOI: 10.1128/MMBR.62.4.1157-1170.1998
  143. Sjögren Y.M., Tomić S., Lundberg A. et al. Influence of early gut microbiota on the maturation of childhood mucosal and systemic immune responses // *Clin. Exp. Allergy.* 2009. Vol. 39, No. 12. P. 1842–1851. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2009.03326.x
  144. Martin R., Nauta A.J., Ben Amor K. et al. Early life: Gut microbiota and immune development in infancy // *Benef. Microbes.* 2010. Vol. 1, No. 4. P. 367–382. DOI: 10.3920/BM2010.0027

145. Hsiao E.Y., McBride S.W., Hsien S. et al. Microbiota modulate behavioral and physiological abnormalities associated with neurodevelopmental disorders // *Cell*. 2013. Vol. 155, No. 7. P. 1451–1463. DOI: 10.1016/j.cell.2013.11.024
146. Mazmanian S.K., Liu C.H., Tzianabos A.O., Kasper D.L. An immunoregulatory molecule of symbiotic bacteria directs maturation of the host immune system // *Cell*. 2005. Vol. 122, No. 1. P. 107–118. DOI: 10.1016/j.cell.2005.05.007
147. Sampson T.R., Mazmanian S.K. Control of brain development, function, and behavior by the microbiome // *Cell Host Microbe*. 2015. Vol. 17, No. 5. P. 565–576. DOI: 10.1016/j.chom.2015.04.011
148. Braniste V., Al-Asmakh M., Kowal C. et al. The gut microbiota influences blood brain barrier permeability in mice // *Sci. Transl. Med.* 2014. Vol. 6, No. 263. P. 263ra158. DOI: 10.1126/scitranslmed.3009759
149. Hoban A.E., Stilling R.M., Ryan F.J. et al. Regulation of prefrontal cortex myelination by the microbiota // *Transl. Psychiatry*. 2016. Vol. 6, No. 4. P. e774. DOI: 10.1038/tp.2016.42
150. Sassone-Corsi M., Raffatellu M. No vacancy: how beneficial microbes cooperate with immunity to provide colonization resistance to pathogens // *J. Immunol.* 2015. Vol. 194, No. 9. P. 4081–4087. DOI: 10.4049/jimmunol.1403169
151. Hansen N.W., Sams A. The Microbiotic highway to health — new perspective on food structure, gut microbiota, and host inflammation // *Nutrients*. 2018. Vol. 10, No. 11. P. 1590. DOI: 10.3390/nu10111590
152. Guarner F., Malagelada J.R. Gut flora in health and disease // *Lancet*. 2003. Vol. 361, No. 9356. P. 512–519. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)12489-0
153. Sekirov I., Russell S.L., Antunes L.C.M., Finlay B.B. Gut microbiota in health and disease // *Physiol. Rev.* 2010. Vol. 90, No. 3. P. 859–904. DOI: 10.1152/physrev.00045.2009
154. Sommer F., Bäckhed F. The gut microbiota — Masters of host development and physiology // *Nat. Rev. Microbiol.* 2013. Vol. 11, No. 4. P. 227–238. DOI: 10.1038/nrmicro2974
155. Rojo D., Méndez-García C., Raczkowska B.A. et al. Exploring the human microbiome from multiple perspectives: factors altering its composition and function // *FEMS Microbiol. Rev.* 2017. Vol. 41, No. 4. P. 453–478. DOI: 10.1093/femsre/fuw046
156. Cantarel B.L., Waubant E., Chehoud C. et al. Gut microbiota in multiple sclerosis: possible influence of immunomodulators // *J. Investig. Med.* 2015. Vol. 63, No. 5. P. 729–734. DOI: 10.1097/JIM.0000000000000192
157. 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. Vol. 10, No. 9. P. e0137429. DOI: 10.1371/journal.pone.0137429
158. Chen J., Chia N., Kalari K.R. et al. Multiple sclerosis patients have a distinct gut microbiota compared to healthy controls // *Sci. Rep.* 2016. Vol. 6. P. 28484. DOI: 10.1038/srep28484
159. Jangi S., Gandhi R., Cox L.M. et al. Alterations of the human gut microbiome in multiple sclerosis // *Nat. Commun.* 2016. Vol. 7. P. 12015. DOI: 10.1038/ncomms12015
160. Tremlett H., Fadrosch D.W., Faruqi A.A. et al. Associations between the gut microbiota and host immune markers in pediatric multiple sclerosis and controls // *BMC Neurol.* 2016. Vol. 16, No. 1. P. 182. DOI: 10.1186/s12883-016-0703-3
161. Berer K., Gerdes L.A., Cekanaviciute E. et al. Gut microbiota from multiple sclerosis patients enables spontaneous autoimmune encephalomyelitis in mice // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2017. Vol. 114, No. 40. P. 10719–10724. DOI: 10.1073/pnas.1711233114
162. Cekanaviciute E., Yoo B.B., Runia T.F. et al. Gut bacteria from multiple sclerosis patients modulate human T cells and exacerbate symptoms in mouse models // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2017. Vol. 114, No. 40. P. 10713–10718. DOI: 10.1073/pnas.1711235114
163. Cosorich I., Dalla-Costa G., Sorini C. et al. High frequency of intestinal TH17 cells correlates with microbiota alterations and disease activity in multiple sclerosis // *Sci. Adv.* 2017. Vol. 3, No. 7. P. e1700492. DOI: 10.1126/sciadv.1700492
164. Cekanaviciute E., Pröbstel A.-K., Thomann A. et al. Multiple sclerosis-associated changes in the composition and immune functions of spore-forming bacteria // *mSystems*. 2018. Vol. 3, No. 6. P. e00083–18. DOI: 10.1128/mSystems.00083-18
165. Forbes J.D., Chen C.-Y., Knox N.C. et al. A comparative study of the gut microbiota in immune-mediated inflammatory diseases — does a common dysbiosis exist? // *Microbiome*. 2018. Vol. 6, No. 1. P. 221. DOI: 10.1186/s40168-018-0603-4
166. Abdurasulova I.N., Matsulevich A.V., Tarasova E.A. et al. Changes of intestinal microbiome in multiple sclerosis are associated with immune shift and psychoemotional disorders // *Medical Academic Journal*. 2019. Vol. 19, No. 1S. P. 51–54. DOI: 10.17816/MAJ191S151-54
167. Kozhieva M., Naumova N., Alikina T. et al. Primary progressive multiple sclerosis in a Russian cohort: relationship with gut bacterial diversity // *BMC Microbiol.* 2019. Vol. 19, No. 1. P. 309. DOI: 10.1186/s12866-019-1685-2
168. Oezgüen N., Yalcinkaya N., Küçükali C.I. et al. Microbiota stratification identifies disease-specific alterations in neuro-Behçet's disease and multiple sclerosis // *Clin. Exp. Rheumatol.* 2019. Vol. 37 Suppl 121, No. 6. P. 58–66.
169. Sand I.K., Zhu Y., Ntranos A. et al. Disease-modifying therapies alter gut microbial composition in MS // *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.* 2019. Vol. 6, No. 1. P. e517. DOI: 10.1212/NXI.0000000000000517
170. Storm-Larsen C., Myhr K.-M., Farbu E. et al. Gut microbiota composition during a 12-week intervention with delayed-release dimethyl fumarate in multiple sclerosis — a pilot trial // *Mult. Scler. J. Exp. Transl. Clin.* 2019. Vol. 5, No. 4. P. 2055217319888767. DOI: 10.1177/2055217319888767
171. Ventura R.E., Izumi T., Battaglia T. et al. Gut microbiome of treatment-naïve MS patients of different ethnicities early in disease course // *Sci. Rep.* 2019. Vol. 9, No. 1. P. 16396. DOI: 10.1038/s41598-019-52894-z
172. Zeng Q., Gong J., Liu X. et al. Gut dysbiosis and lack of short chain fatty acids in a Chinese cohort of patients with multiple sclerosis // *Neurochem. Int.* 2019. Vol. 129. P. 104468. DOI: 10.1016/j.neuint.2019.104468
173. Castillo-Álvarez F., Pérez-Matute P., Oteo J.A., Marzo-Sola M.E. The influence of interferon  $\beta$ -1b on gut microbiota composition in patients with multiple sclerosis // *Neurologia (Engl Ed)*. 2021. Vol. 36, No. 7. P. 495–503. DOI: 10.1016/j.nrleng.2020.05.006
174. Kishikawa T., Ogawa K., Motooka D. et al. A Metagenome-wide association study of gut microbiome in patients with multiple sclerosis revealed novel disease pathology // *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2020. Vol. 10. P. 585973. DOI: 10.3389/fcimb.2020.585973

175. Ling Z., Cheng Y., Yan X. et al. Alterations of the fecal microbiota in Chinese patients with multiple sclerosis // *Front. Immunol.* 2020. Vol. 11. P. 590783. DOI: 10.3389/fimmu.2020.590783
176. Reynders T., Devolder L., Valles-Colomer M. et al. Gut microbiome variation is associated to Multiple Sclerosis phenotypic subtypes // *Ann. Clin. Transl. Neurol.* 2020. Vol. 7, No. 4. P. 406–419. DOI: 10.1002/acn3.51004
177. Takewaki D., Suda W., Sato W. et al. Alterations of the gut ecological and functional microenvironment in different stages of multiple sclerosis // *PNAS.* 2020. Vol. 117, No. 36. P. 22402–22412. DOI: 10.1073/pnas.2011703117
178. Ní Choileáin S., Kleinewietfeld M., Raddassi K. et al. CXCR3+ T cells in multiple sclerosis correlate with reduced diversity of the gut microbiota // *J. Translat. Autoimmun.* 2020. Vol. 3. P. 100032. DOI: 10.1016/j.jtauto.2019.100032
179. Cox L.M., Maghzi A.H., Liu S. et al. The gut microbiome in progressive multiple sclerosis // *Ann. Neurol.* 2021. Vol. 89, No. 6. P. 1195–1211. DOI: 10.1002/ana.26084
180. Galluzzo P., Capri F.C., Vecchioni L. et al. Comparison of the intestinal microbiome of Italian patients with multiple sclerosis and their household relatives // *Life (Basel).* 2021. Vol. 11, No. 7. P. 620. DOI: 10.3390/life11070620
181. Pellizoni F.P., Leite A.Z., de Campos Rodrigues N. et al. Detection of dysbiosis and increased intestinal permeability in Brazilian patients with relapsing-remitting multiple sclerosis // *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2021. Vol. 18, No. 9. P. 4621. DOI: 10.3390/ijerph18094621
182. Tremlett H., Zhu F., Arnold D. et al. The gut microbiota in pediatric multiple sclerosis and demyelinating syndromes // *Ann. Clin. Transl. Neurol.* 2021. Vol. 8, No. 12. P. 2252–2269. DOI: 10.1002/acn3.51476
183. Yadav M., Ali S., Shrode R.L. et al. Multiple sclerosis patients have an altered gut mycobiome and increased fungal to bacterial richness // *bioRxiv.* 2022. Vol. 17, No. 4. P. e0264556. DOI: 10.1101/2021.08.30.458212
184. Vallino A., Dos Santos A., Mathe C.V. et al. Gut bacteria *Akkermansia* elicit a specific IgG response in CSF of patients with MS // *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.* 2020. Vol. 7, No. 3. P. e688. DOI: 10.1212/NXI.0000000000000688
185. Hirano A., Umeno J., Okamoto Y. et al. Comparison of the microbial community structure between inflamed and non-inflamed sites in patients with ulcerative colitis // *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2018. Vol. 33, No. 9. P. 1590–1597. DOI: 10.1111/jgh.14129
186. Rumah K.R., Linden J., Fischetti V.A., 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. Vol. 8, No. 10. P. e76359. DOI: 10.1371/journal.pone.0076359
187. Абдурасулова И.Н., Тарасова Е.А., Ермоленко Е.И. и др. При рассеянном склерозе изменяется качественный и количественный состав микробиоты кишечника // *Медицинский академический журнал.* 2015. Т. 15, № 3. С. 55–67.
188. Mete A., Garcia J., Ortega J. et al. Brain lesions associated with *Clostridium perfringens* type D epsilon toxin in a Holstein heifer calf // *Vet. Pathol.* 2013. Vol. 50, No. 5. P. 765–768. DOI: 10.1177/0300985813476058
189. Dorca-Arévalo J., Soler-Jover A., Gibert M. et al. Binding of epsilon-toxin from *Clostridium perfringens* in the nervous system // *Vet. Microbiol.* 2008. Vol. 131, No. 1–2. P. 14–25. DOI: 10.1371/journal.pone.0102417
190. Lonchamp E., Dupont J.-L., Wioland L. et al. *Clostridium perfringens* epsilon toxin targets granule cells in the mouse cerebellum and stimulates glutamate release // *PLoS One.* 2010. Vol. 5, No. 9. P. e13046. DOI: 10.1371/journal.pone.0013046
191. Finnie J.W., Blumbergs P.C., Manavis J. Neuronal damage produced in rat brains by *Clostridium perfringens* type D epsilon toxin // *J. Comp. Pathol.* 1999. Vol. 120, No. 4. P. 415–420. DOI: 10.1053/jcpa.1998.0289
192. Yatsunenko T., Rey F.E., Manary M.J. et al. Human gut microbiome viewed across age and geography // *Nature.* 2012. Vol. 486, No. 7402. P. 222–227. DOI: 10.1038/nature11053
193. Абдурасулова И.Н., Тарасова Е.А., Никифорова И.Г. и др. Особенности состава микробиоты кишечника у пациентов с рассеянным склерозом, получающих препараты, изменяющие течение рассеянного склероза // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2018. Т. 118, № 8–2. С. 62–69. DOI: 10.17116/jnevro201811808262
194. Tarasova E.A., Lioudyno V.I., Matsulevich A.V. et al. Features of the intestinal microbiota composition in multiple sclerosis patients receiving oral disease-modifying therapy // *Medical Academic Journal.* 2021. Vol. 21, No. 4. P. 47–56. DOI: 10.17816/MAJ88595
195. Buscarinu M.C., Fomasiero A., Romano S. et al. The contribution of gut barrier changes to multiple sclerosis pathophysiology // *Front. Immunol.* 2019. Vol. 10. P. 1916. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01916
196. Hermann-Bank M.L., Skovgaard K., Stockmarr A. et al. The Gut Microbiotassay: a high-throughput qPCR approach combinable with next generation sequencing to study gut microbial diversity // *BMC Genomics.* 2013. Vol. 14. P. 788. DOI: 10.1186/1471-2164-14-788
197. Bang S., Yoo D.A., Kim S.-J. et al. Establishment and evaluation of prediction model for multiple disease classification based on gut microbial data // *Sci. Rep.* 2019. Vol. 9, No. 1. P. 10189. DOI: 10.1038/s41598-019-46249-x
198. Gold R., Linington 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. Vol. 129, No. Pt 8. P. 1953–1971. DOI: 10.1093/brain/awl075
199. Ben-Nun A., Kaushansky N., Kawakami N. et al. From classic to spontaneous and humanized models of multiple sclerosis: Impact on understanding pathogenesis and drug development // *J. Autoimmun.* 2014. Vol. 54. P. 33–50. DOI: 10.1016/j.jaut.2014.06.004
200. Krishnamoorthy G., Lassmann H., Wekerle H., Holz A. Spontaneous opticospinal encephalomyelitis in a double-transgenic mouse model of autoimmune T cell/B cell cooperation // *J. Clin. Invest.* 2006. Vol. 116, No. 9. P. 2385–2392. DOI: 10.1172/JCI28330
201. Ochoa-Reparaz J., Mielcarz D.W., Ditiro L.E. et al. Role of gut commensal microflora in the development of experimental autoimmune encephalomyelitis // *J. Immunol.* 2009. Vol. 183, No. 10. P. 6041–6050. DOI: 10.4049/jimmunol.0900747
202. Goverman J., Woods A., Larson L. et al. Transgenic mice that express a myelin basic protein-specific T cell receptor develop spontaneous autoimmunity // *Cell.* 1993. Vol. 72, No. 4. P. 551–560. DOI: 10.1016/0092-8674(93)90074-z

203. Berer K., Mues M., Koutouros M. et al. Commensal microbiota and myelin autoantigen cooperate to trigger autoimmune demyelination // *Nature*. 2011. Vol. 479, No. 7374. P. 538–541. DOI: 10.1038/nature10554
204. Ivanov I.I., Frutos Rde L., Manel N. et al. Specific microbiota direct the differentiation of IL-17-producing T-helper cells in the mucosa of the small intestine // *Cell. Host. Microbe*. 2008. Vol. 4, No. 4. P. 337–349. DOI: 10.1016/j.chom.2008.09.009
205. Ivanov I.I., Atarashi K., Manel N. et al. Induction of intestinal Th17 cells by segmented filamentous bacteria // *Cell*. 2009. Vol. 139, No. 3. P. 485–498. DOI: 10.1016/j.cell.2009.09.033
206. Lee Y.K., Menezes J.S., Umesaki Y., Mazmanian S.K. Proinflammatory T-cell responses to gut microbiota promote experimental autoimmune encephalomyelitis // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2011. Vol. 108 Suppl 1, No. Suppl 1. P. 4615–4622. DOI: 10.1073/pnas.1000082107
207. Sakaguchi S., Yamaguchi T., Nomura T., Ono M. Regulatory T cells and immune tolerance // *Cell*. 2008. Vol. 133, No. 5. P. 775–787. DOI: 10.1016/j.cell.2008.05.009
208. Round J.L., Mazmanian S.K. Inducible Foxp3+ regulatory T-cell development by a commensal bacterium of the intestinal microbiota // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2010. Vol. 107, No. 27. P. 12204–12209. DOI: 10.1073/pnas.0909122107
209. Round J.L., Mazmanian S.K. The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease // *Nat. Rev. Immunol.* 2009. Vol. 9, No. 5. P. 313–323. DOI: 10.1038/nri2515
210. Clemente J.C., Ursell L.K., Parfrey L.W., Knight R. The impact of the gut microbiota on human health: an integrative view // *Cell*. 2012. Vol. 148, No. 6. P. 1258–1270. DOI: 10.1016/j.cell.2012.01.035
211. Silva Y.P., Bernardi A., Frozza R.L. The role of short-chain fatty acids from gut microbiota in gut-brain communication // *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2020. Vol. 11. P. 25. DOI: 10.3389/fendo.2020.00025
212. Gandy K., Zhang J., Nagarkatti P., Nagarkatti M. The role of gut microbiota in shaping the relapse-remitting and chronic-progressive forms of multiple sclerosis in mouse models // *Sci. Rep.* 2019. Vol. 9, No. 1. P. 6923. DOI: 10.1038/s41598-019-43356-7
213. Бойко А.Н., Фаворова О.О., Кулакова О.Г., Гусев Е.И. Эпидемиология и этиология рассеянного склероза // *Рассеянный склероз / под ред. Е.И. Гусева, И.А. Завалишина, А.Н. Бойко. Москва: Реал Тайм, 2011.*
5. Filippi M, Bar-Or A, Piehl F, et al. Multiple sclerosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4(1):43. DOI: 10.1038/s41572-018-0041-4
6. Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis — a review. *Eur J Neurol*. 2019;26(1):27–40. DOI: 10.1111/ene.13819
7. Orton SM, Herrera BM, Yee IM, et al. Sex ratio of multiple sclerosis in Canada: a longitudinal study. *Lancet Neurol*. 2006;5(11):932–936. DOI: 10.1016/S1474-4422(06)70581-6
8. Trojano M, Lucchese G, Graziano G, et al. Geographical variations in sex ratio trends over time in multiple sclerosis. *PLoS One*. 2012;7(10):e48078. DOI: 10.1371/journal.pone.0048078
9. Tomassini V, Pozzilli C. Sex hormone, brain damage and clinical course of multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2009;286(1–2):35–39. DOI: 10.1016/j.jns.2009.04.014
10. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. Multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2000;343(13):938–952. DOI: 10.1056/NEJM200009283431307
11. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet*. 2008;372(9648):1502–1517. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61620-7
12. Rovaris M, Confavreux C, Furlan R, et al. Secondary progressive multiple sclerosis: current knowledge and future challenges. *Lancet Neurol*. 2006;5(4):343–354. DOI: 10.1016/S1474-4422(06)70410-0
13. Peterson JW, Trapp BD. Neuropathobiology of multiple sclerosis. *Neurol Clin*. 2005;23(1):107–129, vi–vii. DOI: 10.1016/j.ncl.2004.09.008
14. Levinthal DJ, Rahman F, Nusrat S, et al. Adding to the burden: gastrointestinal symptoms and syndromes in multiple sclerosis. *Mult Scler Int*. 2013;2013:319201. DOI: 10.1155/2013/319201
15. Ghasemi N, Razavi S, Nikzad E. Multiple sclerosis: Pathogenesis, symptoms, diagnoses and cell-based therapy. *Cell J*. 2017;19(1):1–10. DOI: 10.22074/cellj.2016.4867
16. Trapp BD, Peterson J, Ransohoff RM, et al. Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 1998;338(5):278–285. DOI: 10.1056/NEJM199801293380502
17. Lucchinetti C, Brück W, Parisi J, et al. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann Neurol*. 2000;47(6):707–717. DOI: 10.1002/1531-8249(200006)47:6<707::aid-ana3>3.0.co;2-q
18. Sospedra M, Martin R. Immunology of multiple sclerosis. *Annu Rev Immunol*. 2005;23:683–747. DOI: 10.1146/annurev.immunol.23.021704.115707
19. Frohman EM, Racke MK, Raine CS. Multiple sclerosis — the plaque and its pathogenesis. *N Engl J Med*. 2006;354(9):942–955. DOI: 10.1056/NEJMra052130
20. Frischer JM, Bramow S, Dal-Bianco A, et al. The relation between inflammation and neurodegeneration in multiple sclerosis brain. *Brain*. 2009;132(Pt 5):1175–1189. DOI: 10.1093/brain/awp070
21. Weygandt M, Hackmack K, Pfüller C, et al. MRI pattern recognition in multiple sclerosis normal-appearing brain areas. *PLoS One*. 2011;6(6):e21138. DOI: 10.1371/journal.pone.0021138
22. Venken K, Hellings N, Broekmans T, et al. Natural naive CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD127<sup>low</sup> regulatory T cell (Treg) development and function are disturbed in multiple sclerosis patients: recovery of memory Treg homeostasis during disease progression. *J Immunol*. 2008;180(9):6411–6420. DOI: 10.4049/jimmunol.180.9.6411
23. Nylander A, Hafler DA. Multiple sclerosis. *J Clin Invest*. 2012;122(4):1180–1188. DOI: 10.1172/JCI58649
24. El Behi M, Dubucquoi S, Lefranc D, et al. New insights into cell responses involved in experimental autoimmune encephalomy-

## References

1. Lassmann H, Brück W, Lucchinetti C. The immunopathology of multiple sclerosis: an overview. *Brain Pathol*. 2007;17(2):210–218. DOI: 10.1111/j.1750-3639.2007.00064.x
2. Kingwell E, Marriott JJ, Jette N, et al. Incidence and prevalence of multiple sclerosis in Europe: a systematic review. *BMC Neurol*. 2013;13:128. DOI: 10.1186/1471-2377-13-128
3. Stys PK, Zamponi GW, van Minnen J, Geurts JJ. Will the real multiple sclerosis please stand up? *Nat Rev Neurosci*. 2012;13(7):507–514. DOI: 10.1038/nrn3275
4. Koch-Henriksen N, Sorensen PS. The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. *Lancet Neurol*. 2010;9(5):520–532. DOI: 10.1016/S1474-4422(10)70064-8

- elitis and multiple sclerosis. *Immunol Lett.* 2005;96(1):11–26. DOI: 10.1016/j.imlet.2004.07.017
25. Abdurasulova IN, Klimenko VM. The role of immune and glial cells in neurodegenerative processes. *Medical Academic Journal.* 2011;1:12–29. (In Russ.). DOI: 10.17816/MAJ11112-29
  26. Abdurasulova IN, Klimenko VM. Heterogeneity of the mechanisms of nerve cell damage in demyelinating autoimmune diseases of the CNS. *J Neurosci Behav Physiol.* 2011;41(4):364–374. DOI: 10.1007/s11055-011-9424-7
  27. Miller E, Wachowicz B, Majsterek I. Advances in anti-oxidative therapy of multiple sclerosis. *Curr Med Chem.* 2013;20(37):4720–4730. DOI: 10.2174/09298673113209990156
  28. Trapp BD, Nave KA. Multiple sclerosis: an immune or neurodegenerative disorder? *Annu Rev Neurosci.* 2008;31:247–269. DOI: 10.1146/annurev.neuro.30.051606.094313
  29. Weng M, Walker WA. The role of gut microbiota in programming the immune phenotype. *J Dev Orig Health Dis.* 2013;4(3):203–214. DOI: 10.1017/S2040174412000712
  30. Wekerle H. Nature plus Nurture: the triggering of multiple sclerosis. *Swiss Med Wkly.* 2015;145:w14189. DOI: 10.4414/sm.w.2015.14189
  31. Eftekharian MM, Sayad A, Omrani MD, et al. Single nucleotide polymorphism in the *FOXP3* gene are associated with increased risk of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Hum Antibodies.* 2016;24(3–4):85–90. DOI: 10.3233/HAB-160299
  32. Wawrusiewicz-Kurylonek N, Chorąży M, Posmyk R, et al. The *FOXP3* rs3761547 gene polymorphism in multiple sclerosis as a male-specific risk factor. *Neuromolecular Med.* 2018;20(4):537–543. DOI: 10.1007/s12017-018-8512-z
  33. Bush WS, Sawcer SJ, de Jager PL, et al. Evidence for polygenic susceptibility to multiple sclerosis — the shape of things to come. *Am J Hum Genet.* 2010;86(4):621–625. DOI: 10.1016/j.ajhg.2010.02.027
  34. International Multiple Sclerosis Genetics Consortium; Wellcome Trust Case Control Consortium 2; Sawcer S, Hellenthal G, Pirinen M, et al. Genetic risk and a primary role for cell-mediated immune mechanisms in multiple sclerosis. *Nature.* 2011;476(7359):214–219. DOI: 10.1038/nature10251
  35. Beecham AH, Patsopoulos NA, Xifara DK, et al. Analysis of immune-related loci identifies 48 new susceptibility variants for multiple sclerosis. *Nat Genet.* 2013;45(11):1353–1360. DOI: 10.1038/ng.2770
  36. Lill CM, Luessi F, Alcina A, et al. Genome-wide significant association with seven novel multiple sclerosis risk loci. *J Med Genet.* 2015;52(12):848–855. DOI: 10.1136/jmedgenet-2015-103442
  37. Wang JH, Pappas D, de Jager PL, et al. Modeling the cumulative genetic risk for multiple sclerosis from genome-wide association data. *Genome Med.* 2011;3(1):3. DOI: 10.1186/gm217
  38. Australia and New Zealand Multiple Sclerosis Genetics Consortium (ANZgene). Genome-wide association study identifies new multiple sclerosis susceptibility loci on chromosomes 12 and 20. *Nat Genet.* 2009;41(7):824–828. DOI: 10.1038/ng.396
  39. International Multiple Sclerosis Genetics Consortium; Patsopoulos NA, Baranzini SE, Santaniello A, et al. The multiple sclerosis genomic map: Role of peripheral immune cells and resident microglia in susceptibility. *bioRxiv.* 2017. DOI: 10.1101/143933
  40. Lioudyno V, Abdurasulova I, Bisaga G, et al. Single nucleotide polymorphism rs948854 in human galanin gene and multiple sclerosis: a gender-specific risk factor. *J Neurosci Res.* 2017;95(1–2):644–651. DOI: 10.1002/jnr.23887
  41. Lioudyno V, Abdurasulova I, Tatarinov A, et al. The effect of galanin gene polymorphism RS948854 on the severity of multiple sclerosis course: a significant association with the age of onset. *Mult Scler Relat Disord.* 2020;37:101439. DOI: 10.1016/j.msard.2019.101439
  42. Lioudyno V, Abdurasulova I, Negoreeva I, et al. Common genetic variant rs2821557 in *KCNA3* is linked to a severity of multiple sclerosis. *J Neurosci Res.* 2021;99(1):200–208. DOI: 10.1002/jnr.24596
  43. Mumford CJ, Wood NW, Kellar-Wood H, et al. The British Isles survey of multiple sclerosis in twins. *Neurology.* 1994;44(1):11–15. DOI: 10.1212/wnl.44.1.11
  44. Willer CJ, Dyment DA, Risch NJ, et al. Twin concordance and sibling recurrence rates in multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2003;100(22):12877–12882. DOI: 10.1073/pnas.1932604100
  45. Olsson T, Barcellos LF, Alfredsson L. Interactions between genetic, lifestyle and environmental risk factors for multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol.* 2017;13(1):25–36. DOI: 10.1038/nrneurol.2016.187
  46. Leibowitz U, Antonovsky A, Medalie JM, et al. Epidemiological study of multiple sclerosis in Israel. II. Multiple sclerosis and level of sanitation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1966;29(1):60–68. DOI: 10.1136/jnnp.29.1.60
  47. Alotaibi S, Kennedy J, Tellier R, et al. Epstein-barr virus in pediatric multiple sclerosis. *JAMA.* 2004;291(15):1875–1879. DOI: 10.1001/jama.291.15.1875
  48. Munger KL, Levin LI, Hollis BW, et al. Serum 25-Hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA.* 2006;296(23):2832–2838. DOI: 10.1001/jama.296.23.2832
  49. Spelman T, Gray O, Trojano M, et al. Seasonal variation of relapse rate in multiple sclerosis is latitude dependent. *Ann Neurol.* 2014;76(6):880–890. DOI: 10.1002/ana.24287
  50. Ascherio A, Munger KL, White R, et al. Vitamin D as an early predictor of multiple sclerosis activity and progression. *JAMA Neurol.* 2014;71(3):306–314. DOI: 10.1001/jamaneurol.2013.5993
  51. Farez MF, Fiol MP, Gaitán MI, et al. Sodium intake is associated with increased disease activity in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2015;86(1):26–31. DOI: 10.1136/jnnp-2014-307928
  52. Bagur MJ, Murcia MA, Jimenez-Monreal AM, et al. Influence of diet in multiple sclerosis: a systematic review. *Adv Nutr.* 2017;8(3):463–472. DOI: 10.3945/an.116.014191
  53. Hedström AK, Alfredsson L, Olsson T. Environmental factors and their interactions with risk genotypes in MS susceptibility. *Curr Opin Neurol.* 2016;29(3):293–298. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000329
  54. Mohr DC. Stress and multiple sclerosis. *J Neurol.* 2007;254 Suppl 2:1165–1168. DOI: 10.1007/s00415-007-2015-4
  55. Artemiadis AK, Anagnostouli MC, Alexopoulos EC. Stress as a risk factor for multiple sclerosis onset or relapse: a systematic review. *Neuroepidemiology.* 2011;36(2):109–120. DOI: 10.1159/000323953
  56. Hawkes CH. Smoking is a risk factor for multiple sclerosis: a meta-analysis. *Mult Scler.* 2007;13(5):610–615. DOI: 10.1177/1352458506073501
  57. Jafari N, Hintzen RQ. The association between cigarette smoking and multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 2011;311(1–2):78–85. DOI: 10.1016/j.jns.2011.09.008

58. Munger KL. Childhood obesity is a risk factor for multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2013;19(13):1800. DOI: 10.1177/1352458513507357
59. Jahanfar S, Duggan T, Tkachuk S, Tremlett H. Factors associated with onset, relapses or progression in multiple sclerosis: a systematic review. *Neurotoxicology.* 2017;61:189–212. DOI: 10.1016/j.neuro.2016.03.020
60. Granieri E, Casetta I, Tola MR, Ferrante P. Multiple sclerosis: infectious hypothesis. *Neurol Sci.* 2001;22(2):179–185. DOI: 10.1007/s100720170021
61. Haegert DG. The initiation of multiple sclerosis: a new infectious hypothesis. *Med Hypotheses.* 2003;60(2):165–170. DOI: 10.1016/s0306-9877(02)00349-3
62. Challoner PB, Smith KT, Parker JD, et al. Plaque associated expression of human herpesvirus 6 in multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1995;92(16):7440–7444. DOI: 10.1073/pnas.92.16.7440
63. Soldan SS, Berti R, Salem N, et al. Association of human herpes virus 6 (HHV-6) with multiple sclerosis: increased IgM response to HHV-6 early antigen and detection of serum HHV-6 DNA. *Nat Med.* 1997;3(12):1394–1397. DOI: 10.1038/nm1297-1394
64. Ascherio A, Munch M. Epstein-Barr virus and multiple sclerosis. *Epidemiology.* 2000;11(2):220–224. DOI: 10.1097/00001648-2000030000-00023
65. Fierz W. Multiple sclerosis: an example of pathogenic viral interaction? *Viral J.* 2017;14(1):42. DOI: 10.1186/s12985-017-0719-3
66. Antony JM, DesLauriers AM, Bhat RK, et al. Human endogenous retroviruses and multiple sclerosis: Innocent bystanders or disease determinants? *Biochim Biophys Acta.* 2011;1812(2):162–176. DOI: 10.1016/j.bbdis.2010.07.016
67. Bahar M, Ashtari F, Aghaei M, et al. Mycoplasma pneumonia seropositivity in Iranian patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomized case-control study. *J Pak Med Assoc.* 2012;62(3 Suppl 2):S6–8.
68. Munger KL, Peeling RW, Hernan MA. Infection with Chlamydia pneumoniae and risk of multiple sclerosis. *Epidemiology.* 2003;14(2):141–147. DOI: 10.1097/01.EDE.0000050699.23957.8E
69. Buljevac D, Flach HZ, Hop WC, et al. Prospective study on the relationship between infections and multiple sclerosis exacerbations. *Brain.* 2002;125(Pt 5):952–960. DOI: 10.1093/brain/awf098
70. Steelman AJ. Infection as an environmental trigger of multiple sclerosis disease exacerbation. *Front Immunol.* 2015;6:520. DOI: 10.3389/fimmu.2015.00520
71. Kurtzke JF. A reassessment of the distribution of multiple sclerosis. Part one. *Acta Neurol Scand.* 1975;51(2):110–136. DOI: 10.1111/j.1600-0404.1975.tb01364.x
72. Browne P, Chandraratna D, Angood C, et al. Atlas of multiple sclerosis 2013: a growing global problem with widespread inequity. *Neurology.* 2014;83(11):1022–1024. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000768
73. Osoegawa M, Kira J, Fukazawa T, et al. Temporal changes and geographical differences in multiple sclerosis phenotypes in Japanese: nationwide survey results over 30 years. *Mult Scler.* 2009;15(2):159–173. DOI: 10.1177/1352458508098372
74. Houzen H, Niino M, Hata D, et al. Increasing prevalence and incidence of multiple sclerosis in northern Japan. *Mult Scler.* 2008;14(7):887–892. DOI: 10.1177/1352458508090226
75. Jancic J, Nikolic B, Ivancevic N, et al. Multiple sclerosis in pediatrics: current concepts and treatment options. *Neurol Ther.* 2016;5(2):131–143. DOI: 10.1007/s40120-016-0052-6
76. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ.* 1989;299(6710):1259–1260. DOI: 10.1136/bmj.299.6710.1259
77. Fleming J, Fabry Z. The hygiene hypothesis and multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2007;61(2):85–89. DOI: 10.1002/ana.21092
78. Krone B, Grange JM. Paradigms in multiple sclerosis: time for a change, time for a unifying concept. *Inflammopharmacol.* 2011;19(4):187–195. DOI: 10.1007/s10787-011-0084-6
79. Nielsen TR, Rostgaard K, Nielsen NM, et al. Multiple sclerosis after infectious mononucleosis. *Arch Neurol.* 2007;64(1):72–75. DOI: 10.1001/archneur.64.1.72
80. Esposito S, Bonavita S, Sparaco M, et al. The role of diet in multiple sclerosis: a review. *Nutr Neurosci.* 2018;21(6):377–390. DOI: 10.1080/1028415X.2017.1303016
81. Kira J, Yamasaki K, Horiuchi I, et al. Changes in the clinical phenotypes of multiple sclerosis during the past 50 years in Japan. *J Neurol Sci.* 1999;166(1):53–57. DOI: 10.1016/s0022-510x(99)00115-x
82. Gimeno D, Kivimäki M, Brunner EJ, et al. Associations of C-reactive protein and interleukin-6 with cognitive symptoms of depression: 12-year follow-up of the Whitehall II study. *Psychol Med.* 2009;39(3):413–423. DOI: 10.1017/S0033291708003723
83. Berer K, Krishnamoorthy G. Commensal gut flora and brain autoimmunity: a love or hate affair? *Acta Neuropathol.* 2012;123(5):639–651. DOI: 10.1007/s00401-012-0949-9
84. Brown J, Quattrochi B, Everett C, et al. Gut commensals, dysbiosis, and immune response imbalance in the pathogenesis of multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2021;27(6):807–811. DOI: 10.1177/1352458520928301
85. Barcellos LF, Oksenberg JR, Green AJ, et al. Genetic basis for clinical expression in multiple sclerosis. *Brain.* 2002;125(Pt 1):150–158. DOI: 10.1093/brain/awf009
86. Imani D, Azimi A, Salehi Z, et al. Association of nod-like receptor protein-3 single nucleotide gene polymorphisms and expression with the susceptibility to relapsing-remitting multiple sclerosis. *Int J Immunogenet.* 2018;45(6):329–336. DOI: 10.1111/iji.12401
87. Racke MK, Drew PD. Toll-like receptors in multiple sclerosis. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2009;336:155–168. DOI: 10.1007/978-3-642-00549-7\_9
88. Gharagozloo M, Gris KV, Mahvelati T, et al. NLR-dependent regulation of inflammation in multiple sclerosis. *Front Immunol.* 2018;8:2012. DOI: 10.3389/fimmu.2017.02012
89. Maghzi A-H, Etemadifar M, Heshmat-Ghahdarjani K, et al. Cesarean delivery may increase the risk of multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2012;18(4):468–471. DOI: 10.1177/1352458511424904
90. Nielsen NM, Bager P, Stenager E, et al. Cesarean section and offspring's risk of multiple sclerosis: a Danish nationwide cohort study. *Mult Scler.* 2013;19(11):1473–1477. DOI: 10.1177/1352458513480010
91. Conradi S, Malzahn U, Paul F, et al. Breastfeeding is associated with lower risk for multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2013;19(5):553–558. DOI: 10.1177/1352458512459683
92. Ragnedda G, Leoni S, Parpinel M, et al. Reduced duration of breastfeeding is associated with a higher risk of multiple sclerosis in both Italian and Norwegian adult males: the EnvIMS study. *J Neurol.* 2015;262(5):1271–1277. DOI: 10.1007/s00415-015-7704
93. Kleinewietfeld M, Manzel A, Titze J, et al. Sodium chloride drives autoimmune disease by the induction of pathogenic TH17 cells. *Nature.* 2013;496(7446):518–522. DOI: 10.1038/nature11868



94. Sedaghat F, Jessri M, Behrooz M, et al. Mediterranean diet adherence and risk of multiple sclerosis: a case-control study. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2016;25(2):377–384. DOI: 10.6133/apjcn.2016.25.2.12
95. Andeweg SP, Keşmir C, Dutilh BE. Quantifying the impact of human leukocyte antigen on the human gut microbiota. *mSphere*. 2021;6(4):e00476–21. DOI: 10.1128/mSphere.00476-21
96. Carvalho FA, Koren O, Goodrich JK, et al. Transient inability to manage Proteobacteria promotes chronic gut inflammation in TLR5-deficient mice. *Cell Host Microbe*. 2012;12(2):139–152. DOI: 10.1016/j.chom.2012.07.004
97. Knights D, Silverberg MS, Weersma RK, et al. Complex host genetics influence the microbiome in inflammatory bowel disease. *Genome Med*. 2014;6(12):107. DOI: 10.1186/s13073-014-0107-1
98. Wang J, Thingholm LB, Skiecevičienė J, et al. Genome-wide association analysis identifies variation in vitamin D receptor and other host factors influencing the gut microbiota. *Nat Genet*. 2016;48(11):1396–1406. DOI: 10.1038/ng.3695
99. Bäckhed F, Roswall J, Peng Y, et al. Dynamics and stabilization of the human gut microbiome during the first year of life. *Cell Host Microbe*. 2015;17(5):690–703. DOI: 10.1016/j.chom.2015.04.004
100. Ma J, Li Z, Zhang W, et al. Comparison of gut microbiota in exclusively breast-fed and formula-fed babies: a study of 91 term infants. *Sci Rep*. 2020;10(1):15792. DOI: 10.1038/s41598-020-72635-x
101. Mueller S, Saunier K, Hanisch C, et al. Differences in fecal microbiota in different European study populations in relation to age, gender, and country: a cross-sectional study. *Appl Environ Microbiol*. 2006;72(2):1027–1033. DOI: 10.1128/AEM.72.2.1027-1033.2006
102. Singh P, Manning SD. Impact of age and sex on the composition and abundance of the intestinal microbiota in individuals with and without enteric infections. *Ann Epidemiol*. 2016;26(5):380–385. DOI: 10.1016/j.annepidem.2016.03.007
103. Sinha T, Vich Vila A, Garmaeva S, et al. Analysis of 1135 gut metagenomes identifies sex-specific resistome profiles. *Gut Microbes*. 2019;10(3):358–366. DOI: 10.1080/19490976.2018.1528822
104. Koliada A, Moseiko V, Romanenko M, et al. Sex differences in the phylum-level human gut microbiota composition. *BMC Microbiol*. 2021;21(1):131. DOI: 10.1186/s12866-021-02198-y
105. Carvalho-Queiroz C, Johansson MA, Persson J-O, et al. Associations between EBV and CMV seropositivity, early exposures, and gut microbiota in a prospective birth cohort: A 10-Year follow-up. *Front Pediatr*. 2016;4:93. DOI: 10.3389/fped.2016.00093
106. Hollins SL, Hodgson DM. Stress, microbiota, and immunity. *Curr Opin Behav Sci*. 2019;28:66–71. DOI: 10.1016/j.cobeha.2019.01.015
107. De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010;107(33):14691–14696. DOI: 10.1073/pnas.1005963107
108. Merra G, Noce A, Marrone G, et al. Influence of Mediterranean diet on human gut microbiota. *Nutrients*. 2021;13(1):7. DOI: 10.3390/nu13010007
109. Lee SH, Yun Y, Kim SJ, et al. Association between cigarette smoking status and composition of gut microbiota: Population-based cross-sectional study. *J Clin Med*. 2018;7(9):282. DOI: 10.3390/jcm7090282
110. Bervoets L, Van Hoorenbeeck K, Kortleven I, et al. Differences in gut microbiota composition between obese and lean children: a cross-sectional study. *Gut Pathog*. 2013;5(1):10. DOI: 10.1186/1757-4749-5-10
111. Riva A, Borgo F, Lassandro C, et al. Pediatric obesity is associated with an altered gut microbiota and discordant shifts in *Firmicutes* populations. *Environ Microbiol*. 2017;19(1):95–105. DOI: 10.1111/1462-2920.13463
112. Bora SA, Kennett MJ, Smith PB, et al. The gut microbiota regulates endocrine vitamin D metabolism through fibroblast growth factor 23. *Front Immunol*. 2018;9:408. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00408
113. Tabatabaeizadeh SA, Tafazoli N, Ferns GA, et al. Vitamin D, the gut microbiome and inflammatory bowel disease. *J Res Med Sci*. 2018;23:75. DOI: 10.4103/jrms.JRMS\_606\_17
114. Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, et al. The human microbiome project. *Nature*. 2007;449(7164):804–810. DOI: 10.1038/nature06244
115. Mai V, Draganov PV. Recent advances and remaining gaps in our knowledge of associations between gut microbiota and human health. *World J Gastroenterol*. 2009;15(1):81–85. DOI: 10.3748/wjg.15.81
116. Lankelma JM, Nieuwdorp M, de Vos WM, Wiersinga WJ. The gut microbiota in internal medicine: implications for health and disease. *Neth J Med*. 2015;73(2):61–68.
117. Lozupone CA, Stombaugh JI, Gordon JI, et al. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature*. 2012;489(7415):220–230. DOI: 10.1038/nature11550
118. McDermott AJ, Huffnagle GB. The microbiome and regulation of mucosal immunity. *Immunology*. 2014;142(1):24–31. DOI: 10.1111/imm.12231
119. Bäckhed F, Ley RE, Sonnenburg JL, et al. Host-bacterial mutualism in the human intestine. *Science*. 2005;307(5717):1915–1920. DOI: 10.1126/science.1104816
120. Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, et al. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science*. 2005;308(5728):1635–1638. DOI: 10.1126/science.1110591
121. Donaldson GP, Lee SM, Mazmanian SK. Gut biogeography of the bacterial microbiota. *Nat Rev Microbiol*. 2016;14(1):20–32. DOI: 10.1038/nrmicro3552
122. Schippa S, Conte MP. Dysbiotic events in gut microbiota: impact on human health. *Nutrients*. 2014;6(12):5786–5805. DOI: 10.3390/nu6125786
123. Ley RE, Peterson DA, Gordon JI. Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine. *Cell*. 2006;124(4):837–848. DOI: 10.1016/j.cell.2006.02.017
124. Bianconi E, Piovesan A, Facchin F, et al. An estimation of the number of cells in the human body. *Ann Hum Biol*. 2013;40(6):463–471. DOI: 10.3109/03014460.2013.807878
125. Khanna S, Tosh PK. A clinician's primer on the microbiome in human health and disease. *Mayo Clin Proc*. 2014;89(1):107–114. DOI: 10.1016/j.mayocp.2013.10.011
126. Brestoff JR, Artis D. Commensal bacteria at the interface of host metabolism and the immune system. *Nat Immunol*. 2013;14(7):676–684. DOI: 10.1038/ni.2640
127. Gill SR, Pop M, Deboy RT, et al. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. *Science*. 2006;312(5778):1355–1359. DOI: 10.1126/science.1124234
128. Hollister EB, Gao C, Versalovic J. Compositional and functional features of the gastrointestinal microbiome and their effects

- on human health. *Gastroenterology*. 2014;146(6):1449–1458. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.01.052
129. Hood L. Tackling the microbiome. *Science*. 2012;336(6086):1209. DOI: 10.1126/science.1225475
  130. Strober W. Inside the microbial and immune labyrinth: gut microbes: friends or fiends? *Nat Med*. 2010;16(11):1195–1197. DOI: 10.1038/nm1110-1195
  131. Cerf-Bensussan N, Gaboriau-Routhiau V. The immune system and the gut microbiota: friends or foes? *Nat Rev Immunol*. 2010;10(10):735–744. DOI: 10.1038/nri2850
  132. Benson AK, Kelly SA, Legge R, et al. Individuality in gut microbiota composition is a complex polygenic trait shaped by multiple environmental and host genetic factors. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010;107(44):18933–18938. DOI: 10.1073/pnas.1007028107
  133. Xu J, Mahowald M, Ley R, et al. Evolution of symbiotic bacteria in the distal human intestine. *PLoS Biol*. 2007;5(7):e156. DOI: 10.1371/journal.pbio.0050156
  134. Quigley EMM. Gut bacteria in health and disease. *Gastroenterol Hepatol (NY)*. 2013;9(9):560–569.
  135. Macfarlane S, Macfarlane GT. Composition and metabolic activities of bacterial biofilms colonizing food residues in the human gut. *Appl Environ Microbiol*. 2006;72(9):6204–6211. DOI: 10.1128/AEM.00754-06
  136. Van der Waaij LA, Harmsen HJ, Madjipour M, et al. Bacterial population analysis of human colon and terminal ileum biopsies with 16S rRNA-based fluorescent probes: commensal bacteria live in suspension and have no direct contact with epithelial cells. *Inflamm Bowel Dis*. 2005;11(10):865–871. DOI: 10.1097/01.mib.0000179212.80778.d3
  137. Swidsinski A, Loening-Baucke V, Theissig F, et al. Comparative study of the intestinal mucus barrier in normal and inflamed colon. *Gut*. 2007;56(3):343–350. DOI: 10.1136/gut.2006.098160
  138. Carroll IM, Ringel-Kulka T, Keku TO, et al. Molecular analysis of the luminal- and mucosal-associated intestinal microbiota in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2011;301(5):G799–807. DOI: 10.1152/ajpgi.00154.2011
  139. Atuma C, Strugala V, Allen A, Holm L. The adherent gastrointestinal mucus gel layer: thickness and physical state *in vivo*. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2001;280(5):G922–G929. DOI: 10.1152/ajpgi.2001.280.5.G922
  140. Johansson ME, Phillipson M, Petersson J, et al. The inner of the two Muc2 mucin-dependent mucus layers in colon is devoid of bacteria. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008;105(39):15064–15069. DOI: 10.1073/pnas.0803124105
  141. Gordon HA, Pesti L. The gnotobiotic animal as a tool in the study of host microbial relationship. *Bacteriol Rev*. 1971;35(4):390–429. DOI: 10.1128/br.35.4.390-429.1971
  142. Falk PG, Hooper LV, Midtved T, Gordon JI. Creating and maintaining the gastrointestinal ecosystem: what we know and need to know from gnotobiology. *Microbiol Mol Biol Rev*. 1998;62(4):1157–1170. DOI: 10.1128/MMBR.62.4.1157-1170.1998
  143. Sjögren YM, Tomcic S, Lundberg A, et al. Influence of early gut microbiota on the maturation of childhood mucosal and systemic immune responses. *Clin Exp Allergy*. 2009;9(12):1842–1851. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2009.03326.x
  144. Martin R, Nauta AJ, Ben Amor K, et al. Early life: Gut microbiota and immune development in infancy. *Benef Microbes*. 2010;1(4):367–382. DOI: 10.3920/BM2010.0027
  145. Hsiao EY, McBride SW, Hsien S, et al. Microbiota modulate behavioral and physiological abnormalities associated with neurodevelopmental disorders. *Cell*. 2013;155(7):1451–1463. DOI: 10.1016/j.cell.2013.11.024
  146. Mazmanian SK, Liu CH, Tzianabos AO, Kasper DL. An immunoregulatory molecule of symbiotic bacteria directs maturation of the host immune system. *Cell*. 2005;122(1):107–118. DOI: 10.1016/j.cell.2005.05.007
  147. Sampson TR, Mazmanian SK. Control of brain development, function, and behavior by the microbiome. *Cell Host Microbe*. 2015;17(5):565–576. DOI: 10.1016/j.chom.2015.04.011
  148. Braniste V, Al-Asmakh M, Kowal C, et al. The gut microbiota influences blood brain barrier permeability in mice. *Sci Transl Med*. 2014;6(263):263ra158. DOI: 10.1126/scitranslmed.3009759
  149. Hoban AE, Stilling RM, Ryan FJ, et al. Regulation of prefrontal cortex myelination by the microbiota. *Transl Psychiatry*. 2016;6(4):e774. DOI: 10.1038/tp.2016.42
  150. Sassone-Corsi M, Raffatellu M. No vacancy: how beneficial microbes cooperate with immunity to provide colonization resistance to pathogens. *J Immunol*. 2015;194(9):4081–4087. DOI: 10.4049/jimmunol.1403169
  151. Hansen NW, Sams A. The Microbiotic highway to health — new perspective on food structure, gut microbiota, and host inflammation. *Nutrients*. 2018;10(11):1590. DOI: 10.3390/nu10111590
  152. Guarner F, Malagelada JR. Gut flora in health and disease. *Lancet*. 2003;361(9356):512–519. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)12489-0
  153. Sekirov I, Russell SL, Antunes LCM, Finlay BB. Gut microbiota in health and disease. *Physiol Rev*. 2010;90(3):859–904. DOI: 10.1152/physrev.00045.2009
  154. Sommer F, Bäckhed F. The gut microbiota — Masters of host development and physiology. *Nat Rev Microbiol*. 2013;11(4):227–238. DOI: 10.1038/nrmicro2974
  155. Rojo D, Méndez-García C, Raczkowska BA, et al. Exploring the human microbiome from multiple perspectives: factors altering its composition and function. *FEMS Microbiol Rev*. 2017;41(4):453–478. DOI: 10.1093/femsre/fuw046
  156. Cantarel BL, Waubant E, Chehoud C, et al. Gut microbiota in multiple sclerosis: possible influence of immunomodulators. *J Invest Med*. 2015;63(5):729–734. DOI: 10.1097/JIM.0000000000000192
  157. 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;10(9):e0137429. DOI: 10.1371/journal.pone.0137429
  158. Chen J, Chia N, Kalari KR, et al. Multiple sclerosis patients have a distinct gut microbiota compared to healthy controls. *Sci Rep*. 2016;6:28484. DOI: 10.1038/srep28484
  159. Jangi S, Gandhi R, Cox LM, et al. Alterations of the human gut microbiome in multiple sclerosis. *Nat Commun*. 2016;7:12015. DOI: 10.1038/ncomms12015
  160. Tremlett H, Fadrosh DW, Faruqi AA, et al. Associations between the gut microbiota and host immune markers in pediatric multiple sclerosis and controls. *BMC Neurol*. 2016;16(1):182. DOI: 10.1186/s12883-016-0703-3
  161. Berer K, Gerdes LA, Cekanaviciute E, et al. Gut microbiota from multiple sclerosis patients enables spontaneous auto-

- immune encephalomyelitis in mice. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2017;114(40):10719–10724. DOI: 10.1073/pnas.1711233114
162. 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 USA*. 2017;114(40):10713–10718. DOI: 10.1073/pnas.1711235114
163. Cosorich I, Dalla-Costa G, Sorini C, et al. High frequency of intestinal TH17 cells correlates with microbiota alterations and disease activity in multiple sclerosis. *Sci Adv*. 2017;3(7):e1700492. DOI: 10.1126/sciadv.1700492
164. Cekanaviciute E, Pröbstel A-K, Thomann A, et al. Multiple sclerosis-associated changes in the composition and immune functions of spore-forming bacteria. *mSystems*. 2018;3(6):e00083–18. DOI: 10.1128/mSystems.00083-18
165. Forbes JD, Chen C-Y, Knox NC, et al. A comparative study of the gut microbiota in immune-mediated inflammatory diseases — does a common dysbiosis exist? *Microbiome*. 2018;6(1):221. DOI: 10.1186/s40168-018-0603-4
166. Abdurasulova IN, Matsulevich AV, Tarasova EA, et al. Changes of intestinal microbiome in multiple sclerosis are associated with immune shift and psychoemotional disorders. *Medical Academic Journal*. 2019;19(1S):51–54. DOI: 10.17816/MAJ191S151-54
167. Kozhieva M, Naumova N, Alikina T, et al. Primary progressive multiple sclerosis in a Russian cohort: relationship with gut bacterial diversity. *BMC Microbiol*. 2019;19(1):309. DOI: 10.1186/s12866-019-1685-2
168. Oezguen N, Yalcinkaya N, Küçükali CI, et al. Microbiota stratification identifies disease-specific alterations in neuro-Behçet's disease and multiple sclerosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2019;37 Suppl 121(6):58–66.
169. Sand IK, Zhu Y, Ntranos A, et al. Disease-modifying therapies alter gut microbial composition in MS. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2019;6(1):e517. DOI: 10.1212/NXI.0000000000000517
170. Storm-Larsen C, Myhr K-M, Farbu E, et al. Gut microbiota composition during a 12-week intervention with delayed-release dimethyl fumarate in multiple sclerosis — a pilot trial. *Mult Scler J Exp Transl Clin*. 2019;5(4):2055217319888767. DOI: 10.1177/2055217319888767
171. Ventura RE, Iizumi T, Battaglia T, et al. Gut microbiome of treatment-naïve MS patients of different ethnicities early in disease course. *Sci Rep*. 2019;9(1):16396. DOI: 10.1038/s41598-019-52894-z
172. Zeng Q, Gong J, Liu X, et al. Gut dysbiosis and lack of short chain fatty acids in a Chinese cohort of patients with multiple sclerosis. *Neurochem Int*. 2019;129:104468. DOI: 10.1016/j.neuint.2019.104468
173. Castillo-Álvarez F, Pérez-Matute P, Oteo JA, Marzo-Sola ME. The influence of interferon  $\beta$ -1b on gut microbiota composition in patients with multiple sclerosis. *Neurologia (Engl Ed)*. 2021;36(7):495–503. DOI: 10.1016/j.nrleng.2020.05.006
174. Kishikawa T, Ogawa K, Motooka D, et al. A Metagenome-wide association study of gut microbiome in patients with multiple sclerosis revealed novel disease pathology. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10:585973. DOI: 10.3389/fcimb.2020.585973
175. Ling Z, Cheng Y, Yan X, et al. Alterations of the fecal microbiota in Chinese patients with multiple sclerosis. *Front Immunol*. 2020;11:590783. DOI: 10.3389/fimmu.2020.590783
176. Reynders T, Devolder L, Valles-Colomer M, et al. Gut microbiome variation is associated to Multiple Sclerosis phenotypic subtypes. *Ann Clin Transl Neurol*. 2020;7(4):406–419. DOI: 10.1002/acn3.51004
177. Takewaki D, Suda W, Sato W, et al. Alterations of the gut ecological and functional microenvironment in different stages of multiple sclerosis. *PNAS*. 2020;117(36):22402–22412. DOI: 10.1073/pnas.2011703117
178. Ní Choileáin S, Kleinewietfeld M, Raddassi K, et al. CXCR3+ T cells in multiple sclerosis correlate with reduced diversity of the gut microbiota. *J Translat Autoimmun*. 2020;3:100032. DOI: 10.1016/j.jtauto.2019.100032
179. Cox LM, Maghzi AH, Liu S, et al. The gut microbiome in progressive multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2021;89(6):1195–1211. DOI: 10.1002/ana.26084
180. Galluzzo P, Capri FC, Vecchioni L, et al. Comparison of the intestinal microbiome of Italian patients with multiple sclerosis and their household relatives. *Life (Basel)*. 2021;11(7):620. DOI: 10.3390/life11070620
181. Pellizoni FP, Leite AZ, de Campos Rodrigues N, et al. Detection of dysbiosis and increased intestinal permeability in Brazilian patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(9):4621. DOI: 10.3390/ijerph18094621
182. Tremlett H, Zhu F, Arnold D, et al. The gut microbiota in pediatric multiple sclerosis and demyelinating syndromes. *Ann Clin Transl Neurol*. 2021;8(12):2252–2269. DOI: 10.1002/acn3.51476
183. Yadav M, Ali S, Shrode RL, et al. Multiple sclerosis patients have an altered gut mycobiome and increased fungal to bacterial richness. *bioRxiv*. 2022;17(4):e0264556. DOI: 10.1101/2021.08.30.458212
184. Vallino A, Dos Santos A, Mathe CV, et al. Gut bacteria Akkermansia elicit a specific IgG response in CSF of patients with MS. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2020;7(3):e688. DOI: 10.1212/NXI.0000000000000688
185. Hirano A, Umeno J, Okamoto Y, et al. Comparison of the microbial community structure between inflamed and non-inflamed sites in patients with ulcerative colitis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2018;33(9):1590–1597. DOI: 10.1111/jgh.14129
186. 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;8(10):e76359. DOI: 10.1371/journal.pone.0076359
187. Abdurasulova IN, Tarasova EA, Ermolenko EI, et al. Multiple sclerosis is associated with altered quantitative and qualitative composition of intestinal microbiota. *Medical Academic Journal*. 2015;15(3):55–67. (In Russ.)
188. Mete A, Garcia J, Ortega J, et al. Brain lesions associated with clostridium perfringens type D epsilon toxin in a Holstein heifer calf. *Vet Pathol*. 2013;50(5):765–768. DOI: 10.1177/0300985813476058
189. Dorca-Arévalo J, Soler-Jover A, Gibert M, et al. Binding of epsilon-toxin from Clostridium perfringens in the nervous system. *Vet Microbiol*. 2008;131:14–25. DOI: 10.1371/journal.pone.0102417
190. Lonchamp E, Dupont J-L, Wioland L, et al. Clostridium perfringens epsilon toxin targets granule cells in the mouse cerebellum and stimulates glutamate release. *PLoS One*. 2010;5(9):e13046. DOI: 10.1371/journal.pone.0013046

191. Finnie JW, Blumbergs PC, Manavis J. Neuronal damage produced in rat brains by *Clostridium perfringens* type D epsilon toxin. *J Comp Pathol.* 1999;120(4):415–420. DOI: 10.1053/jcpa.1998.0289
192. Yatsunenkov T, Rey FE, Manary MJ, et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature.* 2012;486(7402):222–227. DOI: 10.1038/nature11053
193. Abdurasulova IN, Tarasova EA, Nikiforova IG, et al. The intestinal microbiota composition in patients with multiple sclerosis receiving different disease-modifying therapies (DMT). *Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2018;118(8–2):62–69. (In Russ.). DOI: 10.17116/jnevro201811808262
194. Tarasova EA, Liudyno VI, Matsulevich AV, et al. Features of the intestinal microbiota composition in multiple sclerosis patients receiving oral disease-modifying therapy. *Medical Academic Journal.* 2021;21(4):47–56. DOI: 10.17816/MAJ88595
195. Buscarinu MC, Fornasiero A, Romano S, et al. The contribution of gut barrier changes to multiple sclerosis pathophysiology. *Front Immunol.* 2019;10:1916. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01916
196. Hermann-Bank ML, Skovgaard K, Stockmarr A, et al. The Gut Microbiotassay: a high-throughput qPCR approach combinable with next generation sequencing to study gut microbial diversity. *BMC Genomics.* 2013;14:788. DOI: 10.1186/1471-2164-14-788
197. Bang S, Yoo DA, Kim S-J, et al. Establishment and evaluation of prediction model for multiple disease classification based on gut microbial data. *Sci Rep.* 2019;9(1):10189. DOI: 10.1038/s41598-019-46249-x
198. Gold R, Linington 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;129(Pt 8):1953–1971. DOI: 10.1093/brain/awl075
199. Ben-Nun A, Kaushansky N, Kawakami N, et al. From classic to spontaneous and humanized models of multiple sclerosis: Impact on understanding pathogenesis and drug development. *J Autoimmun.* 2014;54:33–50. DOI: 10.1016/j.jaut.2014.06.004
200. Krishnamoorthy G, Lassmann H, Wekerle H, Holz A. Spontaneous opticospinal encephalomyelitis in a double-transgenic mouse model of autoimmune T cell/B cell cooperation. *J Clin Invest.* 2006;116(9):2385–2392. DOI: 10.1172/JCI28330
201. Ochoa-Reparaz J, Mielcarz DW, Ditrio LE, et al. Role of gut commensal microflora in the development of experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Immunol.* 2009;183(10):6041–6050. DOI: 10.4049/jimmunol.0900747
202. Goverman J, Woods A, Larson L, et al. Transgenic mice that express a myelin basic protein-specific T cell receptor develop spontaneous autoimmunity. *Cell.* 1993;72(4):551–560. DOI: 10.1016/0092-8674(93)90074-z
203. Berer K, Mues M, Koutrolos M, et al. Commensal microbiota and myelin autoantigen cooperate to trigger autoimmune demyelination. *Nature.* 2011;479(7374):538–541. DOI: 10.1038/nature10554
204. Ivanov II, Frutos Rde L, Manel N, et al. Specific microbiota direct the differentiation of IL-17-producing T-helper cells in the mucosa of the small intestine. *Cell Host Microbe.* 2008;4(4):337–349. DOI: 10.1016/j.chom.2008.09.009
205. Ivanov II, Atarashi K, Manel N, et al. Induction of intestinal Th17 cells by segmented filamentous bacteria. *Cell.* 2009;139(3):485–498. DOI: 10.1016/j.cell.2009.09.033
206. Lee YK, Menezes JS, Umesaki Y, Mazmanian SK. Proinflammatory T-cell responses to gut microbiota promote experimental autoimmune encephalomyelitis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011;108 Suppl 1(Suppl 1):4615–4622. DOI: 10.1073/pnas.1000082107
207. Sakaguchi S, Yamaguchi T, Nomura T, Ono M. Regulatory T cells and immune tolerance. *Cell.* 2008;133(5):775–787. DOI: 10.1016/j.cell.2008.05.009
208. Round JL, Mazmanian SK. Inducible Foxp3+ regulatory T-cell development by a commensal bacterium of the intestinal microbiota. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2010;107(27):12204–12209. DOI: 10.1073/pnas.0909122107
209. Round JL, Mazmanian SK. The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease. *Nat Rev Immunol.* 2009;9(5):313–323. DOI: 10.1038/nri2515
210. Clemente JC, Ursell LK, Parfrey LW, Knight R. The impact of the gut microbiota on human health: an integrative view. *Cell.* 2012;148(6):1258–1270. DOI: 10.1016/j.cell.2012.01.035
211. Silva YP, Bernardi A, Frozza RL. The role of short-chain fatty acids from gut microbiota in gut-brain communication. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:25. DOI: 10.3389/fendo.2020.00025
212. Gandy K, Zhang J, Nagarkatti P, Nagarkatti M. The role of gut microbiota in shaping the relapse-remitting and chronic-progressive forms of multiple sclerosis in mouse models. *Sci Rep.* 2019;9(1):6923. DOI: 10.1038/s41598-019-43356-7
213. Boyko AN, Favorova OO, Kulakova OG, Gusev EI. Epidemiology and etiology of multiple sclerosis. In: Multiple sclerosis. Ed. by E.I. Gusev, I.A. Zavalishin, A.N. Boyko. Moscow: Real Time; 2011. (In Russ.)

## Информация об авторе / Information about the author

ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия  
 Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia

Ирина Николаевна Абдурасулова —  
 канд. биол. наук, заведующая  
 Физиологическим отделом им. И.П. Павлова.  
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1010-6768>;  
 Scopus Author ID: 22233604700;  
 eLibrary SPIN: 5019-3940;  
 e-mail: i\_abdurasulova@mail.ru

Irina N. Abdurasulova —  
 Cand. Sci. (Biol.),  
 Head of the Pavlov Department of Physiology.  
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1010-6768>;  
 Scopus Author ID: 22233604700;  
 eLibrary SPIN: 5019-3940;  
 e-mail: i\_abdurasulova@mail.ru