



УДК 612
<https://doi.org/10.17816/MAJ115019>

РОЛЬ МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА В ПАТОГЕНЕЗЕ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА. Часть 2. Кишечная микробиота как фактор предрасположенности к развитию рассеянного склероза

И.Н. Абдурасулова

Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия

Для цитирования: Абдурасулова И.Н. Роль микробиоты кишечника в патогенезе рассеянного склероза. Часть 2. Кишечная микробиота как фактор предрасположенности к развитию рассеянного склероза // Медицинский академический журнал. 2023. Т. 23. № 1. С. 5–40. DOI: <https://doi.org/10.17816/MAJ115019>

Рукопись получена: 01.12.2022

Рукопись одобрена: 27.12.2022

Опубликована: 31.03.2023

В данной части обзора уделено внимание предполагаемому участию кишечной микробиоты в реализации генетического риска рассеянного склероза, формированию кишечного микробиома в ранней жизни, а также приводятся данные, поддерживающие гипотезу, что aberrantное формирование кишечной микробиоты на ранних этапах жизни может быть предрасполагающим фактором рассеянного склероза.

Ключевые слова: кишечный микробиом; геном; факторы риска рассеянного склероза; критические периоды онтогенеза; средовые факторы; микронутриенты.

ROLE OF THE INTESTINAL MICROBIOTA IN THE PATHOGENESIS OF MULTIPLE SCLEROSIS. Part 2. Gut microbiota as a predisposition factor for the multiple sclerosis development

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 2. Gut microbiota as a predisposition factor for the multiple sclerosis development. *Medical Academic Journal*. 2023;23(1):5–40. DOI: <https://doi.org/10.17816/MAJ115019>

Received: 01.12.2022

Accepted: 27.12.2022

Published: 31.03.2023

This part of the review focuses on the proposed involvement of the gut microbiota in the realization of the genetic risk of multiple sclerosis, the formation of the intestinal microbiome in early life, and provides data supporting the hypothesis that aberrant formation of the intestinal microbiota in early life may be a predisposing factor to multiple sclerosis.

Keywords: intestinal microbiome; genome; risk factors for multiple sclerosis; critical periods of ontogeny; environmental factors; micronutrients.

Введение

Для большинства иммуноопосредованных заболеваний предполагается вовлечение кишечной микробиоты в реализацию генетического риска — заболевание развивается у генетически предрасположенных лиц на фоне определенного состава кишечной микробиоты. Например, некоторые аллели риска, связанные с воспалительными заболеваниями кишечника, проявляются только тогда, когда они активируются кишечным микробиомом [1, 2]. Учитывая, что иммунологически и метаболически кишечная микробиота

интегрирована с хозяином [3], и число бактериальных генов в сотни раз превосходит численность генов хозяина [4], представляется вполне логичным ее вклад в генетический риск заболеваний.

С другой стороны, кишечная микробиота рассматривается как сложный полигенный фактор, на который влияют комбинации геномных локусов хозяина и факторы окружающей среды [5]. Если ранее основной упор делался на влияние средовых факторов, то в последнее время все большее внимание уделяется генетическому

Список сокращений

РС — рассеянный склероз; ЭАЭ — экспериментальный аутоиммунный энцефаломиелит.

контролю состава кишечной микробиоты. Было показано, что около 2–8 % кишечной микробиоты наследуется [6], в частности, это семейства *Christensenellaceae* и *Methanobacteriaceae* [7], а также такие бактериальные таксоны как *Faecalibacterium*, неклассифицированный род семейства *Ruminococcaceae*, *Coprococcus*, *Bifidobacterium*, *Parabacteroides*, *Bacteroides* [8–13]. Кроме того, выявлены ассоциации характерных изменений кишечного микробиома с генами риска развития заболеваний при целиакии, воспалительных заболеваниях кишечника, ревматоидном артрите, системной красной волчанке и других [1, 2, 14–16].

Среди генов-кандидатов хозяина, которые могут контролировать состав микробиома, рассматриваются гены иммунного ответа, гены, регулирующие функции кишечника, и гены, участвующие в метаболических процессах [17], которые обеспечивают эффективный симбиоз хозяина и микробиоты, но также выступают в качестве факторов генетического риска различных заболеваний.

Далее будут представлены данные о генах из числа факторов риска развития рассеянного склероза (РС) или вовлекающихся в патогенез этого заболевания, которые, как предполагается, участвуют в контроле состава кишечной микробиоты.

Кишечная микробиота как фактор реализации генетического риска

Генетический контроль состава кишечной микробиоты

Исследования последнего десятилетия продемонстрировали тесную связь между кишечной микробиотой хозяина и здоровьем, что поднимает вопрос о том, как формируется кишечная микробиота, и играют ли роль гены хозяина в этом процессе.

Влияние генетических факторов хозяина на популяции кишечных микробов было продемонстрировано в экспериментах с реципрокной колонизацией germ-free (GF)-рыбок дацио или GF-мышей кишечной микробиотой от не содержащих патогенных видов мышей и рыбок соответственно. Оказалось, что уже через 14 дней в трансплантированном бактериальном сообществе преобладали таксоны, характерные для вида-реципиента [18].

На роль генома в контроле кишечного микробиома указывают также исследования монозиготных и дизиготных близнецов, выявившие большее сходство микробных таксонов среди монозиготных близнецов, чем среди дизиготных, а также у сиблингов, по сравнению с людьми, не являющимися родственниками [7, 19–23].

Показано также, что кишечные микробиомы близнецов различаются, если они живут и питаются в разных домохозяйствах [7, 21].

Как и в какой мере хозяин контролирует состав кишечной микробиоты, в настоящее время неизвестно. Предполагается, что влияние на бактериальное сообщество, населяющее кишечник, осуществляется через специфические генетические локусы, контролирующие индивидуальные виды микроорганизмов или группу родственных таксонов, либо через генетические локусы, оказывающие плейотропное действие на группы относительно отдаленных микроорганизмов, способствуя распространению тех из них, которые приносят пользу хозяину [5]. Мутации в генах хозяина могут влиять на его взаимодействие с композиционным и функциональным разнообразием микробиома, потенциально модулируя восприимчивость человека к болезни [24].

Наиболее вероятными генами-кандидатами считаются гены рецепторов врожденного иммунитета — *TLRs* (*toll-like receptors*) и *NLRs* (*nucleotide-binding oligomerization domain (NOD)-like receptors*), поскольку через них осуществляется распознавание микроорганизмов, а также гены, вовлеченные в опосредуемые *TLRs* и *NLRs* пути сигнальной трансдукции (*Myd88*, *IRAK* и др.) [25, 26].

Показано, что активность гена *TLR2*, который распознает грамположительные бактерии, коррелирует с численностью семейства *Coriobacteriaceae* (p_*Actinobacteria*) и рода *Lactococcus* (p_*Firmicutes*) [5]. У мышей с отсутствием гена *TLR5*, распознающего флагеллин, наблюдается аномальное увеличение семейства *Enterobacteriaceae* (p_*Proteobacteria*) [27]. Причем сравнительные эксперименты по переносу микробиоты у новорожденных и взрослых мышей с дефицитом *Tlr5* показывают, что именно неонатальная экспрессия *TLR5* влияет на состав микробиоты на протяжении всей жизни [28].

С численностью семейства *Enterobacteriaceae* также связаны локусы гена *NOD2* [2]. Кроме того, у *NOD2*^{-/-} мышей увеличивается количество представителей филума *Bacteroidetes* [26, 29, 30], при этом на уровне рода в этом филуме наблюдалось возрастание численности родов *Alistipes* (f_*Rikenellaceae*) и *Bacteroides* (f_*Bacteroidaceae*), тогда как численность рода *Prevotella* (f_*Prevotellaceae*) уменьшалась [30]. В другом исследовании у *NOD2*^{-/-} мышей отмечалось сокращение численности *Faecalibacterium prausnitzii* в подвздошной и слепой кишке [31].

При дефиците адаптерного белка *MyD88*, опосредующего трансдукцию сигнала от всех *TLRs*, кроме *TLR3*, в кишечнике мышей уменьшалось соотношение филумов *Firmicutes*/*Bacte-*

roidetes и увеличивалась численность семейств *Lactobacillaceae*, *Rikenellaceae* и *Porphyromonadaceae* [32].

Кроме *TLRs* и *NLRs* существуют другие рецепторы врожденного иммунитета — рецепторы лектинов *C*-типа (*C-type lectins CTLs*), *RIG-I*-подобные рецепторы (*RLRs*), которые практически не изучены в отношении контроля микробиома.

Гены, кодирующие антимикробные пептиды, также могут контролировать популяции кишечных бактерий [33].

Существует мнение, что адаптивная иммунная система развивалась у позвоночных, чтобы регулировать численность полезных микроорганизмов [34], поэтому гены адаптивного иммунного ответа также могут вовлекаться в генетический контроль разнообразия колонизируемой микробиоты, например, гены главного комплекса гистосовместимости II класса (*Major Histocompatibility Complex — MHCII* или человеческий лейкоцитарный антиген *Human Leucocyte Antigen HLA-DR*), ответственные за представление антигена Т-клеткам, а также гены, контролирующие продукцию и секрецию в просвет кишечника иммуноглобулинов [30, 35–37].

Для выявления генетических факторов, контролирующих состав и функциональное разнообразие микробиома, в последние годы используется *mGWAS* (microbiome genome-wide association studies) подход. В этих исследованиях было обнаружено, что многие «иммунные» и «метаболические» гены хозяина вносят вклад в бета-разнообразие (межиндивидуальную вариабельность), а также в изменчивость композиционного и функционального состава кишечного микробиома. Определены 42 генетических локуса хозяина, которые влияют на бета-разнообразие кишечного микробиома, и выявлена ассоциация полиморфизмов в ряде генов с составом кишечного микробиома [38]. В частности, было показано, что полиморфизм гена *LCT*, кодирующего лактазу, и гена *FUT2*, кодирующего галактозид-2-альфа-L-фукозилтрансферазу 2, связан с численностью и разнообразием рода *Bifidobacterium* (*p_Actionbacteria*) [39, 40], а полиморфизм гена *VDR* (рецептор витамина D) — с численностью рода *Parabacteroides* (*p_Bacteroidetes*). У *VDR*-/- мышей увеличивалось количество бактерий рода *Parabacteroides* [38], *Helicobacter hepaticus* (*p_Proteobacteria*) [41], и уменьшалось количество *Akkermansia muciniphila* (*p_Verrucomicrobia*) [41] по сравнению с обычными мышами. Подробно *mGWAS*-исследования рассмотрены в обзорах [42, 43].

Хотя представленные данные не дают четких представлений о роли генетических факторов хозяина в контроле состава микробиома

кишечника, обращает на себя внимание тот факт, что гены человека и бактериальные таксоны, на которые они влияют, играют определенную роль в риске развития или в патогенезе РС [44].

Взаимодействия геном — микробиом как потенциальный фактор предрасположенности к рассеянному склерозу

Исследования *mGWAS* выявили ассоциации взаимодействий геном — микробиом при ряде заболеваний [45, 46], подтверждая мнение, что микробиом играет важную роль в восприимчивости/устойчивости хозяина к заболеваниям и, возможно, в реакции на лечение. Ассоциации геном — микробиом выявлены для ряда аутоиммунных заболеваний: (воспалительных заболеваний кишечника [2], ревматоидного артрита [14]); для РС таких исследований не проводили. Тем не менее имеются основания предполагать наличие этой связи при РС, поскольку генетически обусловленная склонность к воспалительным процессам может создать благоприятную среду аутореактивным Т-клеткам для инициации специфической иммунной реакции против аутоантигенов.

В пользу такого предположения свидетельствуют данные работы [47], где на мышах с дефицитом рецептора *TNF2* (*Tnfr2* -/- *2D2*) показано, что наличие в составе фекального микробиома большого количества *Bacteroides* spp., *Bacteroides uniformis* и *Parabacteroides* spp. у самок предрасполагает их к развитию аутоиммунной демиелинизации центральной нервной системы, тогда как самцы, имеющие другой микробный фон (*Akkermansia muciniphila*, *Sutterella* sp., *Oscillospira* spp., *Bacteroides acidifaciens* и *Anaeroplasm* spp.), резистентны к развитию заболевания.

Для других генов также показаны ассоциации с составом кишечного микробиома. Например, ассоциированные с риском РС варианты определенных локусов гена рецептора витамина D (*VDR*) [48, 49] одновременно связаны с модуляцией состава и метаболизма кишечного микробиома [38], экспрессия *VDR* защищает хозяина от инвазивных патогенов и поддерживает гомеостаз кишечника, а кишечные бактерии активируют передачу сигналов *VDR* [50]. *VDR* образует гетеродимерный комплекс с ретиноидным X-рецептором (*retinoid X receptor — RXR*), который опосредует действие широкого спектра эндогенных и экзогенных лигандов (витамин D, вторичные желчные кислоты, жирные кислоты) [51, 52]. В свою очередь, желчные кислоты действуют как ключевые лиганды *VDR* и регуляторы экспрессии *VDR* [53]. Интересно, что *Parabacteroides*, численность которых различается при генетических

полиморфизмах *VDR* [38], содержат гены, вовлекаемые в пути метаболизма вторичных желчных кислот [54]. Изменение численности *Parabacteroides* показано в нескольких исследованиях [55–58], как и нарушение метаболизма желчных кислот при РС [59]. Эти факты указывают на то, что действительно эти факторы могут быть взаимосвязанными, и геном-микробиомные взаимодействия, в данном случае полиморфизмов *VDR*, метаболизма желчных кислот, уровня *Parabacteroides* и их вклад в пул и регуляцию метаболизма желчных кислот может играть существенную роль в патогенезе РС.

В таблице представлены некоторые ассоциации генов, контролирующих определенные бактериальные таксоны в составе кишечной микробиоты и одновременно являющихся генами риска (или вовлекаемыми в патогенез) РС.

Характерно, что указанные гены контролируют колонизацию бактериальных таксонов, численность которых изменена у пациентов с РС. С другой стороны, измененный состав кишечного микробиома влияет на тип иммунного ответа, который участвует в модификации кишечного микробиома [60, 61]. Все это позволяет предположить сочетанное влияние генов хозяина и кишечного микробиома как в повышении предрасположенности к заболеванию РС, так и в реализации риска развития заболевания. То есть кишечный микробиом действует как фактор среды, который непосредственно взаимодействует с генами хозяина, формируя фенотип заболевания, а также как генетически обусловленный фактор, который формируется хозяином и взаимодействует с ним [62].

Как видно из таблицы, на численность одних и тех же бактериальных таксонов могут влиять вариации в разных генах, но с разным вектором изменений, или же по-разному влиять на различных представителей, принадлежащих к одному филуму. Так, численность *Bacteroidetes* изменяется при нокауте генов многих *NLRs* (*NOD1*, *NOD2*, *NLRP12*, *NLRP3*, *NLRP6*), причем род *Bacteroides* увеличивается при нокауте генов *NOD1*, *NOD2*, но уменьшается при нокауте гена *NLRP3*. При нокауте одного гена (*NLRP3*) численность рода *Bacteroides* уменьшается, а рода *Prevotella* — увеличивается. При нокауте гена *TLR4* уменьшается численность рода *Alistipes* (p_*Bacteroidetes* f_*Rikenellaceae*), а при нокауте гена *Myd88*, который опосредует пути сигнальной трансдукции от *TLRs*, возрастает численность представителей этого филума — семейств *Rikenellaceae* и *Porphyromonadaceae*. Численность рода *Parabacteroides* (p_*Bacteroidetes*) увеличивается при нокауте гена *VDR*.

Перечисленные в таблице ассоциации, конечно же, не исчерпывают все значимые для

РС взаимодействия между геномом и микробиомом; вероятно, будущие исследования выявят новые ассоциации, подтвердят или опровергнут значимость уже выявленных ассоциаций. Так, в недавнем исследовании у пациентов с РС обнаружена корреляция между геном *BTF3L4*, гомологом гена *BTF3* — регулятора апоптоза — и численностью *Lawsonella* (p_*Actinobacteria*; o_*Mycobacteriales*; suborder *Corynebacterineae*) [168]. *L. clevelandensis* впервые были выделены из абсцесса [169] и обнаружены при боковом амиотрофическом склерозе в нервной ткани [170]. Предполагается также, что с риском развития РС, особенно в детском возрасте, могут быть связаны ассоциации генов, вовлекаемых в синтез и метаболизм витаминов группы В, с составом кишечного микробиома [171].

Наконец, недавно проведено первое исследование, оценивающее взаимодействие генома хозяина с кишечным микробиомом на модели экспериментального аутоиммунного энцефаломиелита (ЭАЭ) [172]. Продемонстрировано влияние генома хозяина как на восприимчивость к ЭАЭ, так и на бактериальный состав кишечного микробиома до начала заболевания. Используя мышей с 29 уникальными генотипами, авторы идентифицировали специфические кишечные бактерии и их метаболические функции, связанные с более низкой или высокой восприимчивостью к ЭАЭ у мышей нескольких генотипов, и показали, что метаболизм короткоцепочечных жирных кислот является ключевым фактором, при этом была обнаружена способность комменсального вида *Lactobacillus reuteri* усугублять ЭАЭ [172]. Эти результаты демонстрируют существование сложных взаимодействий между геномом хозяина и микробиотой кишечника, которые модулируют восприимчивость к аутоиммунным заболеваниям центральной нервной системы. Понимание этих взаимодействий обеспечит в дальнейшем возможность разработки стратегии модуляции кишечного микробиома для снижения риска развития не только РС, но и других аутоиммунных заболеваний.

В наших исследованиях мы также наблюдали, что исходный фон микробиоты предопределяет течение ЭАЭ у животных, и наличие высокого уровня индигенных *Enterococcus* spp. — необходимое, но недостаточное условие устойчивости к развитию заболевания [71]. Таким образом, взаимное влияние генома хозяина на состав микробиома и регулирующее влияние населяющей кишечник микробиоты на активность генов хозяина может быть фактором риска (предрасположенности) РС.

Хотя генотип хозяина способствует формированию микробного сообщества кишечника, влияние окружающей среды в различные

Таблица / Table

Гены, контролирующие состав кишечного микробиома, и их ассоциация с риском (патогенезом) рассеянного склероза
Genes that control the composition of the gut microbiome and their association with the risk (pathogenesis) of multiple sclerosis

Ген	Ассоциация гена с численностью бактериальных таксонов	Изменения контролируемых геном бактериальных таксонов при РС/ЭАЭ	Отношение к риску (патогенезу) РС/ЭАЭ	
			гена	бактериального таксона
<i>TLR2</i> (<i>toll-like receptor 2</i>)	<i>TLR2</i> коррелирует с численностью <i>f_Coriobacteriaceae</i> и <i>g_Lactococcus</i> [5]	↑ <i>f_Coriobacteriaceae</i> [55, 63]	• ↑ <i>TLR2</i> ответ при РС [64]; • активация <i>TLR2</i> в ЦНС способствует воспалению при ВП-РС и прогрессированию ЭАЭ [65]; • у самок <i>TLR2</i>-/- мышей тяжесть ЭАЭ ↓ [66]; • у <i>TLR2</i>-/- мышей тяжесть ЭАЭ аналогична мышам <i>W/T</i> [67]	• Предполагается негативное влияние <i>f_Coriobacteriaceae</i> [55, 63]; • <i>Coriobacteriales</i> более чем в два раза увеличивает опасность активности РС у детей [68]; • введение продуцирующих <i>Hsp65</i> <i>Lactococcus lactis</i> предотвращает ЭАЭ [69]
<i>TLR5</i> (<i>toll-like receptor 5</i>)	При <i>TLR5</i> -/- ↑ <i>f_Enterobacteriaceae</i> [27]	• ↑ <i>f_Enterobacteriaceae</i> [55, 70]; • ↑ оппортунистических видов (<i>Citrobacter</i> spp., <i>Acinetobacter</i> spp.) • <i>f_Enterobacteriaceae</i> [71]; • ↑ <i>g_Acinetobacter</i> [72]	• Экспрессия <i>TLR5</i> не увеличена при ЭАЭ у C57BL/6 мышей [67]; • ↑ продукция IL-12 и IL-6 моноцитами РС больных при стимуляции флагеллином — лигандом <i>TLR5</i> [73]	• Кросс-реактивные антитела, специфичные к видам <i>Acinetobacter</i>, повышены в сыворотке пациентов с РС [74, 75]; • 3-оксоадипат-КоА-трансфераза <i>Acinetobacter</i> имеет гомологичные последовательности аминокислот с <i>MOG</i>, а 4-кар-боксимуконолактондекарбоксилаза — с <i>BMP</i> [76]
<i>TLR4</i> (<i>toll-like receptor 4</i>)	При <i>TLR4</i> -/-: ↑ <i>Lachnospiraceae</i> <i>NK4A136_group</i> ; ↓ <i>g_Faecalibacterium</i> ; ↓ <i>g_Alistipes</i> ; ↓ <i>g_Bifidobacterium</i> [77]	• ↓ <i>Lachnospiraceae</i> <i>NK4A136</i> [68, 78, 79]; • ↓ <i>g_Faecalibacterium</i> [56, 57, 79, 80–83]; • ↑ <i>g_Alistipes</i> [56]; • ↓ <i>g_Bifidobacterium</i> [57]; • ↑ <i>g_Bifidobacterium</i> [55, 80, 84, 85]	• У <i>TLR4</i>-/- мышей ↑ тяжесть ЭАЭ [86]; • у самок C57BL/6 <i>TLR4</i>-/- мышей ↑ тяжесть ЭАЭ [66]; • <i>TLR4</i> способствует инфильтрации Th17-клеток в ЦНС при ЭАЭ [87]	• <i>Lachnospiraceae</i> <i>NK4A136</i> оказывает протективное действие при РС у детей [68]; • <i>g_Faecalibacterium</i> оказывает протективное действие при РС [56, 57, 79, 80–83]; • ↑ <i>g_Alistipes</i> в хроническую фазу энцефаломиелита, связанную с демиелинизацией, у мышей при инфицировании вирусом Theiler [88]; • уровень <i>Bifidobacterium</i> коррелирует с тяжестью заболевания [89]; • <i>Bifidobacterium adolescentis</i> способствуют дифференцировке <i>Th17</i> в кишечнике мышей [90]; • <i>Bifidobacterium adolescentis</i> усугубляет аутоиммунный артрит у мышей [90]

Ген	Ассоциация гена с численностью бактериальных таксонов	Изменения контролируемых геном бактериальных таксонов при РС/ЭАЭ	Отношение к риску (патогенезу) РС/ЭАЭ	
			гена	бактериального таксона
<i>NOD1</i> (Nucleotide-binding oligomerization domain-containing protein 1)	↑ o_ <i>Clostridiales</i> ; ↑ g_ <i>Bacteroides</i> ; ↑ f_ <i>Enterobacteriaceae</i> [91, 92]	• ↑ o_ <i>Clostridiales</i> [93]; • ↑ c_ <i>Clostridia</i> [94, 95]; • ↑ g_ <i>Bacteroides</i> [55, 57]; • ↑ f_ <i>Enterobacteriaceae</i> [55, 70]	<i>NOD1</i> -/- мыши резистентны к ЭАЭ [96]	• ε-токсин <i>Clostridium perfringens</i> способствует демиелинизации [97]; • курсовое введение <i>Bacteroides fragilis</i> снижает тяжесть ЭАЭ у мышей [98]; • ↑ f_ <i>Enterobacteriaceae</i> оказывает противовоспалительное действие [55, 70]
<i>NOD2</i> (Nucleotide-binding oligomerization domain-containing protein 2)	Полиморфизм гена <i>NOD2</i> влияет на: – ↑ f_ <i>Enterobacteriaceae</i> [2]; – ↑ g_ <i>Bacteroides</i> [26]; – ↑ g_ <i>Dorea</i> [26]; – ↑ g_ <i>Subdoligranulum</i> [26]; – ↓ <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> [99]	• ↑ f_ <i>Enterobacteriaceae</i> [55, 70]; • ↑ g_ <i>Bacteroides</i> [55, 57]; • ↑ g_ <i>Dorea</i> [58, 94, 100]; • ↓ g_ <i>Dorea</i> [83]; • ↓ g_ <i>Subdoligranulum</i> [78]; • ↓ <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> [56, 57, 80–83]	<i>NOD2</i> -/- мыши резистентны к ЭАЭ [96]	• ↑ f_ <i>Enterobacteriaceae</i> оказывает противовоспалительное действие [55, 70]; • g_ <i>Bacteroides</i> оказывает протективное действие [55, 70]; • g_ <i>Bacteroides</i> оказывает протективное действие, способствуя дифференцировке Treg [98]; • g_ <i>Dorea</i> (f_ <i>Lachnospiraceae</i>) продуцирует муравьиную кислоту, препятствует росту <i>Enterobacteriaceae</i> [101], может оказывать противовоспалительное действие, способствуя продукции IFNγ [102]; • g_ <i>Subdoligranulum</i> ассоциирован с РС [103]; • <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> оказывает протективное действие, продуцируя бутират и стимулируя дифференцировку Treg [56, 57, 80–83]
<i>NLRP12</i> (NLR [NOD-like receptor] family pyrin domain containing 12)	При <i>NLRP12</i> -/-: – ↓ o_ <i>Bacteroidales</i> ; – ↓ o_ <i>Clostridiales</i> ; – ↓ f_ <i>Lachnospiraceae</i> ; – ↑ f_ <i>Erysipelotrichaceae</i> [104]	• ↓ при РС: – g_ <i>Bacteroides</i> [80, 81, 105]; – c_ <i>Clostridia</i> [80]; – f_ <i>Lachnospiraceae</i> [93, 100] • ↑ при РС: – f_ <i>Erysipelotrichaceae</i>; – <i>Erysipelotrichaceae unclas</i> [78]; – g_ <i>Holdemania</i> [94]; – g_ <i>Turicibacter</i> [78]; – g_ <i>Catenibacterium</i> [55]	• Мутация p_Leu972His в шестом домене LRR <i>NLRP12</i> связана с семейным РС [106]; • у <i>NLRP12</i>-/- мышей ↑ тяжесть ЭАЭ [107]; • у <i>NLRP12</i>-/- мышей ЭАЭ с атипичными симптомами (атаксия, нарушение баланса) [107–109]	• g_ <i>Bacteroides</i> оказывает протективное действие, способствуя дифференцировке Treg [98]; • f_ <i>Erysipelotrichaceae</i> (g_ <i>Holdemania</i>, g_ <i>Turicibacter</i>, g_ <i>Catenibacterium</i>, <i>Erysipelotrichaceae unclas</i>) увеличены при РС, считаются вредными при РС [55, 78, 94]; • c_ <i>Clostridia</i> имеются протективные бутират-продуцирующие виды [80, 94, 95, 105], но есть и патогенные (<i>C. perfringens</i>) [97]; • f_ <i>Lachnospiraceae</i> могут оказывать двойственное действие, как противовоспалительное, так и провоспалительное [110]

<i>NLRP1</i> (<i>NLR Family</i> <i>Pyrin Domain</i> <i>Containing 1</i>)	<i>У NLRP1</i> /- мышей ↑ <i>o_Clostridiales</i> ; ↑ <i>f_Lachnospiraceae</i> ; ↑ <i>g_Oscillospira</i> ; ↑ <i>g_Ruminococcus</i> [111]	• ↑ <i>f_Lachnospiraceae</i> [55]; • ↑ <i>g_Blautia</i> [55, 83, 94, 100]; • ↑ <i>g_Dorea</i> [58, 94, 100]; • ↑ <i>g_Coprococcus</i> [55, 58, 81]; • ↑ <i>c_Clostridia</i> [94, 95]; • ↑ <i>o_Clostridiales</i> [93]; • ↑ <i>g_Oscillospira</i> [55]; • ↑ <i>g_Ruminococcus</i> [55, 56, 81, 85]	• Гомозиготные мутации (<i>p.Ile601Phe</i> или <i>p.Ser1387Ile</i>) ↑ риск РС [112], гомозиготный миссенс вариант в <i>NLRP1</i> (<i>Gly587Ser</i>; <i>p</i>) ассоциирован с семейным РС [113]; • выявлены ассоциации нескольких гетерозиготных мутаций <i>NLRP1</i> у пациентов с РС [114]	• ↑ <i>c_Clostridia</i> [94, 95]; • ↑ <i>f_Lachnospiraceae</i> [100]; • <i>g_Blautia</i> предполагается иметь протективное влияние при РС, но имеются протективные виды [55, 82, 93]; • <i>g_Coprococcus</i> участвует в регуляции проницаемости кишечника и подавлении экспрессии TNFα [115]; • <i>Coprococcus</i> — продуценты бутирата, проявляют нейропротективную активность при болезни Паркинсона [116]; • ↑ <i>g_Oscillospira</i> предполагается негативное влияние [55]; • муцин-деградирующие <i>Ruminococcus</i> увеличиваются при воспалительных заболеваниях [117]
<i>NLRP3</i> (<i>NLR Family</i> <i>Pyrin Domain</i> <i>Containing 3</i>)	При <i>NLRP3</i> /-; ↓ <i>g_Bacteroides</i> ; ↑ <i>g_Prevotella</i> ; ↑ <i>g_Desulfovibrio</i> ; ↑ <i>g_Rumonococcus</i> ; ↑ <i>g_Oscillospira</i> [118]	• ↓ <i>g_Bacteroides</i> [80, 81, 105]; • ↑ <i>g_Desulfovibrio</i> [55]; • ↓ <i>g_Prevotella</i> [80, 100]; • ↑ <i>g_Prevotella copri</i> [55]; • ↑ <i>g_Prevotella stercora</i> [55]; • ↓ <i>g_Prevotella</i> [81, 100]; • ↑ <i>g_Ruminococcus</i> [55, 56, 81, 85]; • ↑ <i>g_Oscillospira</i> [55]	• Активация <i>NLRP3</i> способствует прогрессированию РС/ЭАЭ [119, 120]; • <i>NLRP3</i> связана с реакцией на лечение IFN-β у пациентов с РС мышей с ЭАЭ [121]; • <i>NLRP3</i>/- мыши резистентны к ЭАЭ [120]; • у <i>NLRP3</i>/- мышей ↓ тяжесть ЭАЭ [122]	• <i>Bacteroides</i> продуцируют липид 654, который регулирует врожденный иммунный ответ [123], и пропионат, оказывающий противовоспалительное действие [124]; • ↑ <i>g_Bacteroides</i> связано с воспалением в кишечнике [125]; • предполагается негативная роль ↑ <i>g_Desulfovibrio</i> [55, 63, 126]; • <i>Prevotella hisicola</i> ослабляет воспаление и снижает тяжесть ЭАЭ [127]; • <i>Prevotella copri</i> усугубляет воспаление при артрите [128]; • <i>Ruminococcus</i> коррелируют с TNFα, IL-6 и IL-17 и связаны со снижением уровня витамина D [129]
<i>NLRP6</i> (<i>NLR Family</i> <i>Pyrin Domain</i> <i>Containing 6</i>)	При <i>NLRP6</i> /-; ↑ <i>Prevotellaceae_g</i> ; ↑ <i>g_Prevotella</i> ; ↑ <i>p_TM7</i> ; ↓ <i>g_Lactobacillus</i> [130]	• ↑ <i>Prevotella stercora</i> [51]; • ↓ <i>g_Lactobacillus</i> [74, 100]	• <i>NLRP6</i> является важным регулятором гомеостаза в кишечнике [130]; • <i>NLRP6</i> может оказывать протективное действие при хроническом воспалении и вредное — при остром [131]	• ↑ <i>Prevotella stercora</i> при РС, предполагается противовоспалительная роль [55]; • <i>Prevotella copri</i> ассоциируется с началом ревматоидного артрита [132]; • <i>TM7</i> ↑ на средиземноморской диете [133], которая рекомендуется при РС, <i>TM7</i> ↓ при онкологических заболеваниях [133]; • <i>Lactobacillus</i> оказывают протективное штаммо-специфичное действие при ЭАЭ и РС [134, 135]

Ген	Ассоциация гена с численностью бактериальных таксонов	Изменения контролируемых геном бактериальных таксонов при РС/ЭАЭ	Отношение к риску (патогенезу) РС / ЭАЭ	
			Гена	Бактериального таксона
<i>Myd88</i> (<i>Myeloid differentiation primary response 88</i>)	При <i>Myd88</i> ^{-/-} : • ↓ соотношение <i>Firmicutes/Bacteroidetes</i> ; • ↑ <i>f_Lactobacillaceae</i> ; • ↑ <i>f_Rikenellaceae</i> ; • ↑ <i>f_Porphyromonadaceae</i> [32]; • ↑ <i>g_SFB</i> [136]	• Сниженное соотношение <i>Firmicutes/Bacteroidetes</i> ; • ↑ при РС: – <i>g_Lactobacillus</i> [55, 56, 105]; – <i>f_Rikenellaceae</i> РС/ЭАЭ [55, 137]; – <i>f_Porphyromonadaceae</i> [57] • ↓ при РС: – ↑ <i>f_Rikenellaceae</i> [93]	<i>U MyD88</i> ^{-/-} мышей ↓ тяжесть ЭАЭ [66, 67, 86]	- Введение смеси лактобацилл снижало тяжесть ЭАЭ [134]; <i>Alistipes</i> (<i>f_Rikenellaceae</i>) утилизирует триптофан и усугубляет ЭАЭ, стимулируя Th17 ответы [138]; <i>Porphyromonas gingivalis</i> (<i>f_Porphyromonadaceae</i>) участвует в комплемент-зависимом воспалении [139] и нарушает эпителиальную барьерную функцию [140]; - введение <i>SFB</i> GF-мышам приводило к развитию ЭАЭ, индуцируя Th17 клетки [141]
<i>HLA MHCII</i>	• Варианты <i>MHC II</i> class у мышей и рыб ассоциируются с различной кишечной микробиотой [142]; • у <i>MHC II</i> ^{-/-} мышей: ↓ <i>g_Lactobacillus</i> ; ↑ <i>g_SFB</i> ; ↑ <i>g_Helicobacter</i> [143]	↑ <i>g_Lactobacillus</i>; ↓ <i>g_Lactobacillus</i>; <i>Helicobacter pylori</i> чаще встречается у пациентов с РС, чем у здоровых [144]	- Наличие аллеля <i>DRB1</i>*15:01 в три раза ↑ риск РС [145]; - аллели <i>HLA-DRB1</i>*03:01 и <i>HLA-DRB1</i>*13:03 ↑ риск РС [146, 147]; - аллель <i>HLA-A</i>*02:01 протективный [146]	<i>HLA</i> полиморфизм модулирует течение ЭАЭ и кишечную микробиоту [148]; - у инфицированных <i>Helicobacter pylori</i> пациентов более легкое течение РС [149, 150]; - инфекция <i>Helicobacter pylori</i> снижает тяжесть ЭАЭ у мышей [151]; <i>SFB</i> усугубляет ЭАЭ [141]
<i>LCT</i> (<i>Lactase</i>)	• Полиморфизм гена <i>LCT</i> rs4988235 связан с численностью <i>Bifidobacterium longum</i> [39]; • <i>SNP</i> в локусе <i>LCT</i> коррелирует с численностью <i>g_Bifidobacterium</i> [17, 152, 153]; • ↑ численность <i>Bifidobacterium longum</i> [39]	При РС ↑ <i>g_Bifidobacterium</i> [80, 84, 85, 154]	Вариант rs4988235 (<i>LCT</i> -13910 C > T), связанный с более высоким потреблением молока, ассоциирован с ↓ риска РС [155]	- Уровень <i>Bifidobacterium</i> коррелирует с тяжестью заболевания [89]; <i>Bifidobacterium adolescentis</i> способствуют дифференцировке Th17 в кишечнике мышей [90]; <i>Bifidobacterium adolescentis</i> усугубляет аутоиммунный артрит у мышей [91]

<i>FUT2</i> (<i>Fucosyl-transferase 2</i>)	Варианты <i>FUT2</i> связаны с: • ↓ <i>g_Faecalibacterium</i> и ↑ <i>p_Proteobacteria</i> [156]; • ↓ <i>Blautia</i> и ↑ <i>Rikenellaceae</i> , <i>Peptostreptococcaceae</i> , <i>Clostridiales</i> и <i>Turicibacter</i> [157]; • с численностью <i>Ruminococcus torques</i> [153]	• ↑ <i>p_Proteobacteria</i> [158]; • ↓ <i>p_Proteobacteria</i> [85, 93]; • ↓ <i>Sutterella</i> (<i>p_Proteobacteria</i>) [159]; • ↑ <i>Ruminococcus torques</i> [43]	—	• ↑ <i>Pseudomonas</i>, <i>Mycoplana</i>, <i>Haemophilus</i>, <i>Acinetobacter</i> (<i>p_Proteobacteria</i>) способствуют воспалению [92]; • трансплантация GF-мышам микробиоты пациентов с РС со сниженной <i>Sutterella</i> вызывала более тяжелое течение ЭАЭ, чем при трансплантации микробиоты от здоровых людей [159]; • <i>Ruminococcus torques</i> отрицательно коррелирует с численностью <i>Treg</i>-клеток при РА [160]
<i>VDR</i> (<i>vitamin D receptor</i>)	• Варианты гена <i>VDR</i> ассоциируются с β-разнообразием [38]; • полиморфизм гена <i>VDR</i> связан с численностью <i>Parabacterioides</i> [38]; • при <i>VDR</i>-/- ↑ <i>Parabacterioides</i> [38]	↓ <i>g_Parabacterioides</i> [72, 100, 161, 162]	Полиморфизм <i>ApaI</i> гена <i>VDR</i> может придавать различную восприимчивость к РС в разных популяциях [49, 163]	• <i>g_Parabacterioides</i> участвуют в метаболизме фитостероенов и желчных кислот, которые являются лигандами <i>VDR</i> и регулируют экспрессию <i>VDR</i> [72]; • <i>g_Parabacterioides</i> стимулируют дифференцировку <i>Treg</i> [72]
<i>PLD1</i> (<i>Phospholipase D1</i>)	<i>SNP</i> в гене <i>PLD1</i> у людей связаны с уровнем <i>Akkermansia muciniphila</i> [8]	↑ <i>Akkermansia muciniphila</i> [57, 72, 137]	• Уровень <i>PLD1</i> ↓ в плазме пациентов с РР-РС [164]; • у <i>PDL</i>-/- мышей тяжесть ЭАЭ ↓ [165]; • ↑ экспрессия <i>PLD1</i> в ЦНС крыс на пике ЭАЭ, ↑ количество <i>PLD1</i>-позитивных клеток в поражениях ЭАЭ [166]	• <i>Akkermansia muciniphila</i> стимулирует Th1-тип иммунного ответа [72]; • может оказывать как провоспалительное, так и противовоспалительное действие [167]

П р и м е ч а н и е: ЦНС — центральная нервная система; ЭАЭ — экспериментальный аутоиммунный энцефаломиелит; ВП-РС — вторично-прогрессирующий тип рассеянного склероза; РР-РС — ремиттирующе-рецидивирующий тип рассеянного склероза; ↑ — увеличение; ↓ — уменьшение

возрастные периоды может изменить профиль микробиоты [173]. Наиболее чувствительным и важным периодом для действия неблагоприятных факторов может быть этап формирования кишечной микробиоты.

Нарушение формирования кишечной микробиоты как фактор предрасположенности к рассеянному склерозу

Формирование кишечной микробиоты

Формирование микробного сообщества в кишечнике происходит в течение первых нескольких лет жизни, то есть во время, которое соответствует критическому периоду развития иммунной и нервной систем, поэтому от того, какие микроорганизмы будут колонизировать различные ниши организма в этот период, во многом зависит будущее здоровье человека. Колонизация кишечника микробиотой представляет собой динамический процесс, который осуществляется в определенной последовательности, в соответствии с законом сукцессии: сначала заселяются факультативные анаэробы, такие как энтеробактерии (колиформные бактерии) и лактобациллы, а затем анаэробные виды, такие как бифидобактерии, бактероиды, клостридии и эубактерии [174–176]. Первые микроорганизмы передаются от матери — это механизм, обеспечивающий приобретение «правильных», необходимых для развития организма младенца микроорганизмов. Когда именно начинается этот процесс, в настоящее время активно исследуется.

На протяжении многих десятилетий считалось, что кишечник плода стерилен, и первые микроорганизмы-колонизаторы попадают в организм младенца в момент рождения от матери и из окружающей среды [177, 178].

Основываясь на этих представлениях и определении микробиоты методами культивирования, еще в 1983 г. M.S. Cooperstock и A.J. Zedd [179] выделили 4 фазы ранней колонизации кишечника младенца: I фаза — в течение первых двух недель от рождения, II фаза — период грудного вскармливания, III фаза — от начала введения прикорма до полного прекращения кормления грудью, IV фаза — до полного введения прикорма и формирования «взрослого» рациона. Однако использование технологий секвенирования для определения микроорганизмов показало, что формирование кишечного микробиома может происходить еще внутриутробно за счет материнских микроорганизмов, попавших в плаценту и околоплодные воды [180–183]. Хотя эти данные еще не получили всеобщего признания и дискутируются, они свидетельствуют о важности материнского микробиома для начальных

стадий формирования кишечного микробиома младенца [184].

Бактерии обнаружены в пуповинной крови [185], амниотической жидкости [186–188] и плодных оболочках [188, 189] здоровых женщин, родивших детей без признаков воспаления. Например, в плаценте и околоплодных водах выявлены бактерии филумов *Proteobacteria* (*Ralstonia insidiosa*), *Firmicutes* (*Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus crispatus*, *Lactobacillus iners*), *Actinobacteria* (*Bifidobacterium* spp.) [180–183].

Каким образом микроорганизмы попадают в плаценту и околоплодные воды, точно не установлено. Предполагают, что они могут транслоцироваться из ротовой полости и кишечника матери через кровоток или с дендритными клетками, которые поглощают бактерии из просвета кишечника и при миграции в лимфоидные органы транспортируют их по всему организму [190, 191]. В частности, подобный механизм описан у мышей [192]. Однако пока неясно, заселяются ли эти микроорганизмы в кишечнике плода или их присутствие транзиторно.

В меконии (первый стул после рождения) младенцев определяется сложное сообщество микробов, хотя и менее разнообразное, чем в фекалиях взрослых людей [185, 193]. Присутствие в меконии типичных представителей желудочно-кишечного тракта, таких как *Enterococcus* spp. и *Escherichia coli* [185, 193] свидетельствует, что эти микроорганизмы попадают в кишечник младенца внутриутробно.

Для успешной колонизации кишечника младенцев микроорганизмами необходима иммунологическая толерантность, которая также обеспечивается матерью за счет преимущественной индукции регуляторных Т-лимфоцитов [194]. Показано, что в течение беременности микробиом кишечника матери меняется, приспосабливаясь к стадии развития плода [195]: в первом триместре беременности увеличивается представленность *Faecalibacterium prausnitzii*, способствующего образованию Т-регуляторных (Treg) клеток, которые, в свою очередь, обеспечивают иммунологическую толерантность к плоду; напротив, в третьем триместре беременности увеличивается представительство семейств *Enterobacteriaceae*, *Enterococcaceae* и *Streptococcaceae* — факультативных анаэробных микроорганизмов, которые передаются младенцу или внутриутробно, или в момент родов и доминируют в микробном сообществе кишечника в первые дни его жизни. Поскольку в момент рождения младенец получает микроорганизмы при прохождении через родовые пути матери [174, 196–198], неудивительно, что микробиом мекония новорожденных очень похож на микробиом родовых путей матери [199]. Однако сходство микробного состава

мекония детей, родившихся естественным путем и путем кесарева сечения, может указывать на то, что в кишечник детей эти микроорганизмы могли попасть еще внутриутробно.

Второй этап передачи материнской микрофлоры происходит во время грудного вскармливания [200, 201]. В грудном молоке здоровых женщин выявлено от 100 до 600 видов бактерий, принадлежащих к восьми родам: *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Serratia*, *Pseudomonas*, *Corynebacterium*, *Ralstonia*, *Propionibacterium*, *Sphingomonas* и семейству *Bradyrhizobiaceae* [202]. Эти бактериальные таксоны составляли около половины всего микробиома, присутствовали во всех образцах, образуя общую часть микробиома. Остальная часть микробиома (вариативная) была представлена микроорганизмами, встречавшимися в отдельных образцах грудного молока в разных сочетаниях [202].

В течение периода лактации бактериальный состав грудного молока изменяется. Молоко, вырабатываемое сразу после родов (молозиво), содержит больше молочнокислых бактерий наряду со стафилококками, стрептококками и лактококками, через 6 мес. лактации в грудном молоке увеличивается численность видов, колонизирующих ротовую полость (*Veillonella* spp., *Leptotrichia* spp. и *Prevotella* spp.), возможно, чтобы подготовить ребенка к переходу на твердую пищу [203].

В целом микробиота кишечника новорожденных характеризуется нестабильной структурой и имеет ограниченный набор бактериальных таксонов, который усложняется по мере увеличения разнообразия пищи [204, 205]. Так, введение дополнительной пищи к грудному молоку связано с увеличением разнообразия бактериального сообщества и сменой преобладающих бактериальных филумов. В возрасте 6 мес. в фекальной микробиоте человека начинают доминировать филумы *Bacteroidetes* и *Firmicutes*, появляются *Verrucomicrobia*; напротив, содержание филума *Proteobacteria* и аэробных грамотрицательных бактерий существенно уменьшается [206].

Состав кишечной микробиоты стабилизируется к концу первого года жизни, приобретая черты кишечного микробиома взрослых людей [206–208]. В этот период факторы питания и окружающей среды становятся более значимыми для поддержания разнообразия состава микробиома кишечника ребенка, чем материнские.

Хотя у трехлетних детей кишечная микробиота уже подобна микробиоте взрослого человека [175, 206, 209], максимального разнообразия она достигает лишь в подростковом возрасте [210].

Сформировавшийся кишечный микробиоценоз уникален у каждого человека и в нор-

мальных (эубиотических) условиях представляет собой сложную сбалансированную экосистему, в которой микроорганизмы находятся в симбиотических отношениях с хозяином. Однако отмечен ряд факторов, которые могут повлиять на формирование кишечного микробиома. К этим факторам относятся преждевременное рождение, рождение путем кесарева сечения, искусственное вскармливание, ранний отъем от груди, использование антибиотиков, стрессы, инфекции [211, 212].

Фазы формирования кишечного микробиома и факторы, влияющие на этот процесс, суммированы на рисунке.

Как предполагается, в результате aberrантного формирования кишечного микробиома на ранних этапах развития изменяются его функциональные свойства, что может приводить к долговременным эпигенетическим изменениям, метаболической и иммунологической дисрегуляции, структурным и функциональным изменениям в иммунной, нервной системах, нарушениям кишечного и гематоэнцефалического барьеров [213, 214] и может в дальнейшем способствовать повышению восприимчивости к различным заболеваниям [215, 216], в том числе к РС.

Средовые факторы, влияющие на формирование кишечной микробиоты, и их связь с риском развития рассеянного склероза

Среди факторов окружающей среды, оказывающих наибольшее влияние на состав кишечного микробного сообщества, обсуждаются воздействия в ранней жизни (материнские факторы, способ рождения, гестационный возраст, тип вскармливания, возраст отъема от груди, употребление антибиотиков), диета и микронутриенты, стрессы, стиль жизни (см. рисунок).

Сообщений о влиянии материнских и перинатальных факторов относительно немного. В частности, отмечается потенциальная ассоциация гестационного диабета и избыточного веса/ожирения у матери с РС до беременности [217]. Метаболические нарушения, как известно, сопровождаются изменением состава кишечного микробиома [218]; используемая диета, прием антибиотиков, повышенный уровень глюкокортикоидов в результате стресса, инфекционные или иммуноопосредованные воздействия во время беременности или лактации также могут привести к дисбиозу кишечного микробиома и повлиять на формирование состава микробиоты кишечника у младенцев [218]. В свою очередь, нарушение формирования кишечного микробиома в ранней жизни связывают с повышенным риском развития аутоиммунных заболеваний в дальнейшем [219–222].

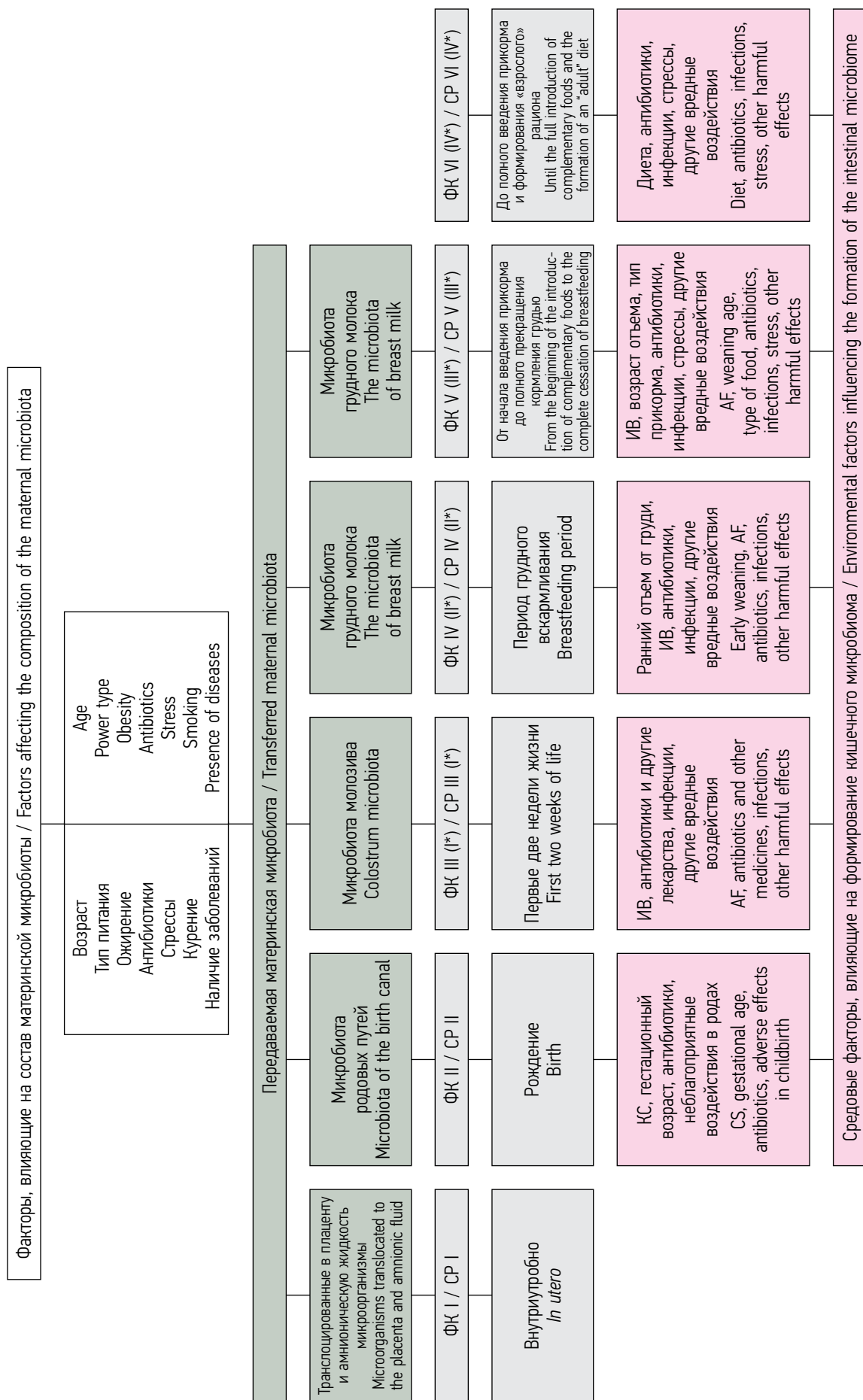


Рисунок. Фазы ранней колонизации кишечника младенца (модификация M.S. Cooperstock и A.J. Zedd [179]) и влияющие на этот процесс факторы. ФК — фаза колонизации; КС — кесарево сечение; ИВ — искусственное вскармливание. *Фазы ранней колонизации

Figure. Phases of early infant colonization (modified by M.S. Cooperstock and A.J. Zedd [179]) and factors influencing this process. CP, colonization phase; CS, caesarean section; AF, artificial feeding. * Early colonization phases

Появляются данные, что влияние микробиома матери на развитие иммунной системы потомства начинается уже внутриутробно. В этом отношении интересны исследования, которые показали долговременные эффекты воздействия кишечных бактерий, ограниченного периодом беременности, на иммунные профили детенышей при колонизировании кишечника GF-беременных самок генетически модифицированным штаммом (HA107) *E. coli*, который не реплицировался и со временем элиминировался из кишечника [223]. Авторы продемонстрировали, что материнская микробиота управляет экспрессией широкого спектра генов в слизистой оболочке кишечника, готовя кишечник детенышей к постнатальной микробной колонизации, а также влияет на врожденное, но не адаптивное звено иммунитета. Ранее считалось, что долговременные иммунные изменения связаны с действием собственной микробиоты новорожденного в постнатальный период [224]. То есть материнский микробиом формирует как состав кишечного микробиома, так и иммунные функции в раннем возрасте у потомства.

Хотя механизмы этих влияний в настоящее время полностью не установлены, предполагается, что долговременные последствия неблагоприятных перинатальных воздействий на иммунную систему и повышенный риск к иммуноопосредованным заболеваниям связаны с эпигенетическими изменениями [225], а эмбриогенез, как известно, — это особенно уязвимый период для модификаций ДНК [226, 227]. Поскольку микробиота кишечника участвует в эпигенетической регуляции баланса Th17/Treg-клеток [228], отсутствие или избыток определенных микроорганизмов в составе микробиома матери в этот период может привести к дисрегуляции экспрессии/активности генов.

На модели ЭАЭ, воспроизводящей характерные для РС патологические процессы и симптомы, наблюдалось более тяжелое течение заболевания во взрослом состоянии у потомства мышей, которые подверглись воздействию патогенов во время беременности. У этих мышей отмечалось усиленное образование Th17-клеток и провоспалительных цитокинов, что доказывает длительное влияние гестационного воздействия на иммунные реакции у потомства [229, 230]. К аналогичным последствиям приводило системное введение беременным самкам высоких доз липополисахарида [231]. В другом исследовании [232] беременным крысам в воду добавляли смесь антибиотиков, начиная за 2 нед. до родов и заканчивая через 4 нед. после родов. Это воздействие изменило микробный профиль у потомства крыс, получавших антибиотики, и усугубило течение ЭАЭ, индуцированного, когда крысы до-

стигли возраста 3 мес. Существуют также данные, что введение антибиотиков взрослым животным, напротив, снижает тяжесть симптомов ЭАЭ [233–235].

В пилотном исследовании [236] у детей с РС выявлена связь воздействия пестицидами в перинатальный период с повышенным риском развития РС. Считается, что пестициды оказывают наиболее сильное влияние на развитие лимфоидных органов во время эмбриогенеза или в раннем детстве [237, 238], что приводит к длительно сохраняющейся дисфункции иммунной системы и может способствовать раннему развитию РС.

Показано, что на разных сроках гестации состав микробиома (кишечного, вагинального) матери претерпевает изменения, поэтому в случае преждевременного рождения микробный состав микробиома матери не вполне «готов» к передаче, что подтверждается существенными различиями в составе микробиоты недоношенных и рожденных в срок новорожденных детей. Так, у недоношенных младенцев в составе микробиоты кишечника отсутствовали два основных бактериальных рода, наблюдаемых у младенцев, рожденных в срок: *Bifidobacterium* и *Lactobacillus*, с компенсаторным доминированием *Proteobacteria*; кроме того, обнаруживались *Clostridium difficile*, бактерии рода *Bacillus* и *Staphylococcus* [239, 240]. Отмечено большее число случаев развития РС у людей, родившихся преждевременно, по сравнению с родившимися в срок [241], хотя в другой работе [242] не выявлено такой закономерности.

В ряде исследований риск развития РС связывают с нарушением формирования кишечного микробиоценоза вследствие таких факторов как кесарево сечение [243], искусственное вскармливание [244], воздействие антибиотиками в ранней жизни [245, 246].

При рождении путем кесарева сечения у младенцев нарушается нормальная динамика колонизации кишечника бактериями, что может привести к развитию «аномальной» иммунной системы [247]. Микробный состав кишечника младенцев, родившихся с помощью кесарева сечения, напоминает микробиоту кожных покровов матери с доминированием бактерий *Staphylococcus*, *Corynebacterium* и *Propionibacterium*, тогда как у рожденных естественным путем преобладают *Lactobacillus*, *Prevotella* или *Sneathia* [198]. Различия в структуре бактериального сообщества в кишечнике отмечаются не только в течение нескольких месяцев [198, 248, 249] или года [174, 248, 249], но сохраняются до 7-летнего [250] и даже взрослого возраста [249, 251].

Женщины при кесаревом сечении обычно получают профилактически антибиотики до родов,

так что нарушения состава микробиоты у детей, рожденных с помощью кесарева сечения, отражают совокупный эффект как от измененного способа родов, так и от воздействия антибиотиков [252].

Имеются немногочисленные, хотя и противоречивые данные о связи способа рождения (естественные или кесарево сечение) с риском развития РС. В некоторых исследованиях показано, что кесарево сечение может быть фактором риска как раннего начала (в детском возрасте) РС [253], так и повышенного риска развития РС [236, 243]. В других исследованиях не выявлено риска [243, 254] или даже наблюдали сниженный риск развития РС в детском возрасте [236]. В одном из исследований детей с РС сообщали о существенных различиях в типе и обилии бактериальных таксонов в кишечнике по сравнению со здоровыми детьми. В частности, семейство *Christensenellaceae*, которое считается наследуемым бактериальным таксоном [7], может иметь отношение к способу рождения и влиять на риск заболевания РС [55, 63, 93], однако не удалось найти информации, какие гены контролируют численность этого семейства.

Тип вскармливания в неонатальный период является еще одним фактором, влияющим на микробный состав кишечника младенцев и возможным фактором риска развития РС. Грудное молоко — первое диетическое воздействие в младенчестве, оно содержит широкий спектр защитных соединений, включая углеводы, нуклеотиды, жирные кислоты, витамины, иммуноглобулины, цитокины, иммунные клетки, лизоцим, лактоферрин и другие иммуномодулирующие факторы [255, 256], а также является богатым источником бактерий, включая молочнокислые бактерии, пропионовые бактерии, бифидобактерии [257]. Олигосахариды грудного молока стимулируют специфическую кишечную микробиоту, блокируют сайты адгезии патогенов в кишечнике и/или действуют как аналоги растворимых рецепторов патогена [258, 259]. Бактерии грудного молока — *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Enterococcus* — важный источник кишечных бактерий для младенцев, они могут способствовать нормальному развитию иммунной системы путем конкурентного исключения патогенных бактерий, повышения продукции антимикробных пептидов и улучшения функции кишечного барьера [257]. В составе кишечной микробиоты младенцев на грудном вскармливании увеличена численность бифидобактерий и лактобацилл, тогда как у младенцев на искусственном вскармливании преобладают *Bacteroides* spp., *Clostridium*, *Streptococcus*, *Enterobacter*, *Citrobacter* и *Veillonella*

[260–263]. Значимость наличия *Bifidobacterium* в этот возрастной период для устойчивости к РС подтверждается тем, что введение крысам в период лактации *Bifidobacterium animalis* способствовало более мягкому течению индуцированного во взрослом возрасте ЭАЭ [264]. Интересно, что *Lactobacillus casei* Shirota, вводимые также в период лактации, не обладали протективным действием и, напротив, увеличивали длительность заболевания [265], что еще раз подчеркивает важность наличия именно бифидобактерий в этот период онтогенеза.

Имеются данные, показывающие, что грудное вскармливание снижает риск развития РС как в детском возрасте, так и у взрослых [266, 267], при этом уменьшение продолжительности грудного вскармливания и искусственное вскармливание повышают риск заболевания РС, в том числе в детском возрасте [253, 266, 268, 269], хотя J.S. Graves и соавт. [236] не подтвердили защитный эффект грудного вскармливания от развития РС.

После рождения развитие иммунной и нервной систем продолжается в течение первых 2–3 лет жизни [270], и в этих процессах микробиота кишечника играет важную роль, так как она стимулирует развитие иммунных реакций, которые, в свою очередь, сдерживают рост микробиоты [271]. Поскольку наивные Т-клетки (Th0) дифференцируются в подмножества Th1 (поддерживающие клеточные иммунные ответы), Th2 (поддерживающие гуморальные и аллергические ответы) и Th17 (участвующие в аутоиммунных процессах) [270], нарушенный состав микробиоты на ранних этапах жизни может повлиять на иммунный статус хозяина и стать фактором риска развития заболеваний, включая РС [272, 273].

Липополисахариды разных видов бактерий имеют различную структуру и иммуногенные свойства, при этом у детей из районов с более высокой распространенностью аутоиммунных заболеваний преобладают виды бактерий, которые продуцируют менее иммуногенный липополисахарид, что может влиять на «тренировку» иммунной системы в раннем возрасте, повышая предрасположенность к заболеваниям [274]. Введение липополисахаридов в неонатальный период (P3 и P5 крысам или P15 мышам) способствовало более легкому течению ЭАЭ в дальнейшей жизни, в противоположность с пренатальным воздействием [231], что сопровождалось повышенным уровнем кортикостерона [275] или увеличением количества Трег-клеток [276]. Показано, что введение крысам субпирогенных доз провоспалительного цитокина IL-1 β в различные периоды раннего постнатального онтогенеза (на 1, 2,

3 или 4-й неделе жизни) по-разному влияет на течение ЭАЭ во взрослом состоянии. Так, введение IL-1 β на P1-P7 и P22-P28 усугубляло течение ЭАЭ, а на P8-P14 и P15-P21 — ослабляло тяжесть заболевания по сравнению с соответствующей контрольной группой [277]. Введение дексаметазона в неонатальный период (на P1, P2 и P3) крысам усугубляло течение ЭАЭ у взрослых крыс [278], как и неонатальный стресс [279, 280]. Стресс в раннем возрасте оказывал долговременное влияние на иммунные функции и усугублял течение ЭАЭ у взрослых крыс [280–282] и мышей [283], более выраженные эффекты наблюдали у самцов по сравнению с самками.

Хотя в перечисленных работах не исследовали состав кишечной микробиоты, известно, что пренатальный стресс или повышение глюкокортикоидов в этот период влияет на состав микробиоты потомства. Так, у животных, переживших пренатально стресс, была уменьшена численность бактерий рода *Lactobacillus* и увеличена численность родов *Oscillibacter*, *Anaerotruncus* и *Peptococcus* [284]. Младенцы матерей, имевших высокие концентрации кортизола во время беременности, отличались более низким содержанием молочнокислых бактерий и более высоким содержанием *Proteobacteria*, среди которых имеются известные патогены (*Serratia*, *Citrobacter*, *Enterobacter*) [285], численность которых увеличивается при РС [44]. У детенышей самок макака-резус, переживших акустический стресс во время беременности или стресс разлучения с матерью в ранней жизни, нарушалась колонизация кишечника микробиотой [286, 287].

Раннее лечение антибиотиками задерживает созревание микробиоты в младенчестве [288]. В популяционном исследовании более 776 000 новорожденных в Дании использование антибиотиков до и во время беременности коррелировало с повышенным риском восприимчивости потомства к инфекции в детстве [289]. Введение антибиотиков в неонатальный период (P7–P23) изменяло профиль кишечной микробиоты и структуру миелина у взрослых мышей [290].

Эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что воздействие солнечного света и употребление витамина D (VitD) во время беременности и в раннем детстве могут влиять на риск развития РС [291]. Хотя недостаток VitD у самок во время беременности приводил к снижению тяжести ЭАЭ у потомства [292], эффект дефицита VitD в гестационный период на течение ЭАЭ проявлялся у второго поколения мышей, у которых развивалось более тяжелое течение заболевания [293]. Важность нормального уровня VitD в ранней жизни продемонстрирована в экспериментах с добавлением VitD крысам

в период от рождения до отъема (до пубертатного периода), у которых была снижена тяжесть ЭАЭ в дальнейшей жизни [294]. Причем добавление VitD именно в раннем возрасте, а не во время беременности или взрослым способствовало супрессии ЭАЭ [295], что свидетельствует о существовании критического периода для воздействия VitD на РС.

Известно также, что дефицит витаминов группы В (фолиевая кислота, цианокобаламин) в течение критического окна (1000 дней) может влиять на созревание микробиоты кишечника и ее взаимодействие с хозяином с последствиями для подросткового и взрослого периода [296]. Добавление беременным мышам метильных доноров (бетаин, холин, фолиевая кислота, витамин B₁₂) привело к значительным различиям в составе постнатальной кишечной микробиоты по сравнению с микробиотой потомства мышей, не получавших добавки [297]. Было показано, что добавление доноров метила (фолиевая кислота, витамин B₁₂) увеличивает пул одноуглеродных фрагментов, изменяет метилирование отдельных локусов генов у мышей [298] и у людей [299], влияя на эпигенетическую регуляцию. Важно, что некоторые микроорганизмы способны синтезировать различные витамины, однако каково значение этого пула витаминов в формировании кишечной микробиоты и взаимодействиях с хозяином, в настоящее время неизвестно [300].

Таким образом, множество факторов может влиять на формирование кишечного микробиома и его свойства в пренатальный и ранний постнатальный период, формируя предрасположенность к заболеванию в дальнейшей жизни.

Заключение

Рассеянный склероз — мультифакторное заболевание, в развитии которого играют роль генетическая предрасположенность и факторы среды. До настоящего времени нет полного понимания того, как факторы риска действуют во время развития. Важно, что критический возраст от 0 до 6 мес. — это не только период уязвимости, но и наиболее эффективное «окно» для манипуляций с составом микробиоты, чтобы поддержать и улучшить эффективные иммунные реакции [300] и снизить риск заболевания. Упомянутые в обзоре исследования демонстрируют, что нарушение формирования кишечной микробиоты имеет долговременные последствия и может повышать предрасположенность к рассеянному склерозу, а коррекция состава кишечной микробиоты на ранних этапах жизни может быть стратегией по снижению риска развития РС.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Работа поддержана грантом РНФ и Санкт-Петербургского научного фонда № 22-25-20191.

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

Вклад автора. Автор внесла существенный вклад в разработку концепции и подготовку статьи, прочла и одобрила финальную версию перед публикацией.

Additional information

Funding sources. The work was supported by the RSF and St. Petersburg Science Foundation grant No. 22-25-20191.

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

Authors' contribution. The author made a significant contribution to the development of the concept and preparation of the article, read and approved the final version before publication.

Список литературы

- Jostins L., Ripke S., Weersma R.K. et al. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease // *Nature*. 2012. Vol. 491, No. 7422. P. 119–124. DOI: 10.1038/nature11582
- 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
- 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
- Grise E.A., Serge J.A. The human microbiome: our second genome // *Annu. Rev. Genomics Hum. Genet*. 2012. Vol. 13. P. 151–170. DOI: 10.1146/annurev-genom-090711-163814
- 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
- Rothschild D., Weissbrod O., Barkan E. et al. Environment dominates over host genetics in shaping human gut microbiota // *Nature*. 2018. Vol. 555, No. 7695. P. 210–215. DOI: 10.1038/nature25973
- Goodrich J.K., Waters J.L., Poole A.C. et al. Human genetics shape the gut microbiome // *Cell*. 2014. Vol. 159, No. 4. P. 789–799. DOI: 10.1016/j.cell.2014.09.053
- Davenport E.R., Cusanovich D.A., Michelini K. et al. Genome-wide association studies of the human gut microbiota // *PLoS One*. 2015. Vol. 10, No. 11. P. e0140301. DOI: 10.1371/journal.pone.0140301
- Goodrich J.K., Davenport E.R., Waters J.L. et al. Cross-species comparisons of host genetic associations with the microbiome // *Science*. 2016. Vol. 352, No. 6285. P. 532–535. DOI: 10.1126/science.aad9379
- Goodrich J.K., Davenport E.R., Beaumont M. et al. Genetic determinants of the gut microbiome in UK twins // *Cell Host Microbe*. 2016. Vol. 19, No. 5. P. 731–743. DOI: 10.1016/j.chom.2016.04.017
- Goodrich J.K., Davenport E.R., Clark A.G., Ley R.E. The relationship between the human genome and microbiome comes into view // *Annu. Rev. Genet*. 2017. Vol. 51. P. 413–433. DOI: 10.1146/annurev-genet-110711-155532
- Turpin W., Espin-Garcia O., Xu W. et al. Association of host genome with intestinal microbial composition in a large healthy cohort // *Nat. Genet*. 2016. Vol. 48, No. 11. P. 1413–1417. DOI: 10.1038/ng.3693
- Lim M.Y., You H.J., Yoon H.S. et al. The effect of heritability and host genetics on the gut microbiota and metabolic syndrome // *Gut*. 2017. Vol. 66, No. 6. P. 1031–1038. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-311326
- Wells P.M., Williams F.M.K., Matey-Hernandez M.L. et al. RA and the Microbiome: Do host genetic factors provide the link? // *J. Autoimmun*. 2019. Vol. 99. P. 104–115. DOI: 10.1016/j.jaut.2019.02.004
- He Z., Shao T., Li H. et al. Alterations of the gut microbiome in Chinese patients with systemic lupus erythematosus // *Gut Pathog*. 2016. Vol. 8. P. 64. DOI: 10.1186/s13099-016-0146-9
- Kwon Y.-C., Chun S., Kim K., Mak A. Update on the genetics of systemic lupus erythematosus: genome-wide association studies and beyond // *Cells*. 2019. Vol. 8, No. 10. P. 1180. DOI: 10.3390/cells8101180
- Blekhman R., Goodrich J.K., Huang K. et al. Host genetic variation impacts microbiome composition across human body sites // *Genome Biol*. 2015. Vol. 16, No. 1. P. 191. DOI: 10.1186/s13059-015-0759-1
- Rawls J.F., Mahowald M.A., Ley R.E., Gordon J.I. Reciprocal gut microbiota transplants from zebrafish and mice to germ-free recipients reveal host habitat selection // *Cell*. 2006. Vol. 127, No. 2. P. 423–433. DOI: 10.1016/j.cell.2006.08.043
- Zoetendal E.G., Akkermans A.D.L., Akkermans-van Vliet W.M. et al. The host genotype affects the bacterial community in the human gastrointestinal tract // *Microb. Ecol. Health Dis*. 2001. Vol. 13, No. 3. P. 129–134. DOI: 10.1080/089106001750462669
- Stewart J.A., Chadwick V.S., Murray A. Investigations into the influence of host genetics on the predominant eubacteria in the faecal microflora of children // *J. Med. Microbiol*. 2005. Vol. 54, No. Pt 12. P. 1239–1242. DOI: 10.1099/jmm.0.46189-0
- Xie H., Guo R., Zhong H. et al. Shotgun metagenomics of 250 adult twins reveals genetic and environmental impacts on the gut microbiome // *Cell Syst*. 2016. Vol. 3, No. 6. P. 572–584. DOI: 10.1016/j.cels.2016.10.004
- Dicksved J., Halfvarson J., Rosenquist M. et al. Molecular analysis of the gut microbiota of identical twins with Crohn's disease // *ISME J*. 2008. Vol. 2, No. 7. P. 716–727. DOI: 10.1038/ismej.2008.37
- Turnbaugh P.J., Ridaura V.K., Faith J.J. et al. The effect of diet on the human gut microbiome: A metagenomic analysis in humanized gnotobiotic mice // *Sci. Transl. Med*. 2009. Vol. 1, No. 6. P. 6–14. DOI: 10.1126/scitranslmed.3000322

24. Sandoval-Motta S., Aldana M., Martínez-Romero E., Frank A. The human microbiome and the missing heritability problem // *Front. Genet.* 2017. Vol. 8. P. 80. DOI: 10.3389/fgene.2017.00080
25. Rakoff-Nahoum S., Paglino J., Eslami-Varzaneh F. et al. Recognition of commensal microflora by Toll-like receptors is required for intestinal homeostasis // *Cell.* 2004. Vol. 118, No. 2. P. 229–241. DOI: 10.1016/j.cell.2004.07.002
26. Petnicki-Ocwieja T., Hrnčir T., Liu Y.J. et al. Nod2 is required for the regulation of commensal microbiota in the intestine // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2009. Vol. 106, No. 37. P. 15813–15818. DOI: 10.1073/pnas.0907722106
27. 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
28. Fulde M., Sommer F., Chassaing B. et al. Neonatal selection by Toll-like receptor 5 influences long-term gut microbiota composition // *Nature.* 2018. Vol. 560, No. 7719. P. 489–493. DOI: 10.1038/s41586-018-0395-5
29. Rehman A., Sina C., Gavrilova O. et al. Nod2 is essential for temporal development of intestinal microbial communities // *Gut.* 2011. Vol. 60, No. 10. P. 1354–1362. DOI: 10.1136/gut.2010.216259
30. Mondot S., Barreau F., Al Nabhani Z. et al. Altered gut microbiota composition in immune-impaired Nod2(–/–) mice // *Gut.* 2012. Vol. 61, No. 4. P. 634–635. DOI: 10.1136/gutjnl-2011-300478
31. Gulati A.S., Kruek L., Sartor R.B. Influence of NOD 2 on the protective intestinal commensal bacterium *Faecalibacterium prausnitzii* // *Gastroenterology.* 2010. Vol. 138, No. 5. P. S–14. DOI: 10.1016/s0016-5085(10)60064-9
32. Wen L., Ley R.E., Volchkov P.Y. et al. Innate immunity and intestinal microbiota in the development of type 1 diabetes // *Nature.* 2008. Vol. 455, No. 7216. P. 1109–1113. DOI: 10.1038/nature07336
33. Salzman N.H., Hung K., Haribhai D. et al. Enteric defensins are essential regulators of intestinal microbial ecology // *Nat. Immunol.* 2010. Vol. 11, No. 1. P. 76–83. DOI: 10.1038/ni.1825
34. McFall-Ngai M. Adaptive immunity: care for the community // *Nature.* 2007. Vol. 445, No. 7124. P. 153. DOI: 10.1038/445153a
35. De Palma G., Capilla A., Nadal I. et al. Interplay between Human Leukocyte Antigen genes and the microbial colonization process of the newborn intestine // *Curr. Issues Mol. Biol.* 2010. Vol. 12, No. 1. P. 1–10. DOI: 10.2174/1871528113666140330201056
36. Vijay-Kumar M., Aitken J.D., Carvalho F.A. et al. Metabolic syndrome and altered gut microbiota in mice lacking Toll-like receptor 5 // *Science.* 2010. Vol. 328, No. 5975. P. 228–231. DOI: 10.1126/science.1179721
37. Shulzhenko N., Morgun A., Hsiao W. et al. Crosstalk between B lymphocytes, microbiota and the intestinal epithelium governs immunity versus metabolism in the gut // *Nat. Med.* 2011. Vol. 17, No. 12. P. 1585–1593. DOI: 10.1038/nm.2505
38. Wang J., Thingholm L.B., Skiecevièienė 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
39. Kolde R., Franzosa E.A., Rahnavard G. et al. Host genetic variation and its microbiome interactions within the Human Microbiome Project // *Genome Med.* 2018. Vol. 10, No. 1. P. 6. DOI: 10.1186/s13073-018-0515-8
40. Wacklin P., Mäkituokko H., Alakulppi N. et al. Secretor genotype (FUT2 gene) is strongly associated with the composition of *Bifidobacteria* in the human intestine // *PLoS One.* 2011. Vol. 6, No. 5. P. e20113. DOI: 10.1371/journal.pone.0020113
41. Su D., Nie Y., Zhu A. et al. Vitamin D signaling through induction of paneth cell defensins maintains gut microbiota and improves metabolic disorders and hepatic steatosis in animal models // *Front. Physiol.* 2016. Vol. 7. P. 498. DOI: 10.3389/fphys.2016.00498
42. Awany D., Allali I., Dalvie S. et al. Host and microbiome genome-wide association studies: current state and challenges // *Front. Genet.* 2019. Vol. 9. P. 637. DOI: 10.3389/fgene.2018.00637
43. Maglione A., Zuccalà M., Tosi M. et al. Host genetics and gut microbiome: perspectives for multiple sclerosis // *Genes (Basel).* 2021. Vol. 12, No. 8. P. 1181. DOI: 10.3390/genes12081181
44. 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: 10.17816/MAJ108241
45. Hall A.B., Tolonen A.C., Xavier R.J. Human genetic variation and the gut microbiome in disease // *Nat. Rev. Genet.* 2017. Vol. 18, No. 11. P. 690–699. DOI: 10.1038/nrg.2017.63
46. Imhann F., Vich Vila A., Bonder M.J. et al. Interplay of host genetics and gut microbiota underlying the onset and clinical presentation of inflammatory bowel disease // *Gut.* 2018. Vol. 67, No. 1. P. 108–119. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312135
47. Miller P.G., Bonn M.B., Franklin C.L. et al. TNFR2 deficiency acts in concert with gut microbiota to precipitate spontaneous sex-biased central nervous system demyelinating autoimmune disease // *J. Immunol.* 2015. Vol. 195, No. 10. P. 4668–4684. DOI: 10.4049/jimmunol.1501664
48. Abdollahzadeh R., Fard M.S., Rahmani F. et al. Predisposing role of vitamin D receptor (VDR) polymorphisms in the development of multiple sclerosis: A case-control study // *J. Neurol. Sci.* 2016. Vol. 367. P. 148–151. DOI: 10.1016/j.jns.2016.05.053
49. Imani D., Razi B., Motalebnezhad M., Rezaei R. Association between vitamin D receptor (VDR) polymorphisms and the risk of multiple sclerosis (MS): an updated meta-analysis // *BMC Neurol.* 2019. Vol. 19, No. 1. P. 339. DOI: 10.1186/s12883-019-1577-y
50. Bakke D., Sun J. Ancient Nuclear Receptor VDR with new functions: microbiome and inflammation // *Inflamm. Bowel. Dis.* 2018. Vol. 24, No. 6. P. 1149–1154. DOI: 10.1093/ibd/izy092
51. Haussler M.R., Haussler C.A., Bartik L. et al. Vitamin D receptor: molecular signaling and actions of nutritional ligands in disease prevention // *Nutr. Rev.* 2008. Vol. 66, Suppl. 2. P. S98–S112. DOI: 10.1111/j.1753-4887.2008.00093.x
52. Makishima M., Lu T.T., Xie W. et al. Vitamin D receptor as an intestinal bile acid sensor // *Science.* 2002. Vol. 296, No. 5571. P. 1313–1316. DOI: 10.1126/science.1070477
53. Han S., Li T., Ellis E. et al. A novel bile acid-activated vitamin D receptor signaling in human hepatocytes // *Mol. Endocrinol.* 2010. Vol. 24, No. 6. P. 1151–1164. DOI: 10.1210/me.2009-0482
54. Wang K., Liao M., Zhou N. et al. *Parabacteroides distasonis* alleviates obesity and metabolic dysfunctions via production of succinate and secondary bile acids // *Cell Rep.* 2019. Vol. 25. P. 222–235. DOI: 10.1016/j.celrep.2018.12.028

55. Tremlett H., Fadrosh D.W., Faruqi A.A. et al. Gut microbiota in early pediatric multiple sclerosis: a case-control study // *Eur. J. Neurol.* 2016. Vol. 23, No. 8. P. 1308–1321. DOI: 10.1111/ene.13026
56. 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
57. 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
58. Oezguen 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.
59. Bhargava P., Smith M.D., Mische L. et al. Bile acid metabolism is altered in multiple sclerosis and supplementation ameliorates neuroinflammation // *J. Clin. Invest.* 2020. Vol. 130, No. 7. P. 3467–3482. DOI: 10.1172/JCI129401
60. Belkaid Y., Hand T.W. Role of the microbiota in immunity and inflammation // *Cell.* 2014. Vol. 157, No. 1. P. 121–141. DOI: 10.1016/j.cell.2014.03.011
61. Schirmer M., Smeekens S.P., Vlamakis H. et al. Linking the human gut microbiome to inflammatory cytokine production capacity // *Cell.* 2016. Vol. 167, No. 4. P. 1125–1136. DOI: 10.1016/j.cell.2016.10.020
62. Bevins C.L., Salzman N.H. The potter's wheel: the host's role in sculpting its microbiota // *Cell. Mol. Life Sci.* 2011. Vol. 68, No. 22. P. 3675–3685. DOI: 10.1007/s00018-011-0830-3
63. Kozhieva M., Naumova N., Alikina T. et al. Primary progressive multiple sclerosis in a Russian cohort: relationship with gut bacterial diversity // *BMC Microbiol.* 2019. Vol. 19, No. 1. P. 309. DOI: 10.1186/s12866-019-1685-2
64. Fujiwara M., Anstadt E.J., Flynn B. et al. Enhanced TLR2 responses in multiple sclerosis // *Clin. Exp. Immunol.* 2018. Vol. 193, No. 3. P. 313–326. DOI: 10.1111/cei.13150
65. Farez M.F., Quintana F.J., Gandhi R. et al. Toll-like receptor 2 and poly(ADP-ribose) polymerase 1 promote central nervous system neuroinflammation in progressive EAE // *Nat. Immunol.* 2009. Vol. 10, No. 9. P. 958–964. DOI: 10.1038/ni.1775
66. Miranda-Hernandez S., Gerlach N., Fletcher J.M. et al. Role for MyD88, TLR2 and TLR9 but not TLR1, TLR4 or TLR6 in experimental autoimmune encephalomyelitis // *J. Immunol.* 2011. Vol. 187, No. 2. P. 791–804. DOI: 10.4049/jimmunol.1001992
67. Prinz M., Garbe F., Schmidt H. et al. Innate immunity mediated by TLR9 modulates pathogenicity in an animal model of multiple sclerosis // *J. Clin. Invest.* 2006. Vol. 116, No. 2. P. 456–464. DOI: 10.1172/JCI26078
68. Horton M.K., McCauley K., Fadrosh D. et al. Gut microbiome is associated with multiple sclerosis activity in children // *Ann. Clin. Transl. Neurol.* 2021. Vol. 8, No. 9. P. 1867–1883. DOI: 10.1002/acn3.51441
69. Rezende R.M., Oliveira R.P., Medeiros S.R. et al. Hsp65-producing *Lactococcus lactis* prevents experimental autoimmune encephalomyelitis in mice by inducing CD4⁺LAP⁺ regulatory T cells // *J. Autoimmun.* 2013. Vol. 40. P. 45–57. DOI: 10.1016/j.jaut.2012.07.012
70. 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
71. 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. DOI: 10.17816/MAJ15355-67
72. 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
73. Chiurchiù V., Leuti A., Cencioni M. et al. Modulation of monocytes by bioactive lipid anandamide in multiple sclerosis involves distinct Toll-like receptors // *Pharmacol. Res.* 2016. Vol. 113, Pt A. P. 313–319. DOI: 10.1016/j.phrs.2016.09.003
74. Hughes L., Smith P., Bonell S. et al. Cross-reactivity between related sequences found in *Acinetobacter* sp., *Pseudomonas aeruginosa*, myelin basic protein and myelin oligodendrocyte glycoprotein in multiple sclerosis // *J. Neuroimmunol.* 2003. Vol. 144, No. 1–2. P. 105–115. DOI: 10.1016/s0165-5728(03)00274-1
75. Ebringer A., Hughes L., Rashid T., Wilson C. *Acinetobacter* immune responses in multiple sclerosis etiopathogenetic role and its possible use as a diagnostic marker // *Arch. Neurol.* 2005. Vol. 62, No. 1. P. 33–36. DOI: 10.1001/archneur.62.1.33
76. Ebringer A., Rashid T., Wilson C. The role of *Acinetobacter* in the pathogenesis of multiple sclerosis examined by using Popper sequences // *Med. Hypotheses.* 2012. Vol. 78, No. 6. P. 763–769. DOI: 10.1016/j.mehy.2012.02.026
77. Cuesta C.M., Pascual M., Pérez-Moraga R. et al. TLR4 deficiency affects the microbiome and reduces intestinal dysfunctions and inflammation in chronic alcohol-fed mice // *Int. J. Mol. Sci.* 2021. Vol. 22, No. 23. P. 12830. DOI: 10.3390/ijms222312830
78. 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
79. Cantoni C., Lin Q., Dorsett Y. et al. Alterations of host-gut microbiome interactions in multiple sclerosis // *EBioMedicine.* 2022. Vol. 76. P. 103798. DOI: 10.1016/j.ebiom.2021.103798
80. 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
81. 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
82. 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
83. 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

84. 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
85. Castillo-Álvarez F., Pérez-Matute P., Oteo J.A., Marzo-Sola M.E. The influence of interferon β -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
86. Marta M., Andersson A., Isaksson M. et al. Unexpected regulatory roles of TLR4 and TLR9 in experimental autoimmune encephalomyelitis // Eur. J. Immunol. 2008. Vol. 38, No. 2. P. 565–575. DOI: 10.1002/eji.200737187
87. Zhang Y., Han J., Wu M. et al. Toll-like receptor 4 promotes Th17 lymphocyte infiltration via CCL25/CCR9 in pathogenesis of experimental autoimmune encephalomyelitis // J. Neuroimmune Pharmacol. 2019. Vol. 14, No. 3. P. 493–502. DOI: 10.1007/s11481-019-09854-1
88. Carrillo-Salinas F.J., Mestre L., Mecha M. et al. Gut dysbiosis and neuroimmune responses to brain infection with Theiler's murine encephalomyelitis virus // Sci. Rep. 2017. Vol. 7. P. 44377. DOI: 10.1038/srep44377
89. Абдурасулова И.Н., Тарасова Е.А., Мацулевич А.В. и др. Влияние бифидобактерий в составе кишечной микробиоты на течение рассеянного склероза // Проблемы медицинской микологии. 2022. Т. 24, № 2. С. 38.
90. Tan T.G., Sefik E., Geva-Zatorsky N. et al. Identifying species of symbiont bacteria from the human gut that, alone, can induce intestinal Th17 cells in mice // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2016. Vol. 113, No. 50. P. E8141–E8150. DOI: 10.1073/pnas.1617460113
91. Bouskra D., Brézillon C., Bérard M. et al. Lymphoid tissue genesis induced by commensals through NOD1 regulates intestinal homeostasis // Nat. Lett. 2008. Vol. 456, No. 7221. P. 507–510. DOI: 10.1038/nature07450
92. Chen G.Y., Núñez G. Gut Immunity: a NOD to the commensals // Curr. Biol. 2009. Vol. 19, No. 4. P. R171–R174. DOI: 10.1016/j.cub.2008.12.027
93. 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
94. 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
95. 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
96. Shaw P.J., Barr M.J., Lukens J.R. et al. Signaling via the RIP2 adaptor protein in central nervous system-infiltrating dendritic cells promotes inflammation and autoimmunity // Immunity. 2011. Vol. 34, No. 1. P. 75–84. DOI: 10.1016/j.immuni.2010.12.015
97. 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
98. Ochoa-Repáraz J., Mielcarz D.W., Wang Y. et al. A polysaccharide from the human commensal *Bacteroides fragilis* protects against CNS demyelinating disease // Mucosal Immunol. 2010. Vol. 3, No. 5. P. 487–495. DOI: 10.1038/mi.2010.29
99. Gulati A.S., Kreuk L., Sartor R.B. Influence of NOD2 on the Protective Intestinal Commensal Bacterium *Faecalibacterium prausnitzii* // Gastroenterology. 2010. Vol. 138. P. S–14. DOI: 10.1016/S0016-5085(10)60064-9
100. 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
101. Taras D., Simmering R., Collins M.D. et al. Reclassification of *Eubacterium formicigenerans* Holdeman and Moore 1974 as *Dorea formicigenerans* gen. nov., comb. nov., and description of *Dorea longicatena* sp. nov., isolated from human faeces // Int. J. Syst. Evol. Microbiol. 2002. Vol. 52, No. Pt 2. P. 423–428. DOI: 10.1099/00207713-52-2-423
102. Schirmer M., Smekens S.P., Vlamakis H. et al. Linking the human gut microbiome to inflammatory cytokine production capacity // Cell. 2016. Vol. 167, No. 4. P. 1897. DOI: 10.1016/j.cell.2016.10.020
103. Al K.F., Craven L.J., Gibbons S. et al. Fecal microbiota transplantation is safe and tolerable in patients with multiple sclerosis: A pilot randomized controlled trial // Mult. Scler. J. Exp. Transl. Clin. 2022. Vol. 8, No. 2. P. 20552173221086662. DOI: 10.1177/20552173221086662
104. Chen L., Wilson J.E., Koenigsnecht M.J. et al. NLRP12 attenuates colon inflammation by maintaining colonic microbial diversity and promoting protective commensal bacterial growth // Nat. Immunol. 2017. Vol. 18, No. 5. P. 541–551. DOI: 10.1038/ni.3690
105. Swidsinski A., Dörffel Y., Loening-Baucke V. et al. Reduced mass and diversity of the colonic microbiome in patients with multiple sclerosis and their improvement with ketogenic diet // Front. Microbiol. 2017. Vol. 8. P. 1141. DOI: 10.3389/fmicb.2017.01141
106. Vilariño-Güell C., Zimprich A., Martinelli-Boneschi F. et al. Exome sequencing in multiple sclerosis families identifies 12 candidate genes and nominates biological pathways for the genesis of disease // PLoS Genet. 2019. Vol. 15, No. 6. P. e1008180. DOI: 10.1371/journal.pgen.1008180
107. Gharagozloo M., Mahvelati T.M., Imbeault E. et al. The nod-like receptor, Nlrp12, plays an anti-inflammatory role in experimental autoimmune encephalomyelitis // J. Neuroinflammation. 2015. Vol. 12. P. 198. DOI: 10.1186/s12974-015-0414-5
108. Gharagozloo M., Mahmoud S., Simard C. et al. The dual immunoregulatory function of Nlrp12 in T cell-mediated immune response: lessons from experimental autoimmune encephalomyelitis // Cells. 2018. Vol. 7, No. 9. P. 119. DOI: 10.3390/cells7090119
109. Lukens J.R., Gurung P., Shaw P.J. et al. The NLRP12 sensor negatively regulates autoinflammatory disease by modulating interleukin-4 production in T cells // Immunity. 2015. Vol. 42, No. 4. P. 654–664. DOI: 10.1016/j.immuni.2015.03.006
110. Vacca M., Celano G., Calabrese F.M. et al. The controversial role of human gut *Lachnospiraceae* // Microorganisms. 2020. Vol. 8, No. 4. P. 573. DOI: 10.3390/microorganisms8040573
111. Tye H., Yu C.-H., Simms L.A. et al. NLRP1 restricts butyrate producing commensals to exacerbate inflammatory bowel disease // Nat. Commun. 2018. Vol. 9, No. 1. P. 3728. DOI: 10.1038/s41467-018-06125-0

112. Popplewell L.F., Encarnacion M., Bernales C.Q. et al. Genetic analysis of nucleotide-binding leucine-rich repeat (NLR) receptors in multiple sclerosis // *Immunogenetics*. 2020. Vol. 72, No. 6–7. P. 381–385. DOI: 10.1007/s00251-020-01170-w
113. Maver A., Lavtar P., Ristić S. et al. Identification of rare genetic variation of NLRP1 gene in familial multiple sclerosis // *Sci. Rep.* 2017. Vol. 7, No. 1. P. 3715. DOI: 10.1038/s41598-017-03536-9
114. Bernales C.Q., Encarnacion M., Criscuoli M.G. et al. Analysis of NOD-like receptor NLRP1 in multiple sclerosis families // *Immunogenetics*. 2017. Vol. 70, No. 3. P. 205–207. DOI: 10.1007/s00251-017-1034-2
115. Venkatesh M., Mukherjee S., Wang H. et al. Symbiotic bacterial metabolites regulate gastrointestinal barrier function via the xenobiotic sensor PXR and Toll-like receptor 4 // *Immunity*. 2014. Vol. 41, No. 2. P. 296–310. DOI: 10.1016/j.immuni.2014.06.014
116. Vascellari S., Palmas V., Melis M. et al. Gut microbiota and metabolome alterations associated with Parkinson's disease // *mSystems*. 2020. Vol. 15, No. 5. P. e00561–20. DOI: 10.1128/mSystems.00561-20
117. Bell A., Brunt J., Crost E. et al. Elucidation of a sialic acid metabolism pathway in mucus-foraging *Ruminococcus gnavus* unravels mechanisms of bacterial adaptation to the gut // *Nat. Microbiol.* 2019. Vol. 4, No. 12. P. 2393–2404. DOI: 10.1038/s41564-019-0590-7
118. Zhang Y., Huang R., Cheng M. et al. Gut microbiota from NLRP3-deficient mice ameliorates depressive-like behaviors by regulating astrocyte dysfunction via circHIPK2 // *Microbiome*. 2019. Vol. 7, No. 1. P. 116. DOI: 10.1186/s40168-019-0733-3
119. Jha S., Srivastava S.Y., Brickey W.J. et al. The inflammasome sensor, NLRP3, regulates CNS inflammation and demyelination via caspase-1 and interleukin-18 // *J. Neurosci.* 2010. Vol. 30, No. 47. P. 15811–15820. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4088-10.2010
120. Inoue M., Williams K.L., Gunn M.D., Shinohara M.L. NLRP3 inflammasome induces chemotactic immune cell migration to the CNS in experimental autoimmune encephalomyelitis // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2012. Vol. 109, No. 26. P. 10480–10485. DOI: 10.1073/pnas.1201836109
121. Malhotra S., Rio J., Urcelay E. et al. NLRP3 inflammasome is associated with the response to IFN- β in patients with multiple sclerosis // *Brain*. 2015. Vol. 138, No. 3. P. 644–652. DOI: 10.1093/brain/awu388
122. Gris D., Ye Z., Locca H.A. et al. NLRP3 plays a critical role in the development of experimental autoimmune encephalomyelitis by mediating Th1 and Th17 responses // *J. Immunol.* 2010. Vol. 185, No. 2. P. 974–981. DOI: 10.4049/jimmunol.0904145
123. Farrokhi V., Nemati R., Nichols F.C. Bacterial lipodipeptide, Lipid 654, is a microbiome-associated biomarker for multiple sclerosis // *Clin. Transl. Immunol.* 2013. Vol. 2, No. 11. P. e8. DOI: 10.1038/cti.2013.11
124. Haghikia A., Jörg S., Düscha A. et al. Dietary fatty acids directly impact central nervous system autoimmunity via the small intestine // *Immunity*. 2015. Vol. 43, No. 4. P. 817–829. DOI: 10.1016/j.immuni.2015.09.007
125. Nomura K., Ishikawa D., Okahara K. et al. Bacteroidetes species are correlated with disease activity in ulcerative colitis // *J. Clin. Med.* 2021. Vol. 10, No. 8. P. 1749. DOI: 10.3390/jcm10081749
126. Elgendy S.G., Abd-Elhameed R., Daef E. et al. Gut microbiota in forty cases of Egyptian relapsing remitting multiple sclerosis // *Iran J. Microbiol.* 2021. Vol. 13, No. 5. P. 632–641. DOI: 10.18502/ijm.v13i5.7428
127. Shahi S.K., Jensen S.N., Murra A.C. et al. Human commensal *Prevotella histicola* ameliorates disease as effectively as interferon-beta in the experimental autoimmune encephalomyelitis // *Front. Immunol.* 2020. Vol. 11. P. 578648. DOI: 10.3389/fimmu.2020.578648
128. Scher J.U., Szczesnak A., Longman R.S. et al. Expansion of intestinal *Prevotella copri* correlates with enhanced susceptibility to arthritis // *eLife*. 2013. Vol. 2. P. e01202. DOI: 10.7554/eLife.01202
129. Ghaly S., Kaakoush N.O., Lloyd F. et al. Ultraviolet irradiation of skin alters the faecal microbiome independently of vitamin D in mice // *Nutrients*. 2018. Vol. 10, No. 8. P. 1069. DOI: 10.3390/nu10081069
130. Elinav E., Strowig T., Kau A.L. et al. NLRP6 inflammasome regulates colonic microbial ecology and risk for colitis // *Cell*. 2011. Vol. 145, No. 5. P. 745–757. DOI: 10.1016/j.cell.2011.04.022
131. Ratsimandresy R.A., Dorfleitner A., Stehlik C. An update on PYRIN domain-containing pattern recognition receptors: from immunity to pathology // *Front. Immunol.* 2013. Vol. 4, No. 440. P. 153–171. DOI: 10.3389/fimmu.2013.00440
132. Bernard N.J. Rheumatoid arthritis: *Prevotella copri* associated with new-onset untreated RA // *Nat. Rev. Rheumatol.* 2014. Vol. 10, No. 1. P. 2. DOI: 10.1038/nrrheum.2013.187
133. Illescas O., Rodriguez-Sosa M., Gariboldi M. Mediterranean diet to prevent the development of colon diseases: a meta-analysis of gut microbiota studies // *Nutrients*. 2021. Vol. 13, No. 7. P. 2234. DOI: 10.3390/nu13072234
134. Lavasani S., Dzhambazov B., Nouri M. et al. A novel probiotic mixture exerts a therapeutic effect on experimental autoimmune encephalomyelitis mediated by IL-10 producing regulatory T cells // *PLoS One*. 2010. Vol. 5, No. 2. P. e9009. DOI: 10.1371/journal.pone.0009009
135. Yamashita M., Ukibe K., Matsubara Y. et al. *Lactobacillus helveticus* SBT2171 attenuates experimental autoimmune encephalomyelitis in mice // *Front. Microbiol.* 2018. Vol. 8. P. 2596. DOI: 10.3389/fmicb.2017.02596
136. Larsson E., Tremaroli V., Lee Y.S. et al. Analysis of gut microbial regulation of host gene expression along the length of the gut and regulation of gut microbial ecology through MyD88 // *Gut*. 2012. Vol. 61, No. 8. P. 1124–1131. DOI: 10.1136/gutjnl-2011-301104
137. 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
138. Lin X., Singh A., Shan X. et al. Akkermansia muciniphila-mediated degradation of host mucin expands the tryptophan utilizer alistipes and exacerbates autoimmunity by promoting Th17 immune responses // *Cell Press*. 2022. DOI: 10.2139/ssrn.4065073
139. Olsen I., Lambris J.D., Hajishengallis G. *Porphyromonas gingivalis* disturbs host-commensal homeostasis by changing complement function // *J. Oral Microbiol.* 2017. Vol. 9, No. 1. P. 1340085. DOI: 10.1080/20002297.2017.1340085
140. Amano A. Disruption of epithelial barrier and impairment of cellular function by *Porphyromonas gingivalis* // *Front. Biosci.* 2007. Vol. 12. P. 3965–3974. DOI: 10.2741/2363
141. Lee Y.-K., Menezes J.S., Umehashi Y., Mazmanian S.K. Proinflammatory T-cell responses to gut microbiota promote experimental

- autoimmune encephalomyelitis // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2011. Vol. 108, No. Suppl 1. P. 4615–4622. DOI: 10.1073/pnas.1000082107
142. Toivanen P., Vaahtovuori J., Eerola E. Influence of major histocompatibility complex on bacterial composition of fecal flora. *Infect. Immunity*. 2001. Vol. 69, No. 4. P. 2372–2377. DOI: 10.1128/IAI.69.4.2372-2377.2001
 143. Kubinak J.L., Zac Stephens W., Soto R. et al. MHC variation sculpts individualized microbial communities that control susceptibility to enteric infection // *Nat. Commun.* 2015. Vol. 6. P. 8642. DOI: 10.1038/ncomms9642
 144. Gavalas E., Kountouras J., Boziki M. et al. Relationship between *Helicobacter pylori* infection and multiple sclerosis // *Ann. Gastroenterol.* 2015. Vol. 28, No. 3. P. 353–356.
 145. Lincoln M.R., Montpetit A., Cader M.Z. et al. A predominant role for the HLA class II region in the association of the MHC region with multiple sclerosis // *Nat. Genet.* 2005. Vol. 37, No. 10. P. 1108–1112. DOI: 10.1038/ng1647
 146. Goris A., Pauwels I., Dubois B. Progress in multiple sclerosis genetics // *Curr. Genomics.* 2012. Vol. 13, No. 8. P. 646–663. DOI: 10.2174/138920212803759695
 147. Alcina A., Abad-Grau Mdel M., Fedetz M. et al. Multiple sclerosis risk variant HLA-DRB1*1501 associates with high expression of DRB1 gene in different human populations // *PLoS One*. 2012. Vol. 7, No. 1. e29819. DOI: 10.1371/journal.pone.0029819
 148. Shahi S.K., Soham A., Jaime C.M. et al. HLA class II polymorphisms modulate gut microbiota and EAE phenotype // *Immunohorizons*. 2022. Vol. 5, No. 8. P. 627–646. DOI: 10.4049/immunohorizons.2100024
 149. Li W., Minohara M., Su J.J. et al. *Helicobacter pylori* infection is a potential protective factor against conventional multiple sclerosis in the Japanese population // *J. Neuroimmunol.* 2007. Vol. 184, No. 1–2. P. 227–231. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2006.12.010
 150. Pedrini M.J., Seewann A., Bennett K.A. et al. *Helicobacter pylori* infection as a protective factor against multiple sclerosis risk in females // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2015. Vol. 86, No. 6. P. 603–607. DOI: 10.1136/jnnp-2014-309495
 151. Cook K.W., Crooks J., Hussain K. et al. *Helicobacter pylori* infection reduces disease severity in an experimental model of multiple sclerosis // *Front. Microbiol.* 2015. Vol. 6. P. 52. DOI: 10.3389/fmicb.2015.00052
 152. Bonder M.J., Kurilshikov A., Tigchelaar E.F. et al. The effect of host genetics on the gut microbiome // *Nat. Genet.* 2016. Vol. 48, No. 11. P. 1407–1412. DOI: 10.1038/ng.3663
 153. Kurilshikov A., Medina-Gomez C., Bacigalupe R. et al. Large-scale association analyses identify host factors influencing human gut microbiome composition // *Nat. Genet.* 2021. Vol. 53, No. 2. P. 156–165. DOI: 10.1038/s41588-020-00763-1
 154. Абдурасулова И.Н., Тарасова Е.А., Кудрявцев И.В. и др. Состав микробиоты кишечника и популяций циркулирующих Th-клеток у пациентов с рассеянным склерозом // *Инфекция и иммунитет*. 2019. Т. 9, № 3–4. С. 504–522. DOI: 10.15789/2220-7619-2019-3-4-504-522
 155. Zhang Z., Wang M., Yuan S. et al. Genetically predicted milk intake and risk of neurodegenerative diseases // *Nutrients*. 2021. Vol. 13, No. 8. P. 2893. DOI: 10.3390/nu13082893
 156. Hall A.B., Tolonen A.C., Xavier R.J. Human genetic variation and the gut microbiome in disease // *Nat. Rev. Genet.* 2017. Vol. 18, No. 11. P. 690–699. DOI: 10.1038/nrg.2017.63
 157. Gampa A., Engen P.A., Shobar R., Mutli E.A. Relationships between gastrointestinal microbiota and blood group antigens // *Physiol. Genomics*. 2017. Vol. 49, No. 9. P. 473–483. DOI: 10.1152/physiolgenomics.00043.2017
 158. 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
 159. Berer K., Gerdes L.A., Cekanaviciute E. et al. Gut Microbiota from multiple sclerosis patients enables spontaneous autoimmune encephalitis in mice // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2017. Vol. 114, No. 40. P. 10719–10724. DOI: 10.1073/pnas.1711233114
 160. Wu R., An J., Ding T. et al. The level of peripheral regulatory T cells is associated with the changes of intestinal microbiota in patients with rheumatoid arthritis // *Ann. Rheumatic Dis.* 2021. Vol. 80, No. Suppl 1. P. 427. DOI: 10.1136/annrheumdis-2021-eular.2783
 161. Shahi S.K., Freedman S.N., Mangalam A.K. Gut microbiome in multiple sclerosis: The players involved and the roles they play // *Gut Microbes*. 2017. Vol. 8, No. 6. P. 607–615. DOI: 10.1080/19490976.2017.1349041
 162. Saresella M., Marventano I., Barone M. et al. Alterations in circulating fatty acid are associated with gut microbiota dysbiosis and inflammation in multiple sclerosis // *Front. Immunol.* 2020. Vol. 11. P. 1390. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01390
 163. Zhang Y.-J., Zhang L., Chen S.-Y. et al. Association between VDR polymorphisms and multiple sclerosis: systematic review and updated meta-analysis of case-control studies // *Neurol. Sci.* 2018. Vol. 39, No. 2. P. 225–234. DOI: 10.1007/s10072-017-3175-3
 164. Eftekharian M.M., Azimi T., Ghafouri-Fard S. et al. Phospholipase D1 expression analysis in relapsing-remitting multiple sclerosis patients // *Neurol. Sci.* 2017. Vol. 38, No. 5. P. 865–872. DOI: 10.1007/s10072-017-2857-1
 165. Göbel K., Schuhmann M.K., Pankratz S. et al. Phospholipase D1 mediates lymphocyte adhesion and migration in experimental autoimmune encephalomyelitis // *Eur. J. Immunol.* 2014. Vol. 44, No. 8. P. 2295–2305. DOI: 10.1002/eji.201344107
 166. Ahn M., Min D.S., Kang J. et al. Increased expression of phospholipase D1 in the spinal cords of rats with experimental autoimmune encephalomyelitis // *Neurosci. Lett.* 2001. Vol. 316, No. 2. P. 95–98. DOI: 10.1016/S0304-3940(01)02383-7
 167. Derrien M., Vaughan E.E., Plugge C.M., de Vos W.M. *Akkermansia muciniphila* gen. nov., sp. nov., a human intestinal mucin-degrading bacterium // *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* 2004. Vol. 54. P. 1469–1476. DOI: 10.1099/ijs.0.02873-0
 168. Levi I., Gurevich M., Perlman G. et al. Potential role of indole-lactate and butyrate in multiple sclerosis revealed by integrated microbiome-metabolome analysis // *Cell Rep. Med.* 2021. Vol. 2, No. 4. P. 100246. DOI: 10.1016/j.xcrim.2021.100246
 169. Bell M.E., Bernard K.A., Harrington S.M. et al. *Lawsonella clevelandensis* gen. nov., sp. nov., a new member of the suborder *Corynebacterineae* isolated from human abscesses // *Int. J. Evol. Microbiol.* 2016. Vol. 66, No. 8. P. 2929–2935. DOI: 10.1099/ijsem.0.001122
 170. Alonso R., Pisa D., Carrasco K. Searching for bacteria in neural tissue from amyotrophic lateral sclerosis // *Front. Neurosci.* 2019. Vol. 13. P. 171. DOI: 10.3389/fnins.2019.00171
 171. Абдурасулова И.Н., Дмитриев А.В. Витамины группы В: От гомеостаза к патогенезу и лечению рассеянного скле-

- роза // Успехи физиологических наук. 2023. Т. 54, № 1. DOI: 10.31857/S0301179823010034
172. Montgomery T.L., Künstner A., Kennedy J.J. et al. Interactions between host genetics and gut microbiota determine susceptibility to CNS autoimmunity // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2020. Vol. 117, No. 44. P. 27516–27527. DOI: 10.1073/pnas.2002817117
 173. Rodríguez J.M., Murphy K., Stranton C.S. et al. The composition of the gut microbiota throughout life, with an emphasis on early life // *Microb. Ecol. Health Dis.* 2015. Vol. 26, No. 1. P. 26050. DOI: 10.3402/mehd.v26.26050
 174. 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
 175. Koenig J.E., Spor A., Scalfone N. et al. Succession of microbial consortia in the developing infant gut microbiome // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2011. Vol. 108, No. Suppl 1. P. 4578–4585. DOI: 10.1073/pnas.1000081107
 176. La Rosa P.S., Warner B.B., Zhou Y. et al. Patterned progression of bacterial populations in the premature infant gut // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2014. Vol. 111, No. 34. P. 12522–12527. DOI: 10.1073/pnas.1409497111
 177. 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
 178. Perez-Muñoz M.E., Arrieta M.-C., Ramer-Tait A.E., Walter J. A critical assessment of the sterile womb and *in utero* colonization hypotheses: implications for research on the pioneer infant microbiome // *Microbiome*. 2017. Vol. 5, No. 1. P. 48. DOI: 10.1186/s40168-017-0268-4
 179. Cooperstock M.S.Z., Zedd A.J. Intestinal flora of infants // *Human intestinal microflora in health and disease*. Ed. by D.J. Hentges. 1983. Chapter 4. P. 79–99. DOI: 10.1016/B978-0-12-341280-5.50010-0
 180. Aagaard K., Ma J., Antony K.M. et al. The placenta harbors a unique microbiome // *Sci. Transl. Med.* 2014. Vol. 6, No. 237. P. 237ra65. DOI: 10.1126/scitranslmed.3008599
 181. Collado M.C., Rautava S., Aakko J. et al. Human gut colonization may be initiated in utero by distinct microbial communities in the placenta and amniotic fluid // *Sci. Rep.* 2016. Vol. 6. P. 23129. DOI: 10.1038/srep23129
 182. Satokari R., Gronroos T., Laitinen K. et al. Bifidobacterium and Lactobacillus DNA in the human placenta // *Lett. Appl. Microbiol.* 2009. Vol. 48, No. 1. P. 8–12. DOI: 10.1111/j.1472-765X.2008.02475.x
 183. Parnell L.A., Briggs C.M., Cao B. et al. Microbial communities in placentas from term normal pregnancy exhibit spatially variable profiles // *Sci. Rep.* 2017. Vol. 7, No. 1. P. 11200. DOI: 10.1038/s41598-017-11514-4
 184. Mueller N.T., Bakacs E., Combellick J. et al. The infant microbiome development: Mom matters // *Trends Mol. Med.* 2015. Vol. 21, No. 2. P. 109–117. DOI: 10.1016/j.molmed.2014.12.002
 185. Jimenez E., Fernandez L., Marin M.L. et al. Isolation of commensal bacteria from umbilical cord blood of healthy neonates born by cesarean section // *Curr. Microbiol.* 2005. Vol. 51, No. 4. P. 270–274. DOI: 10.1007/s00284-005-0020-3
 186. Bearfield C., Davenport E.S., Sivapathasundaram V., Allaker R.P. Possible association between amniotic fluid microorganism infection and microflora in the mouth // *BJOG*. 2002. Vol. 109, No. 5. P. 527–533. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2002.01349.x
 187. DiGiulio D.B. Diversity of microbes in amniotic fluid // *Semin. Fetal. Neonatal. Med.* 2012. Vol. 17, No. 1. P. 2–11. DOI: 10.1016/j.siny.2011.10.001
 188. Rautava S., Collado M.C., Salminen S., Isolauri E. Probiotics modulate host-microbe interaction in the placenta and fetal gut: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Neonatology*. 2012. Vol. 102, No. 3. P. 178–184. DOI: 10.1159/000339182
 189. Steel J.H., Malatos S., Kennea N. et al. Bacteria and inflammatory cells in fetal membranes do not always cause preterm labor // *Pediatr. Res.* 2005. Vol. 57, No. 3. P. 404–411. DOI: 10.1203/01.PDR.0000153869.96337.90
 190. Vazquez-Torres A., Jones-Carson J., Baumler A.J. et al. Extraintestinal dissemination of Salmonella by CD18-expressing phagocytes // *Nature*. 1999. Vol. 401, No. 6755. P. 804–808. DOI: 10.1038/44593
 191. Rescigno M., Rotta G., Valzasina B., Ricciardi-Castagnoli P. Dendritic cells shuttle microbes across gut epithelial monolayers // *Immunobiology*. 2001. Vol. 204, No. 5. P. 572–581. DOI: 10.1078/0171-2985-00094
 192. Perez P.F., Dore J., Leclerc M. et al. Bacterial imprinting of the neonatal immune system: lessons from maternal cells? // *Pediatrics*. 2007. Vol. 119, No. 3. P. e724–e732. DOI: 10.1542/peds.2006-1649
 193. Gosalbes M.J., Abellan J.J., Durbán A. et al. Metagenomics of human microbiome: beyond 16s rDNA // *Clin. Microbiol. Infect.* 2012. Vol. 18 Suppl, No. 4. P. 47–49. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2012.03865.x
 194. Mold J.E., Michaëlsson J., Burt T.D. et al. Maternal alloantigens promote the development of tolerogenic fetal regulatory T cells in utero // *Science*. 2008. Vol. 322, No. 5907. P. 1562–1565. DOI: 10.1126/science.1164511
 195. Koren O., Goodrich J.K., Cullender T.C. et al. Host remodeling of the gut microbiome and metabolic changes during pregnancy // *Cell*. 2012. Vol. 150, No. 3. P. 470–480. DOI: 10.1016/j.cell.2012.07.008
 196. Donnet-Hughes A., Perez P.F., Doré J. et al. Potential role of the intestinal microbiota of the mother in neonatal immune education // *Proc. Nutr. Soc.* 2010. Vol. 69, No. 3. P. 407–415. DOI: 10.1017/S0029665110001898
 197. Collado M.C., Laitinen K., Salminen S., Isolauri E. Maternal weight and excessive weight gain during pregnancy modify the immunomodulatory potential of breast milk // *Pediatr. Res.* 2012. Vol. 72, No. 1. P. 77–85. DOI: 10.1038/pr.2012.42
 198. Matamoros S., Gras-Leguen C., Le Vacon F. et al. Development of intestinal microbiota in infants and its impact on health // *Trends Microbiol.* 2013. Vol. 21, No. 4. P. 167–173. DOI: 10.1016/j.tim.2012.12.001
 199. Dominguez-Bello M.G., Costello E.K., Contreras M. et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2010. Vol. 107, No. 26. P. 11971–11975. DOI: 10.1073/pnas.1002601107
 200. Fernandez L., Langa S., Martin V. et al. The human milk microbiota: origin and potential roles in health and disease // *Pharmacol. Res.* 2013. Vol. 69. P. 1–10. DOI: 10.1016/j.phrs.2012.09.001

201. Sanz Y. Gut microbiota and probiotics in maternal and infant health // *Am. J. Clin. Nutr.* 2011. Vol. 94, No. Suppl. 6. P. 2000S–2005S. DOI: 10.3945/ajcn.110.001172
202. Hunt K.M., Foster J.A., Forney L.J. et al. Characterization of the diversity and temporal stability of bacterial communities in human milk // *PLoS One.* 2011. Vol. 6, No. 6. P. e21313. DOI: 10.1371/journal.pone.0021313
203. Cabrera-Rubio R., Collado M.C., Laitinen K. et al. The human milk microbiome changes over lactation and is shaped by maternal weight and mode of delivery // *Am. J. Clin. Nutr.* 2012. Vol. 96, No. 3. P. 544–551. DOI: 10.3945/ajcn.112.037382
204. Hyman R.W., Fukushima M., Diamond L. et al. Microbes on the human vaginal epithelium // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2005. Vol. 102, No. 22. P. 7952–7957. DOI: 10.1073/pnas.0503236102
205. Zhou X., Brown C.J., Abdo Z. et al. Differences in the composition of vaginal microbial communities found in healthy Caucasian and black women // *ISME J.* 2007. Vol. 1, No. 2. P. 121–133. DOI: 10.1038/ismej.2007.12
206. Palmer C., Bik E.M., Di Giulio D.B. et al. Development of the human infant intestinal microbiota // *PLoS Biol.* 2007. Vol. 5, No. 7. P. e177. DOI: 10.1371/journal.pbio.0050177
207. Vael C., Desager K. The importance of the development of the intestinal microbiota in infancy // *Curr. Opin. Pediatr.* 2009. Vol. 21, No. 6. P. 794–800. DOI: 10.1097/MOP.0b013e328332351b
208. Quigley E.M.M. Gut bacteria in health and disease // *Gastroenterol. Hepatol. (NY).* 2013. Vol. 9, No. 9. P. 560–569.
209. Mackie R.I., Sghir A., Gaskins H.R. Developmental microbial ecology of the neonatal gastrointestinal tract // *Am. J. Clin. Nutr.* 1999. Vol. 69, No. 5. P. 1035S–1045S. DOI: 10.1093/ajcn/69.5.1035s
210. O'Toole P.W., Claesson M.J. Gut microbiota: changes throughout the lifespan from infancy to elderly // *Int. Dairy J.* 2010. Vol. 20, No. 4. P. 281–291. DOI: 10.1016/j.idairyj.2009.11.010
211. Balmer S.E., Hanvey L.S., Wharton B.A. Diet and faecal flora in the newborn: nucleotides // *Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal. Ed.* 1994. Vol. 70, No. 2. P. F137–F140. DOI: 10.1136/fn.70.2.f137
212. Bennet R., Nord C.E. Development of the faecal anaerobic microflora after caesarean section and treatment with antibiotics in newborn infants // *Infection.* 1987. Vol. 15, No. 5. P. 332–336. DOI: 10.1007/bf01647733
213. Ruiz V.E., Battaglia T., Kurtz Z.D. et al. A single early-in-life macrolide course has lasting effects on murine microbial network topology and immunity // *Nat. Commun.* 2017. Vol. 8. P. 518. DOI: 10.1038/s41467-017-00531-6
214. Lynn M.A., Tumes D.J., Choo J.M. et al. Early-life antibiotic-driven dysbiosis leads to dysregulated vaccine immune responses in mice // *Cell Host Microbe.* 2018. Vol. 23. P. 653–660.e5. DOI: 10.1016/j.chom.2018.04.009
215. Dinan T.G., Cryan J.F. Gut instincts: Microbiota as a key regulator of brain development, ageing and neurodegeneration // *J. Physiol.* 2017. Vol. 595, No. 2. P. 489–503. DOI: 10.1113/JP273106
216. Korpela K., Salonen A., Virta L.J. et al. Intestinal microbiome is related to lifetime antibiotic use in Finnish pre-school children // *Nat. Commun.* 2016. Vol. 7. P. 10410. DOI: 10.1038/ncomms10410
217. Maghzi A.H., Ghazavi H., Ahsan M. et al. Increasing female preponderance of multiple sclerosis in Isfahan, Iran: a population-based study // *Mult. Scler.* 2010. Vol. 16, No. 3. P. 359–361. DOI: 10.1177/1352458509358092
218. Di Giulio D.B., Romero R., Amogan H.P. et al. Microbial prevalence, diversity and abundance in amniotic fluid during preterm labor: a molecular and culture-based investigation // *PLoS One.* 2008. Vol. 3, No. 8. P. e3056. DOI: 10.1371/journal.pone.0003056
219. Wahlberg J., Fredriksson J., Nikolic E. et al. Environmental factors related to the induction of beta cell autoantibodies in 1-yr-old healthy children // *Pediatr. Diabetes.* 2005. Vol. 6, No. 4. P. 199–205. DOI: 10.1111/j.1399-543X.2005.00129.x
220. Beijers R., Jansen J., Riksen-Walraven M., de Weerth C. Maternal prenatal anxiety and stress predict infant illnesses and health complaints // *Pediatrics.* 2010. Vol. 12, No. 2. e401–e409. DOI: 10.1542/peds.2009-3226
221. Aoyama K., Seaward P.G., Lapinsky S.E. Fetal outcome in the critically ill pregnant woman // *Crit. Care.* 2014. Vol. 18, No. 3. P. 307. DOI: 10.1186/cc13895
222. Mor G., Cardenas I. The immune system in pregnancy: a unique complexity // *Am. J. Reprod. Immunol.* 2010. Vol. 63, No. 6. P. 425–433. DOI: 10.1111/j.1600-0897.2010.00836.x
223. Gomes de Agüero M., Ganai-Vonarburg S.C., Fuhrer T. et al. The maternal microbiota drives early postnatal innate immune development // *Science.* 2016. Vol. 361, No. 6279. P. 1296–1302. DOI: 10.1126/science.aad2571
224. Kabat A.M., Srinivasan N., Maloy K.J. Modulation of immune development and function by intestinal microbiota // *Trends Immunol.* 2014. Vol. 35, No. 11. P. 507–517. DOI: 10.1016/j.it.2014.07.010
225. Cortessis V.K., Thomas D.C., Levine A.J. et al. Environmental epigenetics: prospects for studying epigenetic mediation of exposure-response relationships // *Hum. Genet.* 2012. Vol. 131, No. 10. P. 1565–1589. DOI: 10.1007/s00439-012-1189-8
226. Jirtle R.L., Skinner M.K. Environmental epigenomics and disease susceptibility // *Nat. Rev. Gen.* 2007. Vol. 8, No. 4. P. 253–262. DOI: 10.1038/nrg2045
227. Perera F., Herbstman J. Prenatal environmental exposures, epigenetics, and disease // *Reprod. Toxicol.* 2011. Vol. 31, No. 3. P. 363–373. DOI: 10.1016/j.reprotox.2010.12.055
228. Luo A., Leach S.T., Barres R. et al. The microbiota and epigenetic regulation of T helper 17 / regulatory T cells: in search of a balanced immune system // *Front. Immunol.* 2017. Vol. 8. P. 417. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00417
229. Zager A., Peron J.P., Mennecier G. et al. Maternal immune activation in late gestation increases neuroinflammation and aggravates experimental autoimmune encephalomyelitis in the offspring // *Brain Behav. Immun.* 2015. Vol. 43. P. 159–171. DOI: 10.1016/j.bbi.2014.07.021
230. Mandal M., Donnelly R., Elkabes S. et al. Maternal immune stimulation during pregnancy shapes the immunological phenotype of offspring // *Brain Behav. Immun.* 2013. Vol. 33. P. 33–45. DOI: 10.1016/j.bbi.2013.04.012
231. Solati J., Asiaei M., Hoseini M.H. Using experimental autoimmune encephalomyelitis as a model to study the effect of prenatal stress on fetal programming // *Neurol. Res.* 2012. Vol. 34, No. 5. P. 478–483. DOI: 10.1179/1743132812Y.0000000032
232. Stanisavljević S., Čepić A., Bojić S. et al. Oral neonatal antibiotic treatment perturbs gut microbiota and aggravates central nervous system autoimmunity in Dark Agouti rats // *Sci. Rep.* 2019. Vol. 9, No. 1. P. 918. DOI: 10.1038/s41598-018-37505-7
233. 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
234. Ochoa-Reparaz J., Mielcarz D.W., Haque-Begum S., Kasper L.H. Induction of a regulatory B cell population in experimental allergic encephalomyelitis by alteration of the gut commensal microbiota // Gut Microbes. 2010. Vol. 1, No. 2. P. 103–108. DOI: 10.4161/gmic.1.2.11515
 235. Yokote H., Miyake S., Croxford J.L. et al. NKT cell-dependent amelioration of a mouse model of multiple sclerosis by altering gut microflora // Am. J. Pathol. 2008. Vol. 173, No. 6. P. 1714–1723. DOI: 10.2353/ajpath.2008.080622
 236. Graves J.S., Chitnis T., Weinstock-Guttman B. et al. Maternal and perinatal exposures are associated with risk for pediatric-onset multiple sclerosis // Pediatrics. 2017. Vol. 139, No. 4. P. e20162838. DOI: 10.1542/peds.2016-2838
 237. Corsini E., Sokooti M., Galli C.L. et al. Pesticide induced immunotoxicity in humans: a comprehensive review of the existing evidence // Toxicology. 2013. Vol. 307. P. 123–135. DOI: 10.1016/j.tox.2012.10.009
 238. Mokarizadeh A., Faryabi M.R., Rezvanfar M.A., Abdollahi M. A comprehensive review of pesticides and the immune dysregulation: mechanisms, evidence and consequences // Toxicol. Mech. Methods. 2015. Vol. 25, No. 4. P. 258–278. DOI: 10.3109/15376516.2015.1020182
 239. Barrett E., Guinane C.M., Ryan C.A. et al. Microbiota diversity and stability of the preterm neonatal ileum and colon of two infants // Microbiologyopen. 2013. Vol. 2, No. 2. P. 215–225. DOI: 10.1002/mbo3.64
 240. Barrett E., Deshpandey A.K., Ryan C.A. et al. The neonatal gut harbours distinct bifidobacterial strains // Arch. Dis. Child Fetal Neonatal. Ed. 2015. Vol. 100, No. 5. P. F405–F410. DOI: 10.1136/archdischild-2014-306110
 241. Goldacre A., Pakpoor J., Goldacre M. Maternal and perinatal characteristics of infants who, later in life, developed multiple sclerosis: Record-linkage study // Mult. Scler. Relat. Disord. 2017. Vol. 13. P. 98–102. DOI: 10.1016/j.msard.2017.02.004
 242. Ramagopalan S.V., Valdar W., Dyment D.A. et al. Canadian collaborative study group. no effect of preterm birth on the risk of multiple sclerosis: a population based study // BMC Neurol. 2008. Vol. 8. P. 30. DOI: 10.1186/1471-2377-8-30
 243. Maghzi A.-H., Etemadifar M., Heshmat-Ghahdarjani K. et al. Cesarean delivery may increase the risk of multiple sclerosis // Mult. Scler. J. 2012. Vol. 18, No. 4. P. 468–471. DOI: 10.1177/1352458511424904
 244. 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
 245. Norgaard M., Nielsen R.B., Jacobsen J.B. et al. Use of penicillin and other antibiotics and risk of multiple sclerosis: a population-based case-control study // Am. J. Epidemiol. 2011. Vol. 174, No. 8. P. 945–948. DOI: 10.1093/aje/kwr201
 246. Zeissig S., Blumberg R.S. Life at the beginning: perturbation of the microbiota by antibiotics in early life and its role in health and disease // Nat. Immunol. 2014. Vol. 15, No. 4. P. 307–310. DOI: 10.1038/ni.2847
 247. Neu J., Rushing J. Cesarean versus vaginal delivery: long-term infant outcomes and the hygiene hypothesis // Clin. Perinatol. 2011. Vol. 38, No. 2. P. 321–331. DOI: 10.1016/j.clp.2011.03.008
 248. Bokulich N.A., Chung J., Battaglia T. et al. Antibiotics, birth mode, and diet shape microbiome maturation during early life // Sci. Transl. Med. 2016. Vol. 8, No. 343. P. 343ra82. DOI: 10.1126/scitranslmed.aad7121
 249. Yassour M., Vatanen T., Siljander H., et al. Natural history of the infant gut microbiome and impact of antibiotic treatment on bacterial strain diversity and stability // Sci. Transl. Med. 2016. Vol. 8, No. 343. P. 343ra81. DOI: 10.1126/scitranslmed.aad0917
 250. Salminen S., Gibson G., McCartney A., Isolauri E. Influence of mode of delivery on gut microbiota composition in seven year old children // Gut. 2004. Vol. 53, No. 9. P. 1388–1389. DOI: 10.1136/gut.2004.041640
 251. Goedert J.J., Hua X., Yu G., Shi J. Diversity and composition of the adult fecal microbiome associated with history of cesarean birth or appendectomy: Analysis of the American Gut Project // EBioMedicine. 2014. Vol. 1, No. 2–3. P. 167–172. DOI: 10.1016/j.ebiom.2014.11.004
 252. Blaser M.J., Dominguez-Bello M.G. The human microbiome before birth // Cell Host Microbe. 2016. Vol. 20, No. 5. P. 558–560. DOI: 10.1016/j.chom.2016.10.014
 253. Dalla Costa G., Romeo M., Esposito F. et al. Cesarean section and infant formula feeding are associated with an earlier age of onset of multiple sclerosis // Mult. Scler. Relat. Disord. 2019. Vol. 33. P. 75–77. DOI: 10.1016/j.msard.2019.05.010
 254. 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
 255. Boehm G., Moro G. Structural and functional aspects of prebiotics used in infant nutrition // J. Nutr. 2008. Vol. 138, No. 9. P. 1818S–1828S. DOI: 10.1093/jn/138.9.1818S
 256. Walker A. Breast milk as the gold standard for protective nutrients // J. Pediatr. 2010. Vol. 156, No. 2 Suppl. P. S3–S7. DOI: 10.1016/j.jpeds.2009.11.021
 257. Fernandez L., Langa S., Martin V. et al. The human milk microbiota: origin and potential roles in health and disease // Pharmacol. Res. 2013. Vol. 69, No. 1. P. 1–10. DOI: 10.1016/j.phrs.2012.09.001
 258. Andersson B., Porras O., Hanson L.A. et al. Inhibition of attachment of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* by human milk and receptor oligosaccharides // J. Infect. Dis. 1986. Vol. 153, No. 2. P. 232–237. DOI: 10.1093/infdis/153.2.232
 259. Cravioto A., Tello A., Villafan H. et al. Inhibition of localized adhesion of enteropathogenic *Escherichia coli* to HEp-2 cells by immunoglobulin and oligosaccharide fractions of human colostrum and breast milk // J. Infect. Dis. 1991. Vol. 163, No. 6. P. 1247–1255. DOI: 10.1093/infdis/163.6.1247
 260. Gueimonde M., Laitinen K., Salminen S., Isolauri E. Breast milk: a source of bifidobacteria for infant gut development and maturation? // Neonatology. 2007. Vol. 92, No. 1. P. 64–66. DOI: 10.1159/000100088
 261. Martin R., Heilig G., Zoetendal E. et al. Diversity of the Lactobacillus group in breast milk and vagina of healthy women and potential role in the colonization of the infant gut // J. Appl. Microbiol. 2007. Vol. 103, No. 6. P. 2638–2644. DOI: 10.1111/j.1365-2672.2007.03497.x
 262. Penders J., Vink C., Driessen C. et al. Quantification of *Bifidobacterium* spp., *Escherichia coli* and *Clostridium difficile* in faecal samples of breast-fed and formula-fed infants by real-time

- PCR // FEMS Microbiol. Lett. 2005. Vol. 243, No. 1. P. 141–147. DOI: 10.1016/j.femsle.2004.11.052
263. Bezirtzoglou E., Tsiotsias A., Welling G.W. Microbiota profile in feces of breast- and formula-fed newborns by using fluorescence in situ hybridization (FISH) // Anaerobe. 2011. Vol. 17, No. 6. P. 478–482. DOI: 10.1016/j.anaerobe.2011.03.009
 264. Ezendam J., de Klerk A., Gremmer E.R., van Loveren H. Effects of *Bifidobacterium animalis* administered during lactation on allergic and autoimmune responses in rodents // Clin. Exp. Immunol. 2008. Vol. 154, No. 3. P. 424–431. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2008.03788.x
 265. Ezendam J., van Loveren H. *Lactobacillus casei* Shirota administered during lactation increases the duration of autoimmunity in rats and enhances lung inflammation in mice // Br. J. Nutr. 2008. Vol. 99, No. 1. P. 83–90. DOI: 10.1017/S0007114507803412
 266. 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
 267. Brenton J.N., Engel C.E., Sohn M.W., Goldman M.D. Breastfeeding during infancy is associated with a lower future risk of pediatric multiple sclerosis // Pediatr. Neurol. 2017. Vol. 77. P. 67–72. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2017.09.007
 268. Pisacane A., Impagliazzo N., Russo M. et al. Breast feeding and multiple sclerosis // BMJ. 1994. Vol. 308, No. 6941. P. 1411–1412. DOI: 10.1136/bmj.308.6941.1411
 269. 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 EnV MS study // J. Neurol. 2015. Vol. 262, No. 5. P. 1271–1277. DOI: 10.1007/s00415-015-7704-9
 270. Simon A.K., Hollander G.A., McMichael A. Evolution of the immune system in humans from infancy to old age // Proc. Biol. Sci. 2015. Vol. 282, No. 1821. P. 20143085. DOI: 10.1098/rspb.2014.3085
 271. 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
 272. Kamada N., Seo S.-U., Chen G.Y., Núñez G. Role of the gut microbiota in immunity and inflammatory disease // Nat. Rev. Immunol. 2013. Vol. 13, No. 5. P. 321–335. DOI: 10.1038/nri3430
 273. Kamada N., Núñez G. Regulation of the immune system by the resident intestinal bacteria // Gastroenterology. 2014. Vol. 146, No. 6. P. 1477–1488. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.01.060
 274. Vatanen T., Kostic A.D., d'Hennezel E. et al. Variation in microbiome LPS immunogenicity contributes to autoimmunity in humans // Cell. 2016. Vol. 165, No. 4. P. 842–853. DOI: 10.1016/j.cell.2016.04.007
 275. Wang Z.-W., Wang P., Lin F.-H. Early-life exposure to lipopolysaccharide reduces the severity of experimental autoimmune encephalomyelitis in adulthood and correlated with increased urine corticosterone and apoptotic CD4⁺ T cells // Neurosci. 2011. Vol. 193. P. 283–290. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2011.07.047
 276. Ellestad K.K., Tsutsui S., Noorbakhsh F. et al. Early life exposure to lipopolysaccharide suppresses experimental autoimmune encephalomyelitis by promoting tolerogenic dendritic cells and regulatory T cells // J. Immunol. 2009. Vol. 183, No. 1. P. 298–309. DOI: 10.4049/jimmunol.0803576
 277. Абдурасулова И.Н., Зубарева О.Е., Житнухин Ю.Л. и др. Течение экспериментального аллергического энцефаломиелита у взрослых крыс после введений интерлейкина-1 β в разные периоды ранней жизни // Росс. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 2015. Т. 101, № 4. С. 386–399.
 278. Bakker J.M., Kavelaars A., Kamphuis P.J.G.H. et al. Neonatal dexamethasone treatment increases susceptibility to experimental autoimmune disease in adult rats // J. Immunol. 2000. Vol. 165, No. 10. P. 5932–5937. DOI: 10.4049/jimmunol.165.10.5932
 279. Stephan M., Straub R.H., Breivik T. et al. Postnatal maternal deprivation aggravates experimental autoimmune encephalomyelitis in adult Lewis rats: reversal by chronic imipramine treatment // Int. J. Devl. Neurosci. 2002. Vol. 20, No. 2. P. 125–132. DOI: 10.1016/S0736-5748(02)00007-2
 280. Teunis M.A.T., Heijnen C.J., Sluyter F. et al. Maternal deprivation of rat pups increases clinical symptoms of experimental autoimmune encephalomyelitis at adult age // J. Neuroimmunol. 2002. Vol. 133, No. 1–2. P. 30–38. DOI: 10.1016/S0165-5728(02)00351-X
 281. Laban O., Dimitrijevic M., von Hoersten S. et al. Experimental allergic encephalomyelitis in adult DA rats subjected to neonatal handling or gentling // Brain Res. 1995. Vol. 676, No. 1. P. 133–140. DOI: 10.1016/0006-8993(95)00106-Z
 282. Dimitrijevic M., Laban O., von Hoersten S. et al. Neonatal sound stress and development of experimental allergic encephalomyelitis in Lewis and DA rats // Int. J. Neurosci. 1994. Vol. 78, No. 1–2. P. 135–143. DOI: 10.3109/00207459408986052
 283. Columba-Cabezas S., Iaffaldano G., Chiarotti F. et al. Early handling increases susceptibility to experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) in C57BL/6 male mice // J. Neuroimmunol. 2009. Vol. 212, No. 1–2. P. 10–16. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2009.05.007
 284. Golubeva A.V., Crampton S., Desbonnet L. et al. Prenatal stress-induced alterations in major physiological systems correlate with gut microbiota composition in adulthood // Psychoneuroendocrinol. 2015. Vol. 60. P. 58–74. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2015.06.002
 285. Zijlmans M.A.C., Korpela K., Riksen-Walraven J.M. et al. Maternal prenatal stress is associated with the infant intestinal microbiota // Psychoneuroendocrinol. 2015. Vol. 53. P. 233–245. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2015.01.006
 286. Bailey M.T., Lubach G.R., Coe C.L. Prenatal stress alters bacterial colonization of the gut in infant monkeys // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2004. Vol. 38, No. 4. P. 414–421. DOI: 10.1097/00005176-200404000-00009
 287. Bailey M.T., Coe C.L. Maternal separation disrupts the integrity of the intestinal microflora in infant rhesus monkeys // Dev. Psychobiol. 1999. Vol. 35, No. 2. P. 146–155.
 288. Bokulich N.A., Chung J., Battaglia T. et al. Antibiotics, birth mode, and diet shape microbiome maturation during early life // Sci. Transl. Med. 2016. Vol. 8, No. 343. P. 343ra82. DOI: 10.1126/scitranslmed.aad7121
 289. Miller J.E., Wu C., Pedersen L.H. et al. Maternal antibiotic exposure during pregnancy and hospitalization with infection in offspring: a population-based cohort study // Int. J. Epidemiol. 2018. Vol. 47, No. 2. P. 561–571. DOI: 10.1093/ije/dyx272
 290. Keogh C.E., Kim D.H.J., Pusceddu M.M. et al. Myelin as a regulator of development of the microbiota – gut – brain axis // Brain Behav. Immun. 2021. Vol. 91. P. 437–450. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.11.001

291. Mirzaei F, Michels K.B., Munger K. et al. Gestational vitamin D and the risk of multiple sclerosis in offspring // *Ann. Neurol.* 2011. Vol. 70, No. 1. P. 30–40. DOI: 10.1002/ana.22456
292. Fernandes de Abreu D.A., Ibrahim E.C., Boucraut J. et al. Severity of experimental autoimmune encephalomyelitis is unexpectedly reduced in mice born to vitamin D-deficient mothers // *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* 2010. Vol. 121, No. 1–2. P. 250–253. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2010.03.006
293. Fernandes de Abreu D.A., Landel V., Barnett A.G. Prenatal vitamin D deficiency induces an early and more severe experimental autoimmune encephalomyelitis in the second generation // *Int. J. Mol. Sci.* 2012. Vol. 13, No. 9. P. 10911–10919. DOI: 10.3390/ijms130910911
294. Fernandes de Abreu D.A., Landel V., Feron F. Seasonal, gestational and postnatal influences on multiple sclerosis: the beneficial role of a vitamin D supplementation during early life // *J. Neurol. Sci.* 2011. Vol. 311, No. 1–2. P. 64–68. DOI: 10.1016/j.jns.2011.08.044
295. Adzemovic M.Z., Zeitelhofer M., Hochmeister S. et al. Efficacy of vitamin D in treating multiple sclerosis-like neuroinflammation depends on developmental stage // *Exp. Neurol.* 2013. Vol. 249. P. 39–48. DOI: 10.1016/j.expneurol.2013.08.002
296. Biesalski H.K. Nutrition meets the microbiome: Micronutrients and the microbiota // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2016. Vol. 1372, No. 1. P. 53–64. DOI: 10.1111/nyas.13145
297. Smith A.D., Kim Y.I., Refsum H. Is folic acid good for everyone? // *Am. J. Clin. Nutr.* 2008. Vol. 87, No. 3. P. 517–533. DOI: 10.1093/ajcn/87.3.517
298. Nagy-Szakal D., Ross M.C., Dowd S.E. et al. Maternal micronutrients can modify colonic mucosal microbiota maturation in murine offspring // *Gut Microbes.* 2012. Vol. 3, No. 5. P. 426–433. DOI: 10.4161/gmic.20697
299. Steegers-Theunissen R.P., Obermann-Borst S.A., Kremer D. et al. Periconceptional maternal folic acid use of 400 g per day is related to increased methylation of the IGF2 gene in the very young child // *PLoS One.* 2009. Vol. 4, No. 11. P. e7845. DOI: 10.1371/journal.pone.0007845
300. Collado M.C., Cernada M., Bäuerl C. et al. Microbial ecology and host-microbiota interactions during early life stages // *Gut Microbes.* 2012. Vol. 3, No. 4. P. 352–365. DOI: 10.4161/gmic.21215
5. 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
6. Rothschild D, Weissbrod O, Barkan E, et al. Environment dominates over host genetics in shaping human gut microbiota. *Nature.* 2018;555(7695):210–215. DOI: 10.1038/nature25973
7. Goodrich JK, Waters JL, Poole AC, et al. Human genetics shape the gut microbiome. *Cell.* 2014;159(4):789–799. DOI: 10.1016/j.cell.2014.09.053
8. Davenport ER, Cusanovich DA, Michelini K, et al. Genome-wide association studies of the human gut microbiota. *PLoS One.* 2015;10(11):e0140301. DOI: 10.1371/journal.pone.0140301
9. Goodrich JK, Davenport ER, Waters JL, et al. Cross-species comparisons of host genetic associations with the microbiome. *Science.* 2016;352(6285):532–535. DOI: 10.1126/science.aad9379
10. Goodrich JK, Davenport ER, Beaumont M, et al. Genetic determinants of the gut microbiome in UK twins. *Cell Host Microbe.* 2016;19(5):731–743. DOI: 10.1016/j.chom.2016.04.017
11. Goodrich JK, Davenport ER, Clark AG, Ley RE. The relationship between the human genome and microbiome comes into view. *Annu Rev Genet.* 2017;51:413–433. DOI: 10.1146/annurev-genet-110711-155532
12. Turpin W, Espin-Garcia O, Xu W, et al. Association of host genome with intestinal microbial composition in a large healthy cohort. *Nat Genet.* 2016;48(11):1413–1417. DOI: 10.1038/ng.3693
13. Lim MY, You HJ, Yoon HS, et al. The effect of heritability and host genetics on the gut microbiota and metabolic syndrome. *Gut.* 2017;66(6):1031–1038. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-311326
14. Wells PM, Williams FMK, Matey-Hernandez ML, et al. RA and the Microbiome: Do host genetic factors provide the link? *J Autoimmun.* 2019;99:104–115. DOI: 10.1016/j.jaut.2019.02.004
15. He Z, Shao T, Li H, et al. Alterations of the gut microbiome in Chinese patients with systemic lupus erythematosus. *Gut Pathog.* 2016;8:64. DOI: 10.1186/s13099-016-0146-9
16. Kwon Y-C, Chun S, Kim K, Mak A. Update on the genetics of systemic lupus erythematosus: genome-wide association studies and beyond. *Cells.* 2019;8(10):1180. DOI: 10.3390/cells8101180
17. Blekhnman R, Goodrich JK, Huang K, et al. Host genetic variation impacts microbiome composition across human body sites. *Genome Biol.* 2015;16(1):191. DOI: 10.1186/s13059-015-0759-1
18. Rawls JF, Mahowald MA, Ley RE, Gordon JI. Reciprocal gut microbiota transplants from zebrafish and mice to germ-free recipients reveal host habitat selection. *Cell.* 2006;127(2):423–433. DOI: 10.1016/j.cell.2006.08.043
19. Zoetendal EG, Akkermans ADL, Akkermans-van Vliet WM, et al. The host genotype affects the bacterial community in the human gastrointestinal tract. *Microb Ecol Health Dis.* 2001;13(3):129–134. DOI: 10.1080/089106001750462669
20. Stewart JA, Chadwick VS, Murray A. Investigations into the influence of host genetics on the predominant eubacteria in the faecal microflora of children. *J Med Microbiol.* 2005;54(Pt 12):1239–1242. DOI: 10.1099/jmm.0.46189-0
21. Xie H, Guo R, Zhong H, et al. Shotgun Metagenomics of 250 Adult Twins Reveals Genetic and Environmental Impacts on the Gut Microbiome. *Cell Syst.* 2016;3(6):572–584. DOI: 10.1016/j.cels.2016.10.004

References

1. Jostins L, Ripke S, Weersma RK, et al. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature.* 2012;491(7422):119–124. DOI: 10.1038/nature11582
2. 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
3. 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
4. Grise EA, Serge JA. The human microbiome: our second genome. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2012;13:151–170. DOI: 10.1146/annurev-genom-090711-163814

22. Dicksved J, Halfvarson J, Rosenquist M, et al. Molecular analysis of the gut microbiota of identical twins with Crohn's disease. *ISME J.* 2008;2(7):716–727. DOI: 10.1038/ismej.2008.37
23. Turnbaugh PJ, Ridaura VK, Faith JJ, et al. The effect of diet on the human gut microbiome: A metagenomic analysis in humanized gnotobiotic mice. *Sci Transl Med.* 2009;1(6):6–14. DOI: 10.1126/scitranslmed.3000322
24. Sandoval-Motta S, Aldana M, Martínez-Romero E, Frank A. The human microbiome and the missing heritability problem. *Front Genet.* 2017;8:80. DOI: 10.3389/fgene.2017.00080
25. Rakoff-Nahoum S, Paglino J, Eslami-Varzaneh F, et al. Recognition of commensal microflora by Toll-like receptors is required for intestinal homeostasis. *Cell.* 2004;118(2):229–241. DOI: 10.1016/j.cell.2004.07.002
26. Petnicki-Ocwieja T, Hrnčir T, Liu YJ, et al. Nod2 is required for the regulation of commensal microbiota in the intestine. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2009;106(37):15813–15818. DOI: 10.1073/pnas.0907722106
27. 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
28. Fulde M, Sommer F, Chassaing B, et al. Neonatal selection by Toll-like receptor 5 influences long-term gut microbiota composition. *Nature.* 2018;560(7719):489–493. DOI: 10.1038/s41586-018-0395-5
29. Rehman A, Sina C, Gavrilova O, et al. Nod2 is essential for temporal development of intestinal microbial communities. *Gut.* 2011;60(10):1354–1362. DOI: 10.1136/gut.2010.216259
30. Mondot S, Barreau F, Al Nabhani Z, et al. Altered gut microbiota composition in immune-impaired Nod2(-/-) mice. *Gut.* 2012;61(4):634–635. DOI: 10.1136/gutjnl-2011-300478
31. Gulati AS, Kruek L, Sartor RB. Influence of NOD 2 on the protective intestinal commensal bacterium *Faecalibacterium prausnitzii*. *Gastroenterology.* 2010;138(5):S–14. DOI: 10.1016/s0016-5085(10)60064-9
32. Wen L, Ley RE, Volchkov PY, et al. Innate immunity and intestinal microbiota in the development of type 1 diabetes. *Nature.* 2008;455(7216):1109–1113. DOI: 10.1038/nature07336
33. Salzman NH, Hung K, Haribhai D, et al. Enteric defensins are essential regulators of intestinal microbial ecology. *Nat Immunol.* 2010;11(1):76–83. DOI: 10.1038/ni.1825
34. McFall-Ngai M. Adaptive immunity: care for the community. *Nature.* 2007;445(7124):153. DOI: 10.1038/445153a
35. De Palma G, Capilla A, Nadal I, et al. Interplay between Human Leukocyte Antigen genes and the microbial colonization process of the newborn intestine. *Curr Issues Mol Biol.* 2010;12(1):1–10. DOI: 10.2174/1871528113666140330201056
36. Vijay-Kumar M, Aitken JD, Carvalho FA, et al. Metabolic syndrome and altered gut microbiota in mice lacking Toll-like receptor 5. *Science.* 2010;328(5975):228–231. DOI: 10.1126/science.1179721
37. Shulzhenko N, Morgun A, Hsiao W, et al. Crosstalk between B lymphocytes, microbiota and the intestinal epithelium governs immunity versus metabolism in the gut. *Nat Med.* 2011;17(12):1585–1593. DOI: 10.1038/nm.2505
38. Wang J, Thingholm LB., Skieceviäinen 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
39. Kolde R, Franzosa EA, Rahnavard G, et al. Host genetic variation and its microbiome interactions within the Human Microbiome Project. *Genome Med.* 2018;10(1):6. DOI: 10.1186/s13073-018-0515-8
40. Wacklin P, Mäkituokko H, Alakulppi N, et al. Secretor genotype (FUT2 gene) is strongly associated with the composition of *Bifidobacteria* in the human intestine. *PLoS One.* 2011;6(5):e20113. DOI: 10.1371/journal.pone.0020113
41. Su D, Nie Y, Zhu A, et al. Vitamin D signaling through induction of paneth cell defensins maintains gut microbiota and improves metabolic disorders and hepatic steatosis in animal models. *Front Physiol.* 2016;7:498. DOI: 10.3389/fphys.2016.00498
42. Awary D, Allali I, Dalvie S, et al. Host and microbiome genome-wide association studies: current state and challenges. *Front Genet.* 2019;9:637. DOI: 10.3389/fgene.2018.00637
43. Maglione A, Zuccalà M, Tosi M, et al. Host genetics and gut microbiome: perspectives for multiple sclerosis. *Genes (Basel).* 2021;12(8):1181. DOI: 10.3390/genes12081181
44. 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. (In Russ.) DOI: 10.17816/MAJ108241
45. Hall AB, Tolonen AC, Xavier RJ. Human genetic variation and the gut microbiome in disease. *Nat Rev Genet.* 2017;18(11):690–699. DOI: 10.1038/nrg.2017.63
46. Imhann F, Vich Vila A, Bonder MJ, et al. Interplay of host genetics and gut microbiota underlying the onset and clinical presentation of inflammatory bowel disease. *Gut.* 2018;67(1):108–119. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312135
47. Miller PG, Bonn MB, Franklin CL, et al. TNFR2 deficiency acts in concert with gut microbiota to precipitate spontaneous sex-biased central nervous system demyelinating autoimmune disease. *J Immunol.* 2015;195(10):4668–4684. DOI: 10.4049/jimmunol.1501664
48. Abdollahzadeh R, Fard MS, Rahmani F, et al. Predisposing role of vitamin D receptor (VDR) polymorphisms in the development of multiple sclerosis: A case-control study. *J Neurol Sci.* 2016;367:148–151. DOI: 10.1016/j.jns.2016.05.053
49. Imani D, Razi B, Motallebnezhad M, Rezaei R. Association between vitamin D receptor (VDR) polymorphisms and the risk of multiple sclerosis (MS): an updated meta-analysis. *BMC Neurol.* 2019;19(1):339. DOI: 10.1186/s12883-019-1577-y
50. Bakke D, Sun J. Ancient Nuclear Receptor VDR with new functions: microbiome and inflammation. *Inflamm Bowel Dis.* 2018;24(6):1149–1154. DOI: 10.1093/ibd/izy092
51. Haussler MR, Haussler CA, Bartik L, et al. Vitamin D receptor: molecular signaling and actions of nutritional ligands in disease prevention. *Nutr Rev.* 2008;66(Suppl. 2):S98–S112. DOI: 10.1111/j.1753-4887.2008.00093.x
52. Makishima M, Lu TT, Xie W, et al. Vitamin D receptor as an intestinal bile acid sensor. *Science.* 2002;296(5571):1313–1316. DOI: 10.1126/science.1070477
53. Han S, Li T, Ellis E, et al. A novel bile acid-activated vitamin D receptor signaling in human hepatocytes. *Mol Endocrinol.* 2010;24(6):1151–1164. DOI: 10.1210/me.2009-0482

54. Wang K, Liao M, Zhou N, et al. *Parabacteroides distasonis* alleviates obesity and metabolic dysfunctions via production of succinate and secondary bile acids. *Cell Reports*. 2019;25:222–235. DOI: 10.1016/j.celrep.2018.12.028
55. Tremlett H, Fadrosh DW, Faruqi AA, et al. Gut microbiota in early pediatric multiple sclerosis: a case-control study. *Eur J Neurol*. 2016;23(8):1308–1321. DOI: 10.1111/ene.13026
56. 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
57. 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
58. 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.
59. Bhargava P, Smith MD, Mische L, et al. Bile acid metabolism is altered in multiple sclerosis and supplementation ameliorates neuroinflammation. *J Clin Invest*. 2020;130(7):3467–3482. DOI: 10.1172/JCI129401
60. Belkaid Y, Hand TW. Role of the microbiota in immunity and inflammation. *Cell*. 2014;157(1):121–141. DOI: 10.1016/j.cell.2014.03.011
61. Schirmer M, Smekens SP, Vlamakis H, et al. Linking the human gut microbiome to inflammatory cytokine production capacity. *Cell*. 2016;167(4):1125–1136. DOI: 10.1016/j.cell.2016.10.020
62. Bevins CL, Salzman NH. The potter's wheel: the host's role in sculpting its microbiota. *Cell Mol Life Sci*. 2011;68(22):3675–3685. DOI: 10.1007/s00018-011-0830-3
63. Kozhieva M, Naumova N, Alikina T, et al. Primary progressive multiple sclerosis in a Russian cohort: relationship with gut bacterial diversity. *BMC Microbiol*. 2019;19(1):309. DOI: 10.1186/s12866-019-1685-2
64. Fujiwara M, Anstadt EJ, Flynn B, et al. Enhanced TLR2 responses in multiple sclerosis. *Clin Exp Immunol*. 2018;193(3):313–326. DOI: 10.1111/cei.13150
65. Farez MF, Quintana FJ, Gandhi R, et al. Toll-like receptor 2 and poly(ADP-ribose) polymerase 1 promote central nervous system neuroinflammation in progressive EAE. *Nat Immunol*. 2009;10(9):958–964. DOI: 10.1038/ni.1775
66. Miranda-Hernandez S, Gerlach N, Fletcher JM, et al. Role for MyD88, TLR2 and TLR9 but not TLR1, TLR4 or TLR6 in experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Immunol*. 2011;187(2):791–804. DOI: 10.4049/jimmunol.1001992
67. Prinz M, Garbe F, Schmidt H, et al. Innate immunity mediated by TLR9 modulates pathogenicity in an animal model of multiple sclerosis. *J Clin Invest*. 2006;116(2):456–464. DOI: 10.1172/JCI26078
68. Horton MK, McCauley K, Fadrosh D, et al. Gut microbiome is associated with multiple sclerosis activity in children. *Ann Clin Transl Neurol*. 2021;8(9):1867–1883. DOI: 10.1002/acn3.51441
69. Rezende RM, Oliveira RP, Medeiros SR, et al. Hsp65-producing *Lactococcus lactis* prevents experimental autoimmune encephalomyelitis in mice by inducing CD4⁺LAP⁺ regulatory T cells. *J Autoimmun*. 2013;40:45–57. DOI: 10.1016/j.jaut.2012.07.012
70. 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
71. 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.) DOI: 10.17816/MAJ15355-67
72. 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
73. Chiurchiù V, Leuti A, Cencioni M, et al. Modulation of monocytes by bioactive lipid anandamide in multiple sclerosis involves distinct Toll-like receptors. *Pharmacol Res*. 2016;113(Pt A):313–319. DOI: 10.1016/j.phrs.2016.09.003
74. Hughes L, Smith P, Bonell S, et al. Cross-reactivity between related sequences found in *Acinetobacter* sp., *Pseudomonas aeruginosa*, myelin basic protein and myelin oligodendrocyte glycoprotein in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol*. 2003;144(1–2):105–115. DOI: 10.1016/s0165-5728(03)00274-1
75. Ebringer A, Hughes L, Rashid T, Wilson C. *Acinetobacter* immune responses in multiple sclerosis etiopathogenetic role and its possible use as a diagnostic marker. *Arch Neurol*. 2005;62(1):33–36. DOI: 10.1001/archneur.62.1.33
76. Ebringer A, Rashid T, Wilson C. The role of *Acinetobacter* in the pathogenesis of multiple sclerosis examined by using Popper sequences. *Med Hypotheses*. 2012;78(6):763–769. DOI: 10.1016/j.mehy.2012.02.026
77. Cuesta CM, Pascual M, Pérez-Moraga R, et al. TLR4 deficiency affects the microbiome and reduces intestinal dysfunctions and inflammation in chronic alcohol-fed mice. *Int J Mol Sci*. 2021;22(23):12830. DOI: 10.3390/ijms222312830
78. 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
79. Cantoni C, Lin Q, Dorsett Y, et al. Alterations of host-gut microbiome interactions in multiple sclerosis. *EBioMedicine*. 2022;76:103798. DOI: 10.1016/j.ebiom.2021.103798
80. 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
81. Cantarel BL, Waubant E, Chehoud C, et al. Gut microbiota in multiple sclerosis: possible influence of immunomodulators. *J Investig Med*. 2015;63(5):729–734. DOI: 10.1097/JIM.0000000000000192
82. 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
83. 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
84. Takewaki D, Suda W, Sato W, et al. Alterations of the gut ecological and functional microenvironment in different stag-

- es of multiple sclerosis. *PNAS*. 2020;117(36):22402–22412. DOI: 10.1073/pnas.2011703117
85. Castillo-Álvarez F, Pérez-Matute P, Oteo JA, Marzo-Sola ME. The influence of interferon β -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
 86. Marta M, Andersson A, Isaksson M, et al. Unexpected regulatory roles of TLR4 and TLR9 in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Eur J Immunol*. 2008;38(2):565–575. DOI: 10.1002/eji.200737187
 87. Zhang Y, Han J, Wu M, et al. Toll-like receptor 4 promotes Th17 lymphocyte infiltration via CCL25/CCR9 in pathogenesis of experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2019;14(3):493–502. DOI: 10.1007/s11481-019-09854-1
 88. Carrillo-Salinas FJ, Mestre L, Mecha M, et al. Gut dysbiosis and neuroimmune responses to brain infection with Theiler's murine encephalomyelitis virus. *Sci Rep*. 2017. Vol. 7. P. 44377. DOI: 10.1038/srep44377
 89. Abdurasulova IN, Tarasova EA, Matsulevich AV, et al. Influence of Bifidobacteria in the composition of the intestinal microbiota on the multiple sclerosis course. *Problems Med Mycol*. 2022;24(2):38. (In Russ.)
 90. Tan TG, Sefik E, Geva-Zatorsky N, et al. Identifying species of symbiotic bacteria from the human gut that, alone, can induce intestinal Th17 cells in mice. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2016;113(50):E8141–E8150. DOI: 10.1073/pnas.1617460113
 91. Bouskra D, Brézillon C, Bérard M, et al. Lymphoid tissue genesis induced by commensals through NOD1 regulates intestinal homeostasis. *Nat Lett*. 2008;456(7221):507–510. DOI: 10.1038/nature07450
 92. Chen GY, Núñez G. Gut Immunity: a NOD to the commensals. *Curr Biol*. 2009;19(4):R171–174. DOI: 10.1016/j.cub.2008.12.027
 93. 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
 94. Ventura RE, Izumi 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
 95. 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
 96. Shaw PJ, Barr MJ, Lukens JR, et al. Signaling via the RIP2 adaptor protein in central nervous system-infiltrating dendritic cells promotes inflammation and autoimmunity. *Immunity*. 2011;34(1):75–84. DOI: 10.1016/j.immuni.2010.12.015
 97. 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
 98. Ochoa-Repáraz J, Mielcarz DW, Wang Y, et al. A polysaccharide from the human commensal *Bacteroides fragilis* protects against CNS demyelinating disease. *Mucosal Immunol*. 2010;3(5):487–495. DOI: 10.1038/mi.2010.29
 99. Gulati AS, Kreuk L, Sartor RB. 69 Influence of NOD2 on the protective intestinal commensal bacterium *faecalibacterium prausnitzii*. *Gastroenterology*. 2010;138(5):S–14. DOI: 10.1016/S0016-5085(10)60064-9
 100. 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
 101. Taras D, Simmering R, Collins MD, et al. Reclassification of *Eubacterium formicigenerans* Holdeman and Moore 1974 as *Dorea formicigenerans* gen. nov., comb. nov., and description of *Dorea longicatena* sp. nov., isolated from human faeces. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2002;52(Pt 2):423–428. DOI: 10.1099/00207713-52-2-423
 102. Schirmer M, Smeeckens SP, Vlamakis H, et al. Linking the Human Gut Microbiome to Inflammatory Cytokine Production Capacity. *Cell*. 2016;167(4):1897. DOI: 10.1016/j.cell.2016.10.020
 103. Al KF, Craven LJ, Gibbons S, et al. Fecal microbiota transplantation is safe and tolerable in patients with multiple sclerosis: A pilot randomized controlled trial. *Mult Scler J Exp Transl Clin*. 2022;8(2):20552173221086662. DOI: 10.1177/20552173221086662
 104. Chen L, Wilson JE, Koenigsnecht MJ, et al. NLRP12 attenuates colon inflammation by maintaining colonic microbial diversity and promoting protective commensal bacterial growth. *Nat Immunol*. 2017;18(5):541–551. DOI: 10.1038/ni.3690
 105. Swidsinski A, Dörffel Y, Loening-Baucke V, et al. Reduced mass and diversity of the colonic microbiome in patients with multiple sclerosis and their improvement with ketogenic diet. *Front Microbiol*. 2017;8:1141. DOI: 10.3389/fmicb.2017.01141
 106. Vilariño-Güell C, Zimprich A, Martinelli-Boneschi F, et al. Exome sequencing in multiple sclerosis families identifies 12 candidate genes and nominates biological pathways for the genesis of disease. *PLoS Genet*. 2019;15(6):e1008180. DOI: 10.1371/journal.pgen.1008180
 107. Gharagozloo M, Mahvelati TM, Imbeault E, et al. The nod-like receptor, Nlrp12, plays an anti-inflammatory role in experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Neuroinflammation*. 2015;12:198. DOI: 10.1186/s12974-015-0414-5
 108. Gharagozloo M, Mahmoud S, Simard C, et al. The dual immunoregulatory function of Nlrp12 in T cell-mediated immune response: lessons from experimental autoimmune encephalomyelitis. *Cells*. 2018;7(9):119. DOI: 10.3390/cells7090119
 109. Lukens JR, Gurung P, Shaw PJ, et al. The NLRP12 sensor negatively regulates autoinflammatory disease by modulating interleukin-4 production in T cells. *Immunity*. 2015;42(4):654–664. DOI: 10.1016/j.immuni.2015.03.006
 110. Vacca M, Celano G, Calabrese FM, et al. The controversial role of human gut *Lachnospiraceae*. *Microorganisms*. 2020;8(4):573. DOI: 10.3390/microorganisms8040573
 111. Tye H, Yu C-H, Simms LA, et al. NLRP1 restricts butyrate producing commensals to exacerbate inflammatory bowel disease. *Nat Commun*. 2018;9(1):3728. DOI: 10.1038/s41467-018-06125-0
 112. Popplewell LF, Encarnacion M, Bernales CQ, et al. Genetic analysis of nucleotide-binding leucine-rich repeat (NLR) receptors in multiple sclerosis. *Immunogenetics*. 2020;72(6–7):381–385. DOI: 10.1007/s00251-020-01170-w
 113. Maver A, Lavtar P, Ristić S, et al. Identification of rare genetic variation of NLRP1 gene in familial multiple sclerosis. *Sci Rep*. 2017;7(1):3715. DOI: 10.1038/s41598-017-03536-9

114. Bernales CQ, Encarnacion M, Criscuolo MG, et al. Analysis of NOD-like receptor NLRP1 in multiple sclerosis families. *Immunogenetics*. 2017;70(3):205–207. DOI: 10.1007/s00251-017-1034-2
115. Venkatesh M, Mukherjee S, Wang H, et al. Symbiotic bacterial metabolites regulate gastrointestinal barrier function via the xenobiotic sensor PXR and Toll-like receptor 4. *Immunity*. 2014;41(2):296–310. DOI: 10.1016/j.immuni.2014.06.014
116. Vascellari S, Palmas V, Melis M, et al. Gut microbiota and metabolome alterations associated with Parkinson's disease. *mSystems*. 2020;15(5):e00561–20. DOI: 10.1128/mSystems.00561-20
117. Bell A, Brunt J, Crost E, et al. Elucidation of a sialic acid metabolism pathway in mucus-foraging *Ruminococcus gnavus* unravels mechanisms of bacterial adaptation to the gut. *Nat Microbiol*. 2019;4(12):2393–2404. DOI: 10.1038/s41564-019-0590-7
118. Zhang Y, Huang R, Cheng M, et al. Gut microbiota from NLRP3-deficient mice ameliorates depressive-like behaviors by regulating astrocyte dysfunction via circHIPK2. *Microbiome*. 2019;7(1):116. DOI: 10.1186/s40168-019-0733-3
119. Jha S, Srivastava SY, Brickey WJ, et al. The inflammasome sensor, NLRP3, regulates CNS inflammation and demyelination via caspase-1 and interleukin-18. *J Neurosci*. 2010;30(47):15811–15820. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4088-10.2010
120. Inoue M, Williams KL, Gunn MD, Shinohara ML. NLRP3 inflammasome induces chemotactic immune cell migration to the CNS in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2012;109(26):10480–10485. DOI: 10.1073/pnas.1201836109
121. Malhotra S, Rio J, Urcelay E, et al. NLRP3 inflammasome is associated with the response to IFN- β in patients with multiple sclerosis. *Brain*. 2015;138(3):644–652. DOI: 10.1093/brain/awu388
122. Gris D, Ye Z, Locca HA, et al. NLRP3 plays a critical role in the development of experimental autoimmune encephalomyelitis by mediating Th1 and Th17 responses. *J Immunol*. 2010;185(2):974–981. DOI: 10.4049/jimmunol.0904145
123. Farrokhi V, Nemati R, Nichols FC. Bacterial lipopeptide, Lipid 654, is a microbiome-associated biomarker for multiple sclerosis. *Clin Transl Immunol*. 2013;2(11):e8. DOI: 10.1038/cti.2013.11
124. Haghikia A, Jörg S, Düscha A, et al. Dietary fatty acids directly impact central nervous system autoimmunity via the small intestine. *Immunity*. 2015;43(4):817–829. DOI: 10.1016/j.immuni.2015.09.007
125. Nomura K, Ishikawa D, Okahara K, et al. Bacteroidetes species are correlated with disease activity in ulcerative colitis. *J Clin Med*. 2021;10(8):1749. DOI: 10.3390/jcm10081749
126. Elgendy SG, Abd-Elhameed R, Daef E, et al. Gut microbiota in forty cases of Egyptian relapsing remitting multiple sclerosis. *Iran J Microbiol*. 2021;13(5):632–641. DOI: 10.18502/ijm.v13i5.7428
127. Shahi SK, Jensen SN, Murra AC, et al. Human commensal *Prevotella histicola* ameliorates disease as effectively as interferon-beta in the experimental autoimmune encephalomyelitis. *Front Immunol*. 2020;11:578648. DOI: 10.3389/fimmu.2020.578648
128. Scher JU, Sczesnak A, Longman RS, et al. Expansion of intestinal *Prevotella copri* correlates with enhanced susceptibility to arthritis. *Elife*. 2013;2:e01202. DOI: 10.7554/eLife.01202
129. Ghaly S, Kaakoush NO, Lloyd F, et al. Ultraviolet irradiation of skin alters the faecal microbiome independently of vitamin D in mice. *Nutrients*. 2018;10(8):1069. DOI: 10.3390/nu10081069
130. Elinav E, Strowig T, Kau AL, et al. NLRP6 inflammasome regulates colonic microbial ecology and risk for colitis. *Cell*. 2011;145(5):745–757. DOI: 10.1016/j.cell.2011.04.022
131. Ratsimandresy RA, Dorfleutner A, Stehlik C. An update on PYRIN domain-containing pattern recognition receptors: from immunity to pathology. *Front Immunol*. 2013;4(440):153–171. DOI: 10.3389/fimmu.2013.00440
132. Bernard NJ. Rheumatoid arthritis: *Prevotella copri* associated with new-onset untreated RA. *Nat Rev Rheumatol*. 2014;10(1):2. DOI: 10.1038/nrrheum.2013.187
133. Illescas O, Rodriguez-Sosa M, Gariboldi M. Mediterranean diet to prevent the development of colon diseases: a meta-analysis of gut microbiota studies. *Nutrients*. 2021;13(7):2234. DOI: 10.3390/nu13072234
134. Lavasani S, Dzhambazov B, Nouri M, et al. A novel probiotic mixture exerts a therapeutic effect on experimental autoimmune encephalomyelitis mediated by IL-10 producing regulatory T cells. *PLoS One*. 2010;5(2):e9009. DOI: 10.1371/journal.pone.0009009
135. Yamashita M, Ukibe K, Matsubara Y, et al. *Lactobacillus helveticus* SBT2171 attenuates experimental autoimmune encephalomyelitis in mice. *Front Microbiol*. 2018;8:2596. DOI: 10.3389/fmicb.2017.02596
136. Larsson E, Tremaroli V, Lee YS, et al. Analysis of gut microbial regulation of host gene expression along the length of the gut and regulation of gut microbial ecology through MyD88. *Gut*. 2012;61(8):1124–1131. DOI: 10.1136/gutjnl-2011-301104
137. 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
138. Lin X, Singh A, Shan X, et al. Akkermansia muciniphila-mediated degradation of host mucin expands the tryptophan utilizer alistipes and exacerbates autoimmunity by promoting Th17 immune responses. *Cell Press*. 2022. DOI: 10.2139/ssrn.4065073
139. Olsen I, Lambris JD, Hajishengallis G. Porphyromonas gingivalis disturbs host-commensal homeostasis by changing complement function. *J Oral Microbiol*. 2017;9(1):1340085. DOI: 10.1080/20002297.2017.1340085
140. Amano A. Disruption of epithelial barrier and impairment of cellular function by *Porphyromonas gingivalis*. *Front Biosci*. 2007;12:3965–3974. DOI: 10.2741/2363
141. Lee Y-K, 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):4615–4622. DOI: 10.1073/pnas.1000082107
142. Toivanen P, Vaahtovuori J, Eerola E. Influence of major histocompatibility complex on bacterial composition of fecal flora. *Infect Immun*. 2001;69(4):2372–2377. DOI: 10.1128/IAI.69.4.2372-2377.2001
143. Kubinak JL, Zac Stephens W, Soto R, et al. MHC variation sculpts individualized microbial communities that control susceptibility to enteric infection. *Nat Commun*. 2015;6:8642. DOI: 10.1038/ncomms9642
144. Gavalas E, Kountouras J, Boziki M, et al. Relationship between *Helicobacter pylori* infection and multiple sclerosis. *Ann Gastroenterol*. 2015;28(3):353–356.

145. Lincoln MR, Montpetit A, Cader MZ, et al. A predominant role for the HLA class II region in the association of the MHC region with multiple sclerosis. *Nat Genet.* 2005;37(10):1108–1112. DOI: 10.1038/ng1647
146. Goris A, Pauwels I, Dubois B. Progress in multiple sclerosis genetics. *Curr Genom.* 2012;13(8):646–663. DOI: 10.2174/138920212803759695
147. Alcina A, Abad-Grau Mdel M, Fedetz M, et al. Multiple sclerosis risk variant HLA-DRB1*1501 associates with high expression of DRB1 gene in different human populations. *PLoS One.* 2012;7(1):e29819. DOI: 10.1371/journal.pone.0029819
148. Shahi SK, Soham A, Jaime CM, et al. HLA class II polymorphisms modulate gut microbiota and EAE phenotype. *Immunohorizons.* 2022;5(8):627–646. DOI: 10.4049/immunohorizons.2100024
149. Li W, Minohara M, Su JJ, et al. *Helicobacter pylori* infection is a potential protective factor against conventional multiple sclerosis in the Japanese population. *J Neuroimmunol.* 2007;184(1–2):227–231. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2006.12.010
150. Pedrini MJ, Seewann A, Bennett K.A. et al. *Helicobacter pylori* infection as a protective factor against multiple sclerosis risk in females. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2015;86(6):603–607. DOI: 10.1136/jnnp-2014-309495
151. Cook KW, Crooks J, Hussain K, et al. *Helicobacter pylori* infection reduces disease severity in an experimental model of multiple sclerosis. *Front Microbiol.* 2015;6:52. DOI: 10.3389/fmicb.2015.00052
152. Bonder MJ, Kurilshikov A, Tigchelaar EF, et al. The effect of host genetics on the gut microbiome. *Nat Genet.* 2016;48(11):1407–1412. DOI: 10.1038/ng.3663
153. Kurilshikov A, Medina-Gomez C, Bacigalupe R, et al. Large-scale association analyses identify host factors influencing human gut microbiome composition. *Nat Genet.* 2021;53(2):156–165. DOI: 10.1038/s41588-020-00763-1
154. Abdurasulova IN, Tarasova EA, Kudryavtsev IV, et al. Intestinal microbiota composition and peripheral blood Th cell subsets in patients with multiple sclerosis. *Infect. Immun.* 2019;9(3–4):504–522. (In Russ.) DOI: 10.15789/2220-7619-2019-3-4-504-522
155. Zhang Z, Wang M, Yuan S, et al. Genetically predicted milk intake and risk of neurodegenerative diseases. *Nutrients.* 2021;13(8):2893. DOI: 10.3390/nu13082893
156. Hall AB, Tolonen AC, Xavier RJ. Human genetic variation and the gut microbiome in disease. *Nat Rev Genet.* 2017;18(11):690–699. DOI: 10.1038/nrg.2017.63
157. Gampa A, Engen PA, Shobar R, Mutli EA. Relationships between gastrointestinal microbiota and blood group antigens. *Physiol Genomics.* 2017;49(9):473–483. DOI: 10.1152/physiolgenomics.00043.2017
158. 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
159. Berer K, Gerdes LA, Cekanaviciute E, et al. Gut Microbiota from multiple sclerosis patients enables spontaneous autoimmune encephalitis in mice. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2017;114(40):10719–10724. DOI: 10.1073/pnas.1711233114
160. Wu R, An J, Ding T et al. The level of peripheral regulatory T cells is associated with the changes of intestinal microbiota in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheumatic Dis.* 2021;80(Suppl 1):427. POS0396. DOI: 10.1136/annrheumdis-2021-eular.2783
161. Shahi SK, Freedman SN, Mangalam AK. Gut microbiome in multiple sclerosis: The players involved and the roles they play. *Gut Microbes.* 2017;8(6):607–615. DOI: 10.1080/19490976.2017.1349041
162. Saresella M, Marventano I, Barone M, et al. Alterations in circulating fatty acid are associated with gut microbiota dysbiosis and inflammation in multiple sclerosis. *Front Immunol.* 2020;11:1390. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01390
163. Zhang Y-J, Zhang L, Chen S-Y, et al. Association between VDR polymorphisms and multiple sclerosis: systematic review and updated meta-analysis of case-control studies. *Neural Sci.* 2018;39(2):225–234. DOI: 10.1007/s10072-017-3175-3
164. Eftekharian MM, Azimi T, Ghafouri-Fard S, et al. Phospholipase D1 expression analysis in relapsing-remitting multiple sclerosis patients. *Neural Sci.* 2017;38(5):865–872. DOI: 10.1007/s10072-017-2857-1
165. Göbel K, Schuhmann MK, Pankratz S, et al. Phospholipase D1 mediates lymphocyte adhesion and migration in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Eur J Immunol.* 2014;44(8):2295–2305. DOI: 10.1002/eji.201344107
166. Ahn M, Min DS, Kang J, et al. Increased expression of phospholipase D1 in the spinal cords of rats with experimental autoimmune encephalomyelitis. *Neurosci Lett.* 2001;316(2):95–98. DOI: 10.1016/S0304-3940(01)02383-7
167. Derrien M, Vaughan EE, Plugge CM, de Vos WM. *Akkermansia muciniphila* gen. nov., sp. nov., a human intestinal mucin-degrading bacterium. *Int J Syst Evol Microbiol.* 2004;54:1469–1476. DOI: 10.1099/ijs.0.02873-0
168. Levi I, Gurevich M, Perlman G, et al. Potential role of indole-lactate and butirate in multiple sclerosis revealed by integrated microbiome-metabolome analysis. *Cell Rep Med.* 2021;2(4):100246. DOI: 10.1016/j.xcrm.2021.100246
169. Bell ME, Bernard KA, Harrington SM, et al. *Lawsonella clevelandensis* gen. nov., sp. nov., a new member of the suborder *Corynebacterineae* isolated from human abscesses. *Int J Evol Microbiol.* 2016;66(8):2929–2935. DOI: 10.1099/ijsem.0.001122
170. Alonso R, Pisa D, Carrasco K. Searching for bacteria in neural tissue from amyotrophic lateral sclerosis. *Front Neurosci.* 2019;13:171. DOI: 10.3389/fnins.2019.00171
171. Abdurasulova IN, Dmitriev AV. Group B vitamins: From homeostasis to pathogenesis and treatment of multiple sclerosis *Adv Physiol Sci.* 2023;54(1). (In Russ.) DOI: 10.31857/S0301179823010034
172. Montgomery TL, Kunstner A, Kennedy JJ et al. Interactions between host genetics and gut microbiota determine susceptibility to CNS autoimmunity. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2020;117(44):27516–27527. DOI: 10.1073/pnas.2002817117
173. Rodríguez JM, Murphy K, Stranton CS, et al. The composition of the gut microbiota throughout life, with an emphasis on early life. *Microb Ecol Health Dis.* 2015;26(1):26050. DOI: 10.3402/mehd.v26.26050
174. 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

175. Koenig JE, Spor A, Scalfone N, et al. Succession of microbial consortia in the developing infant gut microbiome. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108(Suppl 1):4578–4585. DOI: 10.1073/pnas.1000081107
176. La Rosa PS, Warner BB, Zhou Y, et al. Patterned progression of bacterial populations in the premature infant gut. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014;111(34):12522–12527. DOI: 10.1073/pnas.1409497111
177. 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
178. Perez-Muñoz ME, Arrieta M-C, Ramer-Tait AE, Walter J. A critical assessment of the sterile womb and in utero colonization hypotheses: implications for research on the pioneer infant microbiome. *Microbiome*. 2017;5(1):48. DOI: 10.1186/s40168-017-0268-4
179. Cooperstock MSZ, Zedd AJ. Intestinal flora of infants. In: Human intestinal microflora in health and disease. Ed. by D.J. Hentges. 1983. Chapter 4. P. 79–99. DOI: 10.1016/B978-0-12-341280-5.50010-0
180. Aagaard K, Ma J, Antony KM, et al. The placenta harbors a unique microbiome. *Sci Transl Med*. 2014;6(237):237ra65. DOI: 10.1126/scitranslmed.3008599
181. Collado MC, Rautava S, Aakko J, et al. Human gut colonization may be initiated in utero by distinct microbial communities in the placenta and amniotic fluid. *Sci Rep*. 2016;6:23129. DOI: 10.1038/srep23129
182. Satokari R, Gronroos T, Laitinen K, et al. Bifidobacterium and Lactobacillus DNA in the human placenta. *Lett Appl Microbiol*. 2009;48(1):8–12. DOI: 10.1111/j.1472-765X.2008.02475.x
183. Pamell LA, Briggs CM, Cao B, et al. Microbial communities in placentas from term normal pregnancy exhibit spatially variable profiles. *Sci Rep*. 2017;7(1):11200. DOI: 10.1038/s41598-017-11514-4
184. Mueller NT, Bakacs E, Combellick J, et al. The infant microbiome development: Mom matters. *Trends Mol Med*. 2015;21(2):109–117. DOI: 10.1016/j.molmed.2014.12.002
185. Jimenez E, Fernandez L, Marin ML, et al. Isolation of commensal bacteria from umbilical cord blood of healthy neonates born by cesarean section. *Curr Microbiol*. 2005;51(4):270–274. DOI: 10.1007/s00284-005-0020-3
186. Bearfield C, Davenport ES, Sivapathasundaram V, Allaker RP. Possible association between amniotic fluid microorganism infection and microflora in the mouth. *BJOG*. 2002;109(5):527–533. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2002.01349.x
187. DiGiulio DB. Diversity of microbes in amniotic fluid. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2012;17(1):2–11. DOI: 10.1016/j.siny.2011.10.001
188. Rautava S, Collado MC, Salminen S, Isolauri E. Probiotics modulate host-microbe interaction in the placenta and fetal gut: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neonatology*. 2012;102(3):178–184. DOI: 10.1159/000339182
189. Steel JH, Malatos S, Kennea N, et al. Bacteria and inflammatory cells in fetal membranes do not always cause preterm labor. *Pediatr Res*. 2005;57(3):404–411. DOI: 10.1203/01.PDR.0000153869.96337.90
190. Vazquez-Torres A, Jones-Carson J, Bauml AJ et al. Extraintestinal dissemination of Salmonella by CD18-expressing phagocytes. *Nature*. 1999;401(6755):804–808. DOI: 10.1038/44593
191. Rescigno M, Rotta G, Valzasina B, Ricciardi-Castagnoli P. Dendritic cells shuttle microbes across gut epithelial monolayers. *Immunobiology*. 2001;204(5):572–581. DOI: 10.1078/0171-2985-00094
192. Perez PF, Dore J, Leclerc M, et al. Bacterial imprinting of the neonatal immune system: lessons from maternal cells? *Pediatrics*. 2007;119(3):e724–e732. DOI: 10.1542/peds.2006-1649
193. Gosalbes MJ, Abellan JJ, Durbán A, et al. Metagenomics of human microbiome: beyond 16s rDNA. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18 Suppl(4):47–49. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2012.03865.x
194. Mold JE, Michaëlsson J, Burt TD, et al. Maternal alloantigens promote the development of tolerogenic fetal regulatory T cells in utero. *Science*. 2008;322(5907):1562–1565. DOI: 10.1126/science.1164511
195. Koren O, Goodrich JK, Cullender TC, et al. Host remodeling of the gut microbiome and metabolic changes during pregnancy. *Cell*. 2012;150(3):470–480. DOI: 10.1016/j.cell.2012.07.008
196. Donnet-Hughes A, Perez PF, Doré J, et al. Potential role of the intestinal microbiota of the mother in neonatal immune education. *Proc Nutr Soc*. 2010;69(3):407–415. DOI: 10.1017/S0029665110001898
197. Collado MC, Laitinen K, Salminen S, Isolauri E. Maternal weight and excessive weight gain during pregnancy modify the immunomodulatory potential of breast milk. *Pediatr Res*. 2012;72(1):77–85. DOI: 10.1038/pr.2012.42
198. Matamoros S, Gras-Leguen C, Le Vacon F, et al. Development of intestinal microbiota in infants and its impact on health. *Trends Microbiol*. 2013;21(4):167–173. DOI: 10.1016/j.tim.2012.12.001
199. Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010;107(26):11971–11975. DOI: 10.1073/pnas.1002601107
200. Fernandez L, Langa S, Martin V, et al. The human milk microbiota: origin and potential roles in health and disease. *Pharmacol Res*. 2013;69:1–10. DOI: 10.1016/j.phrs.2012.09.001
201. Sanz Y. Gut microbiota and probiotics in maternal and infant health. *Am J Clin Nutr*. 2011;94(Suppl 6):2000S–2005S. DOI: 10.3945/ajcn.110.001172
202. Hunt KM, Foster JA, Forney LJ, et al. Characterization of the diversity and temporal stability of bacterial communities in human milk. *PLoS One*. 2011;6(6):e21313. DOI: 10.1371/journal.pone.0021313
203. Cabrera-Rubio R, Collado MC, Laitinen K, et al. The human milk microbiome changes over lactation and is shaped by maternal weight and mode of delivery. *Am J Clin Nutr*. 2012;96(3):544–551. DOI: 10.3945/ajcn.112.037382
204. Hyman RW, Fukushima M, Diamond L, et al. Microbes on the human vaginal epithelium. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005;102(22):7952–7957. DOI: 10.1073/pnas.0503236102
205. Zhou X, Brown CJ, Abdo Z, et al. Differences in the composition of vaginal microbial communities found in healthy Caucasian and black women. *ISME J*. 2007;1(2):121–133. DOI: 10.1038/ismej.2007.12
206. Palmer C, Bik EM, Di Giulio DB, et al. Development of the human infant intestinal microbiota. *PLoS Biol*. 2007;5(7):e177. DOI: 10.1371/journal.pbio.0050177
207. Vael C, Desager K. The importance of the development of the intestinal microbiota in infancy. *Curr Opin Pediatr*. 2009;21(6):794–800. DOI: 10.1097/MOP.0b013e328332351b

208. Quigley EMM. Gut bacteria in health and disease. *Gastroenterol Hepatol* (NY). 2013;9(9):560–569.
209. Mackie RI, Sghir A, Gaskins HR. Developmental microbial ecology of the neonatal gastrointestinal tract. *Am J Clin Nutr*. 1999;69(5):1035S–1045S. DOI: 10.1093/ajcn/69.5.1035S
210. O'Toole PW, Claesson MJ. Gut microbiota: changes throughout the lifespan from infancy to elderly. *Int Dairy J*. 2010;20(4):281–291. DOI: 10.1016/j.idairyj.2009.11.010
211. Balmer SE, Hanvey LS, Wharton BA. Diet and faecal flora in the newborn: nucleotides. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1994;70(2):F137–F140. DOI: 10.1136/fn.70.2.f137
212. Bennet R, Nord CE. Development of the faecal anaerobic microflora after caesarean section and treatment with antibiotics in newborn infants. *Infection*. 1987;15(5):332–336. DOI: 10.1007/bf01647733
213. Ruiz VE, Battaglia T, Kurtz ZD, et al. A single early-in-life macrolide course has lasting effects on murine microbial network topology and immunity. *Nat Commun*. 2017;8:518. DOI: 10.1038/s41467-017-00531-6
214. Lynn MA, Tumes DJ, Choo JM et al. Early-life antibiotic-driven dysbiosis leads to dysregulated vaccine immune responses in mice. *Cell Host Microbe*. 2018;23:653–660.e5. DOI: 10.1016/j.chom.2018.04.009
215. Dinan TG, Cryan JF. Gut instincts: Microbiota as a key regulator of brain development, ageing and neurodegeneration. *J Physiol*. 2017;595(2):489–503. DOI: 10.1113/JP273106
216. Korpela K, Salonen A, Virta LJ, et al. Intestinal microbiome is related to lifetime antibiotic use in finnish pre-school children. *Nat Commun*. 2016;7:10410. DOI: 10.1038/ncomms10410
217. Maghzi AH, Ghazavi H, Ahsan M, et al. Increasing female preponderance of multiple sclerosis in Isfahan, Iran: a population-based study. *Mult Scler*. 2010;16(3):359–361. DOI: 10.1177/1352458509358092
218. Di Giulio DB, Romero R, Amogan HP, et al. Microbial prevalence, diversity and abundance in amniotic fluid during preterm labor: a molecular and culture-based investigation. *PLoS One*. 2008;3(8):e3056. DOI: 10.1371/journal.pone.0003056
219. Wahlberg J, Fredriksson J, Nikolic E, et al. Environmental factors related to the induction of beta cell autoantibodies in 1-yr-old healthy children. *Pediatr Diabetes*. 2005;6(4):199–205. DOI: 10.1111/j.1399-543X.2005.00129.x
220. Beijers R, Jansen J, Riksen-Walraven M, de Weerth C. Maternal prenatal anxiety and stress predict infant illnesses and health complaints. *Pediatrics*. 2010;122(2):e401–e409. DOI: 10.1542/peds.2009-3226
221. Aoyama K, Seaward PG, Lapinsky SE. Fetal outcome in the critically ill pregnant woman. *Crit Care*. 2014;18(3):307. DOI: 10.1186/cc13895
222. Mor G, Cardenas I. The immune system in pregnancy: a unique complexity. *Am J Reprod Immunol*. 2010;63(6):425–433. DOI: 10.1111/j.1600-0897.2010.00836.x
223. Gomes de Agüero M, Ganai-Vonarburg SC, Fuhrer T, et al. The maternal microbiota drives early postnatal innate immune development. *Science*. 2016;361(6279):1296–1302. DOI: 10.1126/science.aad2571
224. Kabat AM, Srinivasan N, Maloy KJ. Modulation of immune development and function by intestinal microbiota. *Trends Immunol*. 2014;35(11):507–517. DOI: 10.1016/j.it.2014.07.010
225. Cortessis VK, Thomas DC, Levine AJ, et al. Environmental epigenetics: prospects for studying epigenetic mediation of exposure-response relationships. *Hum Genet*. 2012;131(10):1565–1589. DOI: 10.1007/s00439-012-1189-8
226. Jirtle RL, Skinner MK. Environmental epigenomics and disease susceptibility. *Nat Rev Gen*. 2007;8(4):253–262. DOI: 10.1038/nrg2045
227. Perera F, Herbstman J. Prenatal environmental exposures, epigenetics, and disease. *Reprod Toxicol*. 2011;31(3):363–373. DOI: 10.1016/j.reprotox.2010.12.055
228. Luo A, Leach ST, Barres R, et al. The microbiota and epigenetic regulation of T helper 17 / regulatory T cells: in search of a balanced immune system. *Front Immunol*. 2017;8:417. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00417
229. Zager A, Peron JP, Mennecier G, et al. Maternal immune activation in late gestation increases neuroinflammation and aggravates experimental autoimmune encephalomyelitis in the offspring. *Brain Behav Immun*. 2015;43:159–171. DOI: 10.1016/j.bbi.2014.07.021
230. Mandal M, Donnelly R, Elkabes S, et al. Maternal immune stimulation during pregnancy shapes the immunological phenotype of offspring. *Brain Behav Immun*. 2013;33:33–45. DOI: 10.1016/j.bbi.2013.04.012
231. Solati J, Asiaei M, Hoseini MH. Using experimental autoimmune encephalomyelitis as a model to study the effect of prenatal stress on fetal programming. *Neurol Res*. 2012;34(5):478–483. DOI: 10.1179/1743132812Y.0000000032
232. Stanisavljević S, Čepić A, Bojić S, et al. Oral neonatal antibiotic treatment perturbs gut microbiota and aggravates central nervous system autoimmunity in Dark Agouti rats. *Sci Rep*. 2019;9(1):918. DOI: 10.1038/s41598-018-37505-7
233. 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
234. Ochoa-Reparaz J, Mielcarz DW, Haque-Begum S, Kasper LH. Induction of a regulatory B cell population in experimental allergic encephalomyelitis by alteration of the gut commensal microbiota. *Gut Microbes*. 2010;1(2):103–108. DOI: 10.4161/gmic.1.2.11515
235. Yokote H, Miyake S, Croxford JL, et al. NKT cell-dependent amelioration of a mouse model of multiple sclerosis by altering gut microflora. *Am J Pathol*. 2008;173(6):1714–1723. DOI: 10.2353/ajpath.2008.080622
236. Graves JS, Chitnis T, Weinstock-Guttman B, et al. Maternal and perinatal exposures are associated with risk for pediatric-onset multiple sclerosis. *Pediatrics*. 2017;139(4):e20162838. DOI: 10.1542/peds.2016-2838
237. Corsini E, Sokooti M, Galli CL, et al. Pesticide induced immunotoxicity in humans: a comprehensive review of the existing evidence. *Toxicology*. 2013;307:123–135. DOI: 10.1016/j.tox.2012.10.009
238. Mokarizadeh A, Faryabi MR, Rezvanfar MA, Abdollahi M. A comprehensive review of pesticides and the immune dysregulation: mechanisms, evidence and consequences. *Toxicol Mech Methods*. 2015;25(4):258–278. DOI: 10.3109/15376516.2015.1020182
239. Barrett E, Guinane CM, Ryan CA, et al. Microbiota diversity and stability of the preterm neonatal ileum and colon of two infants. *Microbiol Open*. 2013;2(2):215–225. DOI: 10.1002/mbo3.64

240. Barrett E, Deshpandey AK, Ryan CA, et al. The neonatal gut harbours distinct bifidobacterial strains. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2015;100(5):F405–F410. DOI: 10.1136/archdischild-2014-306110
241. Goldacre A, Pakpoor J, Goldacre M. Maternal and perinatal characteristics of infants who, later in life, developed multiple sclerosis: Record-linkage study. *Mult Scler Relat Disord.* 2017;13:98–102. DOI: 10.1016/j.msard.2017.02.004
242. Ramagopalan SV, Valdar W, Dyment DA, et al. Canadian collaborative study group. no effect of preterm birth on the risk of multiple sclerosis: a population based study. *BMC Neurol.* 2008;8:30. DOI: 10.1186/1471-2377-8-30
243. Maghzi A-H, Etemadifar M, Heshmat-Ghahdarjani K, et al. Cesarean delivery may increase the risk of multiple sclerosis. *Mult Scler J.* 2012;18(4):468–471. DOI: 10.1177/1352458511424904
244. 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
245. Norgaard M, Nielsen RB, Jacobsen JB, et al. Use of penicillin and other antibiotics and risk of multiple sclerosis: a population-based case-control study. *Am J Epidemiol.* 2011;174(8):945–948. DOI: 10.1093/aje/kwr201
246. Zeissig S, Blumberg RS. Life at the beginning: perturbation of the microbiota by antibiotics in early life and its role in health and disease. *Nat Immunol.* 2014;15(4):307–310. DOI: 10.1038/ni.2847
247. Neu J, Rushing J. Cesarean versus vaginal delivery: long-term infant outcomes and the hygiene hypothesis. *Clin Perinatol.* 2011;38(2):321–331. DOI: 10.1016/j.clp.2011.03.008
248. Bokulich NA, Chung J, Battaglia T, et al. Antibiotics, birth mode, and diet shape microbiome maturation during early life. *Sci Transl Med.* 2016;8(343):343ra82. DOI: 10.1126/scitranslmed.aad7121
249. Yassour M, Vatanen T, Siljander H, et al. Natural history of the infant gut microbiome and impact of antibiotic treatment on bacterial strain diversity and stability. *Sci Transl Med.* 2016;8(343):343ra81. DOI: 10.1126/scitranslmed.aad0917
250. Salminen S, Gibson G, McCartney A, Isolauri E. Influence of mode of delivery on gut microbiota composition in seven year old children. *Gut.* 2004;53(9):1388–1389. DOI: 10.1136/gut.2004.041640
251. Goedert JJ, Hua X, Yu G, Shi J. Diversity and composition of the adult fecal microbiome associated with history of cesarean birth or appendectomy: Analysis of the American Gut Project. *EBio-Medicine.* 2014;1(2-3):167–172. DOI: 10.1016/j.ebiom.2014.11.004
252. Blaser MJ, Dominguez-Bello MG. The human microbiome before birth. *Cell Host Microbe.* 2016;20(5):558–560. DOI: 10.1016/j.chom.2016.10.014
253. Dalla Costa G, Romeo M, Esposito F, et al. Cesarean section and infant formula feeding are associated with an earlier age of onset of multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* 2019;33:75–77. DOI: 10.1016/j.msard.2019.05.010
254. 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
255. Boehm G, Moro G. Structural and functional aspects of prebiotics used in infant nutrition. *J Nutr.* 2008;138(9):1818S–1828S. DOI: 10.1093/jn/138.9.1818S
256. Walker A. Breast milk as the gold standard for protective nutrients. *J Pediatr.* 2010;156(2 Suppl):S3–S7. DOI: 10.1016/j.jpeds.2009.11.021
257. Fernandez L, Langa S, Martin V, et al. The human milk microbiota: origin and potential roles in health and disease. *Pharmacol Res.* 2013;69(1):1–10. DOI: 10.1016/j.phrs.2012.09.001
258. Andersson B, Porras O, Hanson LA, et al. Inhibition of attachment of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* by human milk and receptor oligosaccharides. *J Infect Dis.* 1986;153(2):232–237. DOI: 10.1093/infdis/153.2.232
259. Cravioto A, Tello A, Villafan H, et al. Inhibition of localized adhesion of enteropathogenic *Escherichia coli* to HEp-2 cells by immunoglobulin and oligosaccharide fractions of human colostrum and breast milk. *J Infect Dis.* 1991;163(6):1247–1255. DOI: 10.1093/infdis/163.6.1247
260. Gueimonde M, Laitinen K, Salminen S, Isolauri E. Breast milk: a source of bifidobacteria for infant gut development and maturation? *Neonatology.* 2007;92(1):64–66. DOI: 10.1159/000100088
261. Martin R, Heilig G, Zoetendal E, et al. Diversity of the Lactobacillus group in breast milk and vagina of healthy women and potential role in the colonization of the infant gut. *J Appl Microbiol.* 2007;103(6):2638–2644. DOI: 10.1111/j.1365-2672.2007.03497.x
262. Penders J, Vink C, Driessen C, et al. Quantification of *Bifidobacterium* spp., *Escherichia coli* and *Clostridium difficile* in faecal samples of breast-fed and formula-fed infants by real-time PCR. *FEMS Microbiol Lett.* 2005;243(1):141–147. DOI: 10.1016/j.femsle.2004.11.052
263. Bezirtzoglou E, Tsiotsias A, Welling GW. Microbiota profile in feces of breast- and formula-fed newborns by using fluorescence in situ hybridization (FISH). *Anaerobe.* 2011;17(6):478–482. DOI: 10.1016/j.anaerobe.2011.03.009
264. Ezendam J, de Klerk A, Gremmer ER, van Loveren H. Effects of *Bifidobacterium animalis* administered during lactation on allergic and autoimmune responses in rodents. *Clin Exp Immunol.* 2008;154(3):424–431. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2008.03788.x
265. Ezendam J, van Loveren H. *Lactobacillus casei* Shirota administered during lactation increases the duration of autoimmunity in rats and enhances lung inflammation in mice. *Br J Nutr.* 2008;99(1):83–90. DOI: 10.1017/S0007114507803412
266. 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
267. Brenton JN, Engel CE, Sohn MW, Goldman MD. Breastfeeding during infancy is associated with a lower future risk of pediatric multiple sclerosis. *Pediatr Neurol.* 2017;77:67–72. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2017.09.007
268. Pisacane A, Impagliazzo N, Russo M, et al. Breast feeding and multiple sclerosis. *BMJ.* 1994;308(6941):1411–1412. DOI: 10.1136/bmj.308.6941.1411
269. 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 Envl MS study. *J Neurol.* 2015;262(5):1271–1277. DOI: 10.1007/s00415-015-7704-9
270. Simon AK, Hollander GA, McMichael A. Evolution of the immune system in humans from infancy to old age. *Proc Biol Sci.* 2015;282(1821):20143085. DOI: 10.1098/rspb.2014.3085

271. 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
272. Kamada N, Seo S-U, Chen GY, Núñez G. Role of the gut microbiota in immunity and inflammatory disease. *Nat Rev Immunol*. 2013;13(5):321–335. DOI: 10.1038/nri3430
273. Kamada N, Núñez G. Regulation of the immune system by the resident intestinal bacteria. *Gastroenterology*. 2014;146(6):1477–1488. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.01.060
274. Vatanen T, Kostic AD, d’Hennezel E, et al. Variation in microbiome LPS immunogenicity contributes to autoimmunity in humans. *Cell*. 2016;165(4):842–853. DOI: 10.1016/j.cell.2016.04.007
275. Wang Z-W, Wang P, Lin F-H. Early-life exposure to lipopolysaccharide reduces the severity of experimental autoimmune encephalomyelitis in adulthood and correlated with increased urine corticosterone and apoptotic CD4⁺ T cells. *Neurosci*. 2011;193:283–290. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2011.07.047
276. Ellestad KK, Tsutsui S, Noorbakhsh F, et al. Early life exposure to lipopolysaccharide suppresses experimental autoimmune encephalomyelitis by promoting tolerogenic dendritic cells and regulatory T cells. *J Immunol*. 2009;183(1):298–309. DOI: 10.4049/jimmunol.0803576
277. Abdurasulova IN, Zubareva OE, Zhitnukhin Yu.L., et al. The course of experimental allergic encephalomyelitis in adult rats after administration of interleukin-1 β at different periods in early life. *J Neurosci Behav Physiol*. 2015;46(7):794–802. DOI: 10.1007/s11055-016-0313-y
278. Bakker JM, Kavelaars A, Kamphuis PJGH, et al. Neonatal dexamethasone treatment increases susceptibility to experimental autoimmune disease in adult rats. *J Immunol*. 2000;165(10):5932–5937. DOI: 10.4049/jimmunol.165.10.5932
279. Stephan M, Straub RH, Breivik T, et al. Postnatal maternal deprivation aggravates experimental autoimmune encephalomyelitis in adult Lewis rats: reversal by chronic imipramine treatment. *Int J Devl Neurosci*. 2002;20(2):125–132. DOI: 10.1016/s0736-5748(02)00007-2
280. Teunis MAT, Heijnen CJ, Sluyter F, et al. Maternal deprivation of rat pups increases clinical symptoms of experimental autoimmune encephalomyelitis at adult age. *J Neuroimmunol*. 2002;133(1–2):30–38. DOI: 10.1016/s0165-5728(02)00351-x
281. Laban O, Dimitrijevic M, von Hoersten S, et al. Experimental allergic encephalomyelitis in adult DA rats subjected to neonatal handling or gentling. *Brain Res*. 1995;676(1):133–140. DOI: 10.1016/0006-8993(95)00106-z
282. Dimitrijevic M, Laban O, von Hoersten S, et al. Neonatal sound stress and development of experimental allergic encephalomyelitis in Lewis and DA rats. *Int J Neurosci*. 1994;78(1–2):135–143. DOI: 10.3109/00207459408986052
283. Columba-Cabezas S, Iaffaldano G, Chiarotti F, et al. Early handling increases susceptibility to experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) in C57BL/6 male mice. *J Neuroimmunol*. 2009;212(1–2):10–16. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2009.05.007
284. Golubeva AV, Crampton S, Desbonnet L, et al. Prenatal stress-induced alterations in major physiological systems correlate with gut microbiota composition in adulthood. *Psychoneuroendocrinol*. 2015;60:58–74. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2015.06.002
285. Zijlmans MAC, Korpela K, Riksen-Walravena JM, et al. Maternal prenatal stress is associated with the infant intestinal microbiota. *Psychoneuroendocrinol*. 2015;53:233–245. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2015.01.006
286. Bailey MT, Lubach GR, Coe CL. Prenatal stress alters bacterial colonization of the gut in infant monkeys. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004;38(4):414–421. DOI: 10.1097/00005176-200404000-00009
287. Bailey MT, Coe CL. Maternal separation disrupts the integrity of the intestinal microflora in infant rhesus monkeys. *Dev Psychobiol*. 1999;35(2):146–155.
288. Bokulich NA, Chung J, Battaglia T, et al. Antibiotics, birth mode, and diet shape microbiome maturation during early life. *Sci Transl Med*. 2016;8(343):343ra82. DOI: 10.1126/scitranslmed.aad7121
289. Miller JE, Wu C, Pedersen LH, et al. Maternal antibiotic exposure during pregnancy and hospitalization with infection in offspring: a population-based cohort study. *Int J Epidemiol*. 2018;47(2):561–571. DOI: 10.1093/ije/dyx272
290. Keogh CE, Kim DHJ, Pusceddu MM, et al. Myelin as a regulator of development of the microbiota – gut – brain axis. *Brain Behav Immun*. 2021;91:437–450. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.11.001
291. Mirzaei F, Michels KB, Munger K, et al. Gestational vitamin D and the risk of multiple sclerosis in offspring. *Ann Neurol*. 2011;70(1):30–40. DOI: 10.1002/ana.22456
292. Fernandes de Abreu DA, Ibrahim EC, Boucraut J, et al. Severity of experimental autoimmune encephalomyelitis is unexpectedly reduced in mice born to vitamin D-deficient mothers. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2010;121(1–2):250–253. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2010.03.006
293. Fernandes de Abreu DA, Landel V, Barnett AG. Prenatal vitamin D deficiency induces an early and more severe experimental autoimmune encephalomyelitis in the second generation. *Int J Mol Sci*. 2012;13(9):10911–10919. DOI: 10.3390/ijms130910911
294. Fernandes de Abreu DA, Landel V, Feron F. Seasonal, gestational and postnatal influences on multiple sclerosis: the beneficial role of a vitamin D supplementation during early life. *J Neurol Sci*. 2011;311(1–2):64–68. DOI: 10.1016/j.jns.2011.08.044
295. Adzemovic MZ, Zeitelhofer M, Hochmeister S, et al. Efficacy of vitamin D in treating multiple sclerosis-like neuroinflammation depends on developmental stage. *Exp Neurol*. 2013;249:39–48. DOI: 10.1016/j.expneurol.2013.08.002
296. Biesalski HK. Nutrition meets the microbiome: Micronutrients and the microbiota. *Ann NY Acad Sci*. 2016;1372(1):53–64. DOI: 10.1111/nyas.13145
297. Smith AD, Kim YI, Refsum H. Is folic acid good for everyone? *Am J Clin Nutr*. 2008;87(3):517–533. DOI: 10.1093/ajcn/87.3.517
298. Nagy-Szakal D, Ross MC, Dowd SE, et al. Maternal micronutrients can modify colonic mucosal microbiota maturation in murine offspring. *Gut Microbes*. 2012;3(5):426–433. DOI: 10.4161/gmic.20697
299. Steegers-Theunissen RP, Obermann-Borst SA, Kremer D, et al. Periconceptional maternal folic acid use of 400 g per day is related to increased methylation of the IGF2 gene in the very young child. *PLoS One*. 2009;4(11):e7845. DOI: 10.1371/journal.pone.0007845
300. Collado MC, Cernada M, Bäuerl C, et al. Microbial ecology and host-microbiota interactions during early life stages. *Gut Microbes*. 2012;3(4):352–365. DOI: 10.4161/gmic.21215

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.

Адрес: Россия, 197022, Санкт-Петербург,

ул. Академика Павлова, д. 12.

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.

Address: 12 Academician Pavlov St.,

Saint Petersburg, 197022, Russia.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1010-6768>;

Scopus Author ID: 22233604700;

eLibrary SPIN: 5019-3940;

e-mail: i_abdurasulova@mail.ru