



УДК 612

DOI: <https://doi.org/10.17816/MAJ633511>

РОЛЬ МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА В ПАТОГЕНЕЗЕ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА. Часть 3. Кишечная микробиота как потенциальный триггер рассеянного склероза

И.Н. Абдурасулова

Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия

Для цитирования: Абдурасулова И.Н. Роль микробиоты кишечника в патогенезе рассеянного склероза. Часть 3. Кишечная микробиота как потенциальный триггер рассеянного склероза // Медицинский академический журнал. 2024. Т. 24. № 3. С. 5–44. DOI: <https://doi.org/10.17816/MAJ633511>

Рукопись получена: 17.06.2024

Рукопись одобрена: 14.07.2024

Опубликована online: 05.11.2024

В предыдущей части обзора была рассмотрена роль кишечной микробиоты как фактора предрасположенности к рассеянному склерозу. В представленной части обзора приведены факты, которые подтверждают триггерную роль кишечной микробиоты. Основное внимание уделено начальным этапам патогенеза, которые, согласно современной концепции рассеянного склероза, происходят в кишечнике.

Ключевые слова: кишечная микробиота; популяции иммунных клеток; цитокины; короткоцепочечные жирные кислоты; метаболиты триптофана; молекулярная мимикрия; аутоиммунные реакции; ассоциированная с кишечником лимфоидная ткань; проницаемость кишечного барьера; зонулин; белки плотных контактов; рассеянный склероз; экспериментальный аллергический энцефаломиелит.

ROLE OF THE INTESTINAL MICROBIOTA IN THE PATHOGENESIS OF MULTIPLE SCLEROSIS. Part 3. Gut microbiota as a potential trigger for multiple sclerosis

Irina N. Abdurasulova

Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia

For citation: Abdurasulova IN. Role of the intestinal microbiota in the pathogenesis of multiple sclerosis. Part 3. Gut microbiota as a potential trigger for multiple sclerosis. *Medical Academic Journal*. 2024;24(3):5–44. DOI: <https://doi.org/10.17816/MAJ633511>

Received: 17.06.2024

Accepted: 14.07.2024

Published online: 05.11.2024

The previous part of the review examined the role of the intestinal microbiota as a susceptibility factor to multiple sclerosis. This part of the review provides facts that confirm the trigger role of intestinal microbiota. The main attention is paid to the initial stages of pathogenesis, which, according to the modern concept of multiple sclerosis, occur in the gastrointestinal tract.

Keywords: intestinal microbiota; immune cell populations; cytokines; short-chain fatty acids; tryptophan metabolites; molecular mimicry; autoimmune reactions; gut-associated lymphoid tissue; intestinal barrier permeability; zonulin; tight junction proteins; multiple sclerosis; experimental allergic encephalomyelitis.

Среди триггерных факторов аутоиммунных заболеваний традиционно рассматривают инфекционные агенты. Однако в настоящее время накоплены доказательства, что не только патогенные, но и симбиотические микроорганизмы могут способствовать запуску ряда аутоиммунных заболеваний [1], включая рассеянный склероз (РС) и его модель у животных — экс-

периментальный аутоиммунный/аллергический энцефаломиелит (ЭАЭ) [2], поэтому фокус исследований в поиске триггера этих заболеваний сместился в сторону кишечной микробиоты. Далее будут представлены факты в поддержку триггерной роли кишечной микробиоты при РС и вовлечения кишечной микробиоты в различные аспекты патогенеза этого заболевания.

Список сокращений

РС — рассеянный склероз; ЭАЭ — экспериментальный аутоиммунный/аллергический энцефаломиелит; ГЭБ — гематоэнцефалический барьер; ЦНС — центральная нервная система; ЛПС — липополисахарид; КЦЖК — короткоцепочечные жирные кислоты; AhR — арилуглеводородные рецепторы.

Этапы патогенеза рассеянного склероза

РС, как и многие другие хронические неврологические заболевания, имеет сложный этиопатогенез. Признается роль аутоиммунного процесса, для запуска которого необходимо несколько условий: генетическая предрасположенность, воздействие антигена, а также представление антигена Т-клеткам. Как уже отмечалось в первой части обзора [3], изучению факторов риска и различных аспектов патогенеза, а также разработке средств для лечения РС способствовали исследования на модели ЭАЭ. Было установлено, что РС инициируется аутореактивными лимфоцитами, которые проникают через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) в центральную нервную систему (ЦНС) и запускают нейровоспаление, повреждающее миелиновую оболочку. Увеличение энцефалитогенных популяций CD4⁺ Т-клеток хелперов 17-го и 1-го типов (Th17 и Th1), как и дисфункция регуляторных Т-клеток (T_{reg}), играют в этих процессах ключевую роль. Активация иммунокомпетентных клеток ЦНС (микроглии и астроцитов) способствует поддержанию нейровоспаления и деструкции миелина. Эти клетки наряду с инфильтрирующими ЦНС Т-клетками продуцируют провоспалительные медиаторы (цитокины, глутамат, активные формы кислорода и азота), что инициирует патологическую триаду — нейровоспаление, окислительный стресс, эксайтотоксичность, которая в итоге приводит к демиелинизации, дегенерации аксонов и гибели нейронов [4, 5].

Описанные более 50 лет назад антителозависимые механизмы также вовлекаются в патогенез РС. Эти механизмы могут развиваться задолго до появления клинических симптомов заболевания, способствуют формированию поражений при РС и в ряде случаев становятся доминирующими [6]. Отложение иммуноглобулинов и продуктов активации комплемента связаны с активной демиелинизацией при РС, а MOG (Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein) — специфичные антитела опосредуют демиелинизацию у животных с ЭАЭ [7, 8]. Известно также, что миелин-специфичные антитела оказывают повреждающее действие, когда нарушен ГЭБ и доступен эпитоп, распознаваемый антителами [9]. Однако триггер(ы) РС, запускающий(е) воспалительные и аутоиммунные реакции до сих пор полностью не установлен(ы). Наиболее часто обсуждается роль инфекций, дефицита витамина D, стрессов, а также диетических факторов [10–13].

В последние годы появились данные, свидетельствующие, что кишечная микробиота может быть триггером РС. Кишечная микробиота, ее компоненты и метаболиты регулируют многие аспекты жизнедеятельности хозяина, вклю-

чая кишечный гомеостаз, системный иммунитет, целостность ГЭБ, активацию микроглии и астроцитов ЦНС, дисфункция которых имеет отношение к патогенезу РС. Это послужило основанием для разработки новой концепции патогенеза РС [14].

В соответствии с этой концепцией изменения таксономического состава, структуры и функциональных свойств кишечной микробиоты (дисбиоз) [15] приводят к нарушению кишечного гомеостаза, запуская каскад патологических событий. Упрощенно, можно выделить следующие этапы патогенеза: дисбиоз кишечной микробиоты → сдвиг популяций иммунных клеток в сторону провоспалительных клеток Th17 и Th1 → развитие воспаления в кишечнике → повышение проницаемости кишечного барьера → транслокация бактерий, их компонентов и метаболитов в кровотоки и другие ткани → развитие системного воспаления → повышение проницаемости ГЭБ → проникновение активированных микробными антигенами аутореактивных иммунных клеток в ЦНС → активация резидентных антигенпредставляющих клеток (астроцитов и микроглии) → запуск нейровоспаления, окислительного стресса и эксайтотоксичности → повреждение олигодендроцитов, аксонов, нейронов → демиелинизация, нейродегенерация.

Подробно роль нейровоспаления, окислительного стресса и эксайтотоксичности в нейродегенерации рассмотрена ранее [4].

Как показано в первой части обзора [3], во всех исследованиях, изучающих состав кишечного микробиома у пациентов с РС, выявлены его отличия от микробиома здоровых людей. Как правило, при РС происходит уменьшение численности бактериальных видов с противовоспалительными свойствами и увеличение таксонов с провоспалительными свойствами. Ряд исследований также подтверждает предположение, что кишечная микробиота вовлечена в различные аспекты патогенеза РС, причем некоторые микроорганизмы могут вызывать и усиливать заболевание, другие — ингибировать или даже предотвращать его развитие [3].

В настоящее время не ясно, дисбиоз кишечной микробиоты у людей является причиной или следствием РС, однако исследования на животных с ЭАЭ демонстрируют инициирующую и определяющую дальнейшее течение заболевания роль кишечной микробиоты [2, 16]. Следует подчеркнуть, что развитие РС и его рецидивы не связаны с единственным бактериальным видом, а патогенное действие могут оказывать как патобионтные, так и симбиотические виды бактерий.

Хотя в настоящее время не выявлено единого бактериального профиля кишечной микробиоты при РС, воспроизведение у животных специфи-

ческого фенотипа заболевания после трансплантации им кишечной микробиоты от пациентов с РС свидетельствует о наличии характерных для РС дисбиотических бактериальных сообществ. Экспериментальные и клинические доказательства изменений таксономического состава при РС и факторов, способствующих этим изменениям, представлены в первых двух частях обзора [3, 17]. Важно, что в условиях дисбиоза нарушается не только структура, но и функции кишечной микробиоты, прежде всего, иммунорегуляторная, барьерная, метаболическая, изменяется спектр биологически активных веществ, продуцируемых кишечными микроорганизмами, влияющими на активацию и функцию периферических иммунных клеток, которые проникают через ГЭБ и воздействуют непосредственно на клетки ЦНС.

Свое влияние на ЦНС кишечная микробиота может оказывать несколькими путями, включая иммунный, нервный (через энтеральную нервную

систему и блуждающий нерв) и эндокринный, посредством продукции растворимых медиаторов, включая нейротрансмиттеры. Эти пути имеют двустороннюю направленность и получили название «ось микробиота — кишечник — мозг» [18].

Основные этапы патогенеза РС, а также факты о роли кишечной микробиоты, согласующиеся с данной концепцией, суммированы в табл. 1. Из этой таблицы видно, что дисбиоз кишечной микробиоты может быть как инициирующим фактором (триггером), так и влиять на все стадии развития рассеянного склероза, а также способствовать прогрессированию заболевания в соответствии с гипотетической шкалой развития РС, предложенной в первой части обзора [3]. Роль кишечной микробиоты как фактора предрасположенности к РС рассмотрена в предыдущей части обзора [17].

Далее будет рассмотрена роль микробиоты в периферических этапах патогенеза РС.

Таблица 1 / Table 1

Роль кишечной микробиоты на разных этапах патогенеза рассеянного склероза / экспериментального аутоиммунного энцефаломиелита

The role of the intestinal microbiota at different stages of multiple sclerosis or experimental autoimmune encephalomyelitis pathogenesis

Этап патогенеза РС/ЭАЭ	Роль кишечной микробиоты	Подтверждающие данные	Ссылки
Дисбиоз КМ	Нарушается баланс иммунных клеток: численность популяций клеток Th17 и Th1 увеличивается, клеток T _{reg} — уменьшается	Наличие у пациентов с РС и животных с ЭАЭ кишечного дисбиоза, а также дисбаланса клеток Th17/T _{reg} и цитокинов	[3, 19]
		↓ клеток CD4 ⁺ CD25 ⁺ CD127-T _{reg} в дистальном отделе толстой кишки у пациентов с ранним началом РС	[20]
		Восприимчивость и резистентность к ЭАЭ определяются составом КМ, различия в нем коррелируют с уровнем IL-17 и активностью РС	[2, 21–23]
		При ЭАЭ дисбиоз КМ у животных связан с ↓ численности симбиотических видов и ↑ численности патобионтных видов бактерий	[24]
		Сегментированные нитчатые бактерии (SFB) способствуют ↑ клеток Th17 и усугубляют течение ЭАЭ у мышей	[25]
		Некоторые виды <i>g_Bifidobacterium</i> способствуют образованию клеток Th17, ↑ <i>g_Bifidobacterium</i> отмечается при РС, численность <i>Bifidobacterium</i> spp. коррелирует с тяжестью РС	[26–28]
		<i>Eggerthella lenta</i> , <i>Candida albicans</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> способствуют образованию Th17, количество этих микроорганизмов ↑ при РС	[29–33]
		↑ клеток Th17 коррелирует с ↓ <i>g_Prevotella</i> и ↑ <i>g_Streptococcus</i>	[23, 34]
		↑ при РС <i>Akkermansia muciniphila</i> стимулирует дифференцировку клеток Th1	[35]
		<i>Acinetobacter calcoaceticus</i> ингибирует дифференцировку T _{reg} и стимулирует дифференцировку Th1, <i>A. calcoaceticus</i> ↑ при РС	[35]

Продолжение табл. 1 / Continuation of Table 1

Этап патогенеза РС/ЭАЭ	Роль кишечной микробиоты	Подтверждающие данные	Ссылки
		<i>Bacteroides fragilis</i> способствует дифференцировке клеток T_{reg} , при введении <i>B. fragilis</i> мышам с ЭАЭ снижается тяжесть заболевания, численность <i>B. fragilis</i> ↓ при РС	[35–37]
		<i>Faecalibacterium prausnitzii</i> и <i>Parabacteroides distasonis</i> способствуют дифференцировке клеток T_{reg} , численность обоих видов ↓ при РС	[32–35, 38]
		<i>Prevotella histicola</i> способствует дифференцировке T_{reg} и толерогенных дендритных клеток и макрофагов (M2), при введении мышам с ЭАЭ снижают тяжесть заболевания	[39]
		↓ <i>Lactobacillus</i> spp. сопровождается ↑ аутореактивной субпопуляции Th17 — DP Th17, использование <i>Lactobacillus helveticus</i> SBT2171 или смеси <i>Lactobacillus</i> spp. ослабляло тяжесть ЭАЭ у мышей	[40–42]
		КМ влияет на развитие и функциональность $CCR9^+CD4^+$ Т-клеток, важных для иммунных функций кишечника, их количество снижено при ВП-РС. ↑ $CCR9^+$ Т-клеток памяти способствует снижению тяжести ЭАЭ у мышей	[43]
Активация клеток Th17/Th1	Способствует активации клеток Th17/Th1 бактериальными антигенами, которые по механизму молекулярной мимикрии могут перекрестно реагировать с аутоантигенами	Идентифицированы бактериальные пептиды-миметики ОБМ человека	[44]
		<i>B. longum</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Enterococcus</i> spp., <i>Lactobacillus</i> spp. содержат в ряде белков аминокислотные последовательности, гомологичные ОБМ. Гомологичные ОБМ аминокислотные последовательности обнаружены в белках <i>Clostridium</i> spp., <i>Streptococcus</i> spp., <i>Acinetobacter</i> spp., <i>Pseudomonas</i> spp., <i>Fusobacterium nucleatum</i> и других патогенных бактерий, численность которых ↑ при РС	[33, 45–48]
		Провоспалительные ответы Т-клеток на МК способствуют развитию ЭАЭ	[25]
		При ЭАЭ отмечается инфильтрация толстой кишки ОБМ-специфичными клетками Th17 и нейтрофилами. У пациентов с РС и мышей с ЭАЭ обнаружены повышенные уровни фекального липокалина-2 (маркера воспаления кишечника)	[49]
		Большинство известных аутоантигенов из числа иммуно-релевантных пептидов человека содержит точные линейные совпадения (длиной минимум 9 аминокислотных остатков) с бактериальными пептидами	[50]
		ОБМ-специфичные Т-клетки проявляют кросс-реактивность к микробным пептидам <i>E. coli</i> , <i>Propionibacterium freudenreichii</i> , <i>Bactilis subtilis</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter calcoaceticus</i> , <i>Helicobacter pylori</i> и др.	[51]
		У пациентов с генотипом HLA-DRB3* клетки $CD4^+$ Т могут активироваться GDP-L-фукозосинтазой, с которой имеется гомология бактериальной фукозосинтазы <i>Akkermansia</i> spp. и <i>Prevotella</i> spp.	[52]
		Суперантигены бактерий (<i>S. aureus</i> , <i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>Peptostreptococcus magnus</i> и др.) могут неспецифически активировать γδ Т-клетки, другие субпопуляции Т-клеток, В-клетки, АПК. <i>S. aureus</i> , <i>Streptococcus</i> spp. ↑ при РС, <i>Peptostreptococcus</i> spp. вызывает обострение при РС	[53–56]

Этап патогенеза РС/ЭАЭ	Роль кишечной микробиоты	Подтверждающие данные	Ссылки
Воспаление в кишечнике	В состоянии дисбиоза нарушается толерантность к КМ, что способствует развитию и поддержанию хронического вялотекущего воспаления и нарушению деятельности ЖКТ	Потеря толерантности к микроорганизмам, ↑ бактерий, не покрытых IgA, особенно при тяжелом течении РС, продукция антимикробных антител	[57, 58]
		Антимикробиотные антитела перекрестно реагируют с собственными антигенами	[59, 60]
		У пациентов с РС обнаружены антитела к компонентам ЖКТ	[61]
		↑ бактериальных генов, вовлекаемых в пути синтеза ЛПС, в составе кишечного микробиома при РС	[37]
		У пациентов с РС отмечаются расстройства деятельности ЖКТ, нарушения нервно-мышечной проводимости и перистальтики кишечника. Расстройства функций ЖКТ предшествуют РС или развиваются на фоне иммуномодулирующей терапии	[62–72]
		Отмечается нарушение моторики ЖКТ у мышей с ЭАЭ	[73, 74]
		Существует коморбидность РС с ВЗК. У пациентов с ВЗК в 3 раза чаще развивается РС. У 12 % пациентов с РС отмечается синдром раздраженного кишечника	[75–81]
Увеличение проницаемости кишечника	При дисбиозе нарушается барьерная функция КМ (поддержание целостности кишечного барьера), нарушаются плотные контакты в кишечнике	Увеличение проницаемости кишечника у пациентов с РС	[82–86]
		Повышение соотношения лактулоза/маннитол в моче пациентов с РС	[87, 88]
		↑ уровня белка плотных контактов окклюдина обнаружено в крови пациентов с РС	[89]
		В крови пациентов с РС обнаружено ↑ белка зонулина — маркера кишечной проницаемости, который также может увеличивать проницаемость ГЭБ. Уровень зонулина коррелирует с концентрациями ZO-1 и окклюдина. Маркеры кишечной проницаемости коррелируют с активностью РС	[83, 90, 91]
		↑ проницаемости кишечника предшествует появлению симптомов ЭАЭ у животных, а предотвращение повреждения кишечного барьера пробиотиками (<i>E. coli</i> Nissle, <i>Enterococcus faecium</i> L-3) снижает тяжесть заболевания у мышей и крыс с ЭАЭ	[92–94]
		<i>Clostridium perfringens</i> разрушает специфические клаудины плотных контактов	[95]
		<i>Pseudomonas fluorescens</i> и <i>P. aeruginosa</i> способны увеличивать парацеллюлярную проницаемость за счет перестройки микрофиламентов F-актина и перераспределения ZO-1. ↑ <i>P. aeruginosa</i> при РС	[96]
		Металлопротеазы <i>B. fragilis</i> способны нарушать плотные контакты, расщепляя E-кадгерин	[97]
Транслокация бактерий и их метаболитов в кровотоки	Эндотоксемия, стимуляция продукции и высвобождения провоспалительных цитокинов, индукция и поддержание системного воспаления	SFB-специфические клетки Th17 обнаруживаются за пределами кишечника при ЭАЭ	[25]
		Бактериальные антигены (ЛПС, ПГ) попадают в кровоток и оказывают системные воспалительные эффекты, способствуя продукции TNF-α, IL-6, C-реактивного белка	[98]
		Нейтрализация циркулирующих в крови ПГ подавляла развитие ЭАЭ у животных	[99]
		У пациентов с РС ↑ уровень циркулирующего в крови ЛПС — маркера транслокации бактерий	[84, 100–102]

Продолжение табл. 1 / Continuation of Table 1

Этап патогенеза РС/ЭАЭ	Роль кишечной микробиоты	Подтверждающие данные	Ссылки
Увеличение проницаемости ГЭБ	Нарушение регуляторной функции ГЭБ	В крови пациентов с РС обнаружены повышенные уровни антител к <i>Acinetobacter</i> , <i>P. aeruginosa</i>	[58, 103]
		В крови пациентов с РС обнаружены белки грибков и антигрибковые антитела	[104]
		У GF-мышей отмечается сниженная экспрессия белков плотных соединений, окклюдина и claudin-5 и нарушение целостности ГЭБ	[105]
		При РС и ЭАЭ ↑ проницаемость ГЭБ	[106–108]
		КЦЖК, продуцируемые кишечными бактериями, способствуют поддержанию целостности ГЭБ, при РС ↓ продуцирующих КЦЖК бактерий	[32, 109–111]
		Метиламины, продуцируемые кишечными бактериями, регулируют проницаемость ГЭБ	[112]
		Продуцируемый микробиотой <i>n</i> -крезол — производное метаболизма ароматических аминокислот — способствует поддержанию целостности ГЭБ	[113]
Транслокация бактерий в ЦНС	Способствует развитию и поддержанию патологических процессов в ЦНС	В СМЖ пациентов с РС повышены уровни IgG к <i>Akkermansia muciniphila</i> , уровни антител к <i>A. muciniphila</i> коррелируют с оценкой по шкале EDSS и связаны с повышенным содержанием <i>A. muciniphila</i> в микробиоте кишечника при РС	[114, 115]
		Выявлена интратекальная продукция антител к бактериальным родам <i>Akkermansia</i> , <i>Atopobium</i> , <i>Bacteroides</i> , <i>Lactobacillus</i> , <i>Odoribacter</i> и <i>Fusobacterium</i> у пациентов с РС	[116]
		Обнаружен интратекальный синтез антител к стафилококковым антигенам (липотейхоевым кислотам, пептидогликанам, β-ребитолу, тейхоевой кислоте) у пациентов с РС	[117]
		↑ микробных маркеров <i>Clostridium propionicum</i> , <i>Enterococcus</i> spp., <i>P. aeruginosa</i> , <i>Kingella</i> spp., <i>Streptococcus</i> spp., <i>Peptostreptococcus anaerobius</i> , <i>Actinomyces</i> spp. в СМЖ пациентов с РС	[118]
		В СМЖ пациентов с РС обнаружены белки грибков и антигрибковые антитела	[119]
		Бактериальные ПГ обнаружены в очагах демиелинизации в ЦНС пациентов с РС и у нечеловекообразных приматов с ЭАЭ	[120, 121]
		В посмертных образцах мозга пациентов с РС обнаружены бактериальные последовательности РНК, ДНК и белков, большая часть которых относилась к <i>Proteobacteria</i> и <i>Actinobacteria</i> , их наличие было связано с экспрессией иммунных генов	[122]
		В биоптатах мозга пациентов с РС обнаружены компоненты бактерий (<i>Atopobium</i> , <i>Fusobacterium</i> , <i>Akkermansia</i>), в очагах демиелинизации — большее количество бактерий различных типов, чем у контрольных лиц	[122, 123]
		В посмертных образцах мозга пациентов с РС обнаружены грибковые и бактериальные компоненты	[124]
		В ЦНС выявлены специфичные к микробиоте IgA ⁺ В-клетки	[125]
		Показана способность для <i>E. coli</i> , <i>Streptococcus agalactiae</i> и <i>Streptococcus pneumoniae</i> преодолевать ГЭБ путем взаимодействия с рецептором фактора активации тромбоцитов	[126]

Этап патогенеза РС/ЭАЭ	Роль кишечной микробиоты	Подтверждающие данные	Ссылки	
Нейровоспа- ление	Активация микроглии, астроцитов	Модулирует созревание и функцию микроглии, у GF-мышей отмечаются нарушения развития мозга, изменена реакция микроглии на воспалительный процесс	[127–130]	
		Активированная микроглия вырабатывает активные формы кислорода, которые способствуют окислитель- ному стрессу и повышенному повреждению нейронов, нейродегенерации и демиелинизации	[131]	
		Активированная микроглия колокализована с участ- ками демиелинизации и воспалительного поражения у больных РС и мышей с ЭАЭ	[132]	
		Ингибирование активации микроглии предотвращает раз- витие ЭАЭ у мышей и уменьшает очаги поражений ЦНС	[133]	
		Метаболиты триптофана, продуцируемые КМ, участвуют в регуляции продукции микроглией TGFβ и VEGF-B, которые ограничивают воспаление ЦНС при ЭАЭ и РС	[134]	
		Функция астроцитов регулируется метаболитами трип- тофана, продуцируемыми кишечной микробиотой. <i>Lactobacillus</i> , <i>E. coli</i> и <i>Bacteroides</i> содержат триптофаназы, которые катаболизируют триптофан до индолов	[134–137]	
		<i>Porphyromonas gingivalis</i> может усиливать активацию глиальных клеток и провоспалительные реакции	[138]	
		Демиелини- зация	Нарушение процесса ремиелинизации	КМ регулирует экспрессию генов миелина, защищает от демиелинизации; у GF-мышей нарушена миелинизация
При РС ремиелинизация снижена за счет нарушения дифференцировки предшественников олигодендроцитов	[141]			
Добавление продуцируемого микробиотой <i>n</i> -крезола в культуру предшественников олигодендроцитов оста- навливало их дифференцировку и нарушало активацию генов, связанных с миелинизацией. Увеличивающиеся при РС представители родов <i>Bifido- bacterium</i> , <i>Blautia</i> , <i>Romboutsia</i> , <i>Olsenella</i> могут продуци- ровать <i>n</i> -крезол	[32, 34, 37, 142–145]			
Выработка пато- генными видами бактерий токси- нов, разрушающих миелин, нейроны и их аксоны	<i>C. perfringens</i> производит ε-токсин, который может вы- зывать гибель олигодендроцитов и разрушение миелина, <i>C. perfringens</i> увеличены у 11 % пациентов с РС		[146, 147]	
	α-токсин <i>S. aureus</i> вызывает разрушение миелиновой оболочки <i>nervus vagus</i> у кролика		[148]	
	Повреждение аксонов		β-гемолизин <i>S. aureus</i> разрушает сфингомиелин, спо- собствуя разрушению миелина	[149]
			Нейротоксические метаболиты бактерий выявлены в СМЖ и крови пациентов с РС	[150]
	Гибель нейронов		При РС снижена численность <i>Prevotella</i> , <i>Adlercreutzia</i> и <i>Para- bacteroides</i> , участвующих в метаболизме фитоэстрогенов, что связано с усилением процессов окислительного стресса	[34, 151]

Примечание. EDSS (Expanded Disability Status Scale) — расширенная шкала оценки степени инвалидизации; IL-6 (interleukin-6) — интерлейкин 6; GF (germ free) — безмикробные; TGF (transforming growth factor) — трансформирующий фактор роста; TNF (tumor necrosis factor) — фактор некроза опухоли; VEGF (Vascular endothelial growth factor) — фактор роста эндотелия сосудов; АПК — антигенпредставляющие клетки; ВЗК — воспалительные заболевания кишечника; ВП-РС — вторично прогрессирующий рассеянный склероз; ГЭБ — гематоэнцефалический барьер; ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота; ЖКТ — желудочно-кишечный тракт; КМ — кишечная микробиота; КЦЖК — короткоцепочечные жирные кислоты; ЛПС — липополисахарид; ОБМ — основной белок миелина; ПГ — пептидогликан; РНК — рибонуклеиновая кислота; РС — рассеянный склероз; СМЖ — спинно-мозговая жидкость; ЦНС — центральная нервная система; ЭАЭ — экспериментальный аутоиммунный энцефаломиелит; ↑ — увеличение, ↓ — уменьшение количества.

Дисбиоз кишечной микробиоты как фактор нарушения ее иммунорегуляторной функции и чрезмерного образования клеток Th17 и Th1

CD4⁺ Th1 и Th17 лимфоциты — это ключевые популяции иммунных клеток, вовлеченные в инициацию аутоиммунных заболеваний. Дифференцировка миелин-специфичных Th-клеток в патогенные Th1, Th17 и/или в продуцирующие GM-CSF (Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor) Th-клетки была предложена как раннее событие при РС, способствующее развитию заболевания [152].

Клетки Th1 ответственны за продукцию интерферона- γ (INF- γ), который способствует активации макрофагов и высвобождению их эффекторных молекул. Кроме того, INF- γ индуцирует выработку активных форм кислорода и азота, которые повреждают окружающие ткани. Клетки Th1 также ответственны за выработку IL-12, который стимулирует продукцию INF- γ и TNF- α , способствующих повреждению тканей при хроническом воспалении [153].

Популяция Th17 неоднородна. Классические клетки Th17 — основная популяция, обеспечивающая защиту от кишечных инфекций [154]. Они продуцируют цитокины IL-17, IL-21 и IL-22, участвующие в развитии воспаления [155]. Существуют также патогенные популяции клеток Th17, связанные с аутоиммунными заболеваниями, которые индуцируются воспалительными сигналами, такими как повышенная экспрессия IL-23 [156]. Как у животных с ЭАЭ, так и у пациентов с РС, возрастает уровень провоспалительных цитокинов IL-17 и IL-23, что способствует образованию клеток Th1 и Th17, и кишечная микробиота принимает в этом непосредственное участие [157, 158]. Напротив, сокращение числа патогенных клеток Th17 в кишечнике может значительно уменьшить воспаление ЦНС [159].

Treg-клетки представляют собой популяцию CD4⁺ T-клеток, характеризующихся экспрессией фактора транскрипции Foxp3 (Forkhead box P3) и продукцией супрессивных цитокинов, таких как IL-10 и TGF- β . Продукция этих цитокинов, ингибирующих пролиферацию и функцию Th-клеток, — это ключевой механизм, с помощью которого Treg-клетки выполняют свою эффекторную функцию, индуцируя иммунную толерантность и проявляя защитные эффекты против демиелинизации [160]. Подробно роль различных иммунных клеток в патогенезе РС рассмотрена в обзоре [161].

Микробиота кишечника влияет на функционирование иммунной системы, способствуя дифференцировке различных популяций клеток

(табл. 2) и модулируя гуморальный иммунитет [162], используя разные механизмы.

Иммунорегуляторные свойства кишечной микробиоты осуществляются во взаимодействии с лимфоидной тканью, ассоциированной с кишечником (gut associated lymphoid tissue — GALT), составляющей 80 % иммунной системы организма.

GALT представлена рядом структурных (пейеровы бляшки, лимфоидные фолликулы, мезентериальные лимфатические узлы, аппендикс) и клеточных (интерэпителиальные лимфоциты, лимфоциты *lamina propria*, лимфоциты в фолликулах, плазматические клетки, дендритные клетки, макрофаги, тучные клетки, гранулоциты) элементов, которые распознают микробные молекулы, такие как липополисахариды (ЛПС), пептидогликаны, флагеллин или микробная ДНК в желудочно-кишечном тракте, устраняют антигены или формируют к ним иммунологическую толерантность. Поддержание гомеостатического баланса между толерантностью к безвредным агентам (симбиотическим микроорганизмам, пищевым антигенам и пр.) и иммунным реагированием на патогены — это одна из основных функций GALT [201]. Кишечная микробиота, в свою очередь, влияет на иммунный статус хозяина, а также регулирует иммунные ответы хозяина [202, 203].

Считается, что в состоянии эубиоза кишечная микробиота обеспечивает баланс различных популяций иммунных клеток, каждая из которых выполняет свою роль в кишечнике и за его пределами (табл. 2). Напротив, в состоянии дисбиоза изменяется баланс между воспалительными и регуляторными ответами хозяина, которые модулируют фенотип, пролиферацию и функциональные свойства иммунных клеток, что не только нарушает иммунный гомеостаз, но может влиять на способность иммунной системы подавлять воспаление [203].

Характерный признак дисбиоза кишечной микробиоты — снижение микробного разнообразия и рост *Pseudomonadota* (ранее *Proteobacteria*), среди которых встречается много патогенных видов [204]. Важно, что может происходить не только увеличение доли этого филума, но и перераспределение его структуры на более низких таксономических уровнях. Например, в исследованиях [68, 69] показано замещение у пациентов с РС нормальной симбиотической *Escherichia coli* ее атипичными формами (энтеропатогенными, гемолитическими, со сниженной ферментативной активностью), которые, как известно, продуцируют токсины (гемолизины, *cytotoxic necrotizing factor 1* и др.) или другими представителями семейства *Enterobacteriaceae* (*Klebsiella* spp., *Citrobacter* spp., *Acinetobacter* spp., *Proteus* spp., *Pseudomonas* spp.), которые являются патобионтами и стимулируют

Таблица 2 / Table 2

Типы Th-клеток и необходимые для их дифференцировки бактериальные компоненты/метаболиты и эндогенные сигналы
Types of Th cells and bacterial components/metabolites and endogenous signals necessary for their differentiation

Тип клеток	Сигналы, индуцирующие дифференцировку	Бактерии, бактериальные компоненты/метаболиты, участвующие в дифференцировке	Транскрипционные факторы	Поверхностные молекулы и эффекторные цитокины дифференцирующихся клеток	Функция		Роль популяции иммунных клеток при РС/ЭАЭ
					в кишечнике	при заболеваниях	
Th1	IFN- γ IL-12 TNF- β	<i>Akkermansia muciniphyla</i> <i>Acinetobacter calcoaceticus</i> [35]	Tbet STAT1 STAT4 Runx3	CXCR3 IFN- γ TNF- α GM-CSF	Опосредуют защиту от внутриклеточных бактерий и вирусов	Участвуют в аутоиммунных заболеваниях	Оказывают противовоспалительное действие, индуцируют ЭАЭ при адаптивном переносе мышам-реципиентам [163]. Активируют макрофаги, способствуют их миграции в ЦНС и демиелинизации [164]
Th2	IL-4 IL-2	Гельминты <i>Blautia</i> [165, 166]	GATA-3 STAT5 STAT6	CCR4 IL-33R IL-4 IL-5 IL-10 IL-13	Защищают от внеклеточных патогенов, гельминтов	Иницируют аллергические реакции	Активация Th2 цитокинов снижает тяжесть ЭАЭ, оказывают противовоспалительное действие при РС [167]
Th9	TGF β IL-4	<i>Candida albicans</i> <i>Staphylococcus aureus</i> [168, 169]	PU1	IL-9		Вовлекаются в онкоиммунологию, аллергические заболевания	Индуктируют ЭАЭ при адаптивном переносе мышам-реципиентам [163]. Блокада IL-9 антителами или нокаут IL-9 гена ослабляют течение ЭАЭ [170]
Th17	IL-6 TGF β IL-1 β IL-23 IL-21	<i>Bifidobacterium adolescentis</i> Сегментированные бактерии <i>Eggerthella lenta</i> <i>Clostridium bolteae</i> <i>Candida albicans</i> <i>S. aureus</i> АТФ [27, 29, 30, 154, 171–174]	ROR γ t AhR STAT3 Batf Runx1 ROR α	CD161 CCR6 IL-17A IL-17F GM-CSF IL-21 IL-22 IL-23	Защищают от внеклеточных патогенов, поддерживают гомеостаз кишечника	Участвуют в аутоиммунных заболеваниях	Увеличиваются в ЦНС пациентов с РС [175]. Способствуют повышению проницаемости ГЭБ [176]. Индуцируют ЭАЭ при адаптивном переносе мышам-реципиентам [163]
Th22	IL-6 IL-13 TNF- α	Бактериальные инфекции (<i>Clostridium difficile</i> , <i>Citrobacter rodentium</i>) [177]	AhR	CCR4 CCR6 CCR10 IL-22	Заживление ран и анти-микробная защита	Участвуют в заживлении ран	Увеличиваются при РС и устойчивы к действию IFN- β [178]. Активируют NF- κ B путь, ингибируют экспрессию Foxp3, способствуют апоптозу олигодендроцитов [179]

Окончание табл. 2 / End of Table 2

Тип клеток	Сигналы, индуцирующие дифференцировку	Бактерии, бактериальные компоненты/метаболиты, участвующие в дифференцировке	Транскрипционные факторы	Поверхностные молекулы и эффекторные цитокины дифференцированных клеток	Функция		Роль популяции иммунных клеток при РС/ЭАЭ
					в кишечнике	при заболеваниях	
T _H reg	IL-6 IL-21 IL-27	<i>Akkermansia muciniphila</i> Бутират [180, 181]	Bcl-6 Ascl2 FoxP3	CXCR5 PD-1 ICOS IL-21 IL-4	Индукция продукции IgA GC В-клетками	Защита от иммуноопосредованной патологии	Уменьшаются при РС и отмечается их дисфункция [182]
iTreg	TGFβ IL-2 IL-10	<i>Bacteroides fragilis</i> <i>Prevotella histicola</i> <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> <i>Butyrivibrio nas</i> spp. PSA Бутират Витамин А [36, 183–189]	FoxP3 ATAT5	IL-10 TGFβ	Супрессивное действие, поддержание гомеостаза в кишечнике	Защита от иммуноопосредованной патологии	Отмечается дисфункция при РС [190, 191]. Супрессируют индукцию ЭАЭ [192]. Оказывают нейропротективное действие, усиливая ремиелинизацию и дифференцировку олигодендроцитов [193]
Tr1	IL-10	<i>Pedococcus acidilactici</i> <i>Parabacteroides distasonis</i> [35, 194]	Не определено	CD49b LAG-3 CD226 IL-10 IFN-γ IL-5 TGFβ	Обеспечивают толерантность к пищевым антигенам и кишечной микрофлоре	Защита от иммуноопосредованной патологии	Супрессируют ЭАЭ [194]
Th3	TGFβ	<i>Helicobacter hepaticus</i> <i>Enterococcus faecium L-3</i> [195, 196]	Не определено	TGFβ IL-4 IL-10	Защищают от непатогенных чужеродных антигенов	Способствуют иммунной толерантности на периферии	Супрессируют ЭАЭ [195]

Примечание. РС — рассеянный склероз; ЭАЭ — экспериментальный аутоиммунный/аллергический энцефаломиелит; ГЭБ — гематоэнцефалический барьер; ЦНС — центральная нервная система. В таблице также использованы материалы из статей [197–200].

провоспалительный Th1-тип иммунного ответа. Таким образом, возрастание численности патобионтных и патогенных видов с провоспалительными свойствами приводит к изменению метаболического профиля микробиоты, иммунному дисбалансу и запускает каскад патологических процессов в кишечнике.

Кишечная микробиота продуцирует множество биологически активных метаболитов с иммунорегуляторными свойствами, которые могут модулировать иммунные ответы. Наиболее изученные иммунорегуляторные вещества, продуцируемые кишечной микробиотой в процессе ферментации углеводов, — короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК). По расчетам, микробиота человека в сутки образует около 500–600 ммоль КЦЖК, наиболее распространенные из них — ацетат, пропионат и бутират в соотношении ~ 3 : 1 : 1 [205].

Основной предшественник КЦЖК — пирuvat, продуцируемый гликолитическим и пентозофосфатным путем [206]. Пути продукции ацетата широко распространены среди различных бактерий, наибольшая концентрация ацетата отмечается в просвете кишечника [208]. Для продукции пропионата возможны два пути: сукцинатный, используемый различными представителями филума *Bacteroidota* (ранее *Bacteroidetes*) и классом *Negativicutes* (p_*Bacillota*, ранее *Firmicutes*), и пропандиоловый, используемый семейством *Lachnospiraceae* (p_*Bacillota*) [207]. Образование бутирата происходит в результате ферментации предшественников ацетил-КоА и опосредовано ключевыми ферментами — бутирил-КоА:цетат-КоА-трансферазой. Этот путь используют, в частности, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Eubacterium rectale* и *Eubacterium hallii* (p_*Bacillota*) [208]. Второй путь продукции бутирата опосредуется бутираткиназой, этот фермент обнаружен у *Coprococcus come* и *Coprococcus eutactus* (p_*Bacillota*) [205, 209]. Некоторые патобионты, например, g_*Fusobacterium* (p_*Fusobacteriota*, ранее *Fusobacteria*), также способны образовывать бутират, но используют для этого другие пути, с выделением вредных побочных продуктов, таких как аммиак [210].

Способность разных видов бактерий ферментировать пищевые волокна в КЦЖК свидетельствует о важности этих метаболических путей в кишечном микробном сообществе. Так, только с продукцией бутирата связано ~19 % бактериальных геномов (225 бактериальных видов), принадлежащих к различным филумам, включая *Bacillota* (преимущественно f_*Lachnospiraceae* и f_*Ruminococcaceae*), *Bacteroidota*, *Fusobacteriota*, *Pseudomonadota*, *Actinomycetota* (ранее *Actinobacteria*), *Spirochaetota* (ранее *Spirochaetes*) и *Thermotogota* (ранее *Thermotogae*) [211].

КЦЖК регулируют популяции Т-клеток путем ингибирования и активации ферментов, модифицирующих гистоны, которые или усиливают, или супрессируют транскрипцию в промоторных областях генов. Так, индукция клеток T_{reg} происходит за счет ингибирования активности гистоновых деацетилаз при одновременном стимулировании ацетилирования гистона 3 в области промотора гена *Foxp3* [184, 212].

Неоднократно показано, что у пациентов с РС снижены уровни фекальных и циркулирующих в крови ацетата, пропионата и бутирата по сравнению со здоровыми людьми [213–216] и уменьшено количество бактериальных генов, участвующих в путях ферментации пропионата и бутирата [216]. Снижение уровня фекального пропионата коррелировало с сокращением численности известных продуцентов этой КЦЖК, включая *Butyricimonas*, *Bacteroides* (p_*Bacteroidota*) и нескольких видов *Eubacterium* (p_*Bacillota*), в микробиоме пациентов с РС по сравнению со здоровыми людьми [214, 216], которые, как известно, способствуют образованию клеток T_{reg}.

Основные продуценты бутирата среди представителей кишечной микробиоты — *Clostridium* кластеров XIVa и IV, на долю которых приходится 10–40 % от общего количества кишечных бактерий, и некоторые представители *Bacteroidota* [217, 218]. Известно влияние этих микроорганизмов на численность и функциональные свойства клеток CD4⁺FoxP3⁺ T_{reg} [186, 219]. У пациентов с РС уменьшена численность *Clostridium* кластеров IV и XIVa, *Bacteroides* [32], снижены уровни циркулирующих в крови [220, 221] и фекальных КЦЖК [222], а также количество клеток T_{reg} [32]. Сообщалось также о дисфункции клеток T_{reg} при РС [223–225].

Другие иммунорегуляторные вещества, образуемые кишечной микробиотой при катаболизме диетического триптофана, — индол и индолные соединения (индолальдегид, индолуксусная кислота, индолпропионовая кислота, индолацетальдегид, индолмолочная кислота и индолакриловая кислота), которые действуют как лиганды арилуглеводородных рецепторов (AhR) [226]. Способность продуцировать индолные соединения обнаружена у представителей родов *Bacteroides*, *Parabacteroides*, *Clostridium*, *Peptostreptococcus*, *Butyrivibrio*, *Eubacterium*, *Lactobacillus*, *Enterococcus*, *Desulfovibrio*, *Fusobacterium*, *Haemophilus*, *Anaerostipes*, *Megamonas*, *Bifidobacterium* [226], численность многих из них изменяется при РС [3]. Бактериальные метаболиты способны связывать и активировать AhR, экспрессирующиеся в лимфоцитах, и конкурируют с эндогенными лигандами рецептора, продуцируемыми хозяином [227]. AhR — это цитозольный рецептор, который при активации претерпевает конформационные

изменения и транслоцируется в ядро, где он выполняет роль транскрипционного фактора [228].

Передача сигналов через AhR считается ключевым компонентом иммунного ответа на участках барьера и важна для кишечного гомеостаза, влияя на обновление эпителия, целостность барьера и на многие типы иммунных клеток (интраэпителиальные лимфоциты, Th17, врожденные лимфоидные клетки, макрофаги, дендритные клетки и нейтрофилы) [229]. Через AhR оказывают свое влияние на дифференцировку наивных CD4⁺ Th0-клеток катаболиты триптофана бактериального происхождения [226]. Например, индолацетальдегид и индолмолочная кислота, продуцируемые *Lactobacillus reuteri* через AhR, перепрограммируют интраэпителиальные CD4⁺ Th-клетки в иммунорегуляторные Т-клетки (CD4⁺ CD8αα-двойные позитивные интраэпителиальные лимфоциты) [230]. Вовлеченность метаболитов триптофана в развитие ЭАЭ подтверждается исследованиями с применением обедненной триптофаном диеты и добавлением в рацион триптофана: в первом случае тяжесть заболевания у животных усугублялась, а во втором — снижалась [134].

Опубликованы работы, в которых исследовали AhR при РС. Уровень циркулирующих в крови агонистов AhR у пациентов с РС ниже, чем у здоровых людей [231], на фоне уменьшенного количества метаболитов триптофана AhR-зависимая регуляция нарушена при РС [134], а активность агонистов AhR в крови коррелирует с активностью заболевания при прогрессирующих формах РС [232].

Исследования с активацией или ингибированием AhR на модели ЭАЭ дали противоречивые результаты. Активация AhR агонистами (2,3,7,8-тетрахлордibenзо-*n*-диоксином, индол-3-карбинолом, 3,3'-дииндолилметаном, галловой кистой) у животных с ЭАЭ супрессировала прогрессирование заболевания, стимулируя образование клеток T_{reg} и снижая экспансию клеток Th17, TGF-β зависимым путем [134, 233] или микроРНК-132-опосредованной супрессией IL-6 и IL-17 [234, 235]. Галловая кислота способна также регулировать патогенный потенциал микроглии и астроцитов [235]. Интересно, что введение интактным мышам лиганда AhR — 2,3,7,8-тетрахлордibenзо-*n*-диоксина, который индуцирует популяцию клеток T_{reg}, изменяло состав микробиома кишечника с увеличением представленности родов *Prevotella* и *Lactobacillus* при одновременном снижении *Sutterella* и *Bacteroides* [236]. Введение *Prevotella histicola* и различных пробиотических штаммов *Lactobacillus*, *Enterococcus*, как известно, оказывает протективное действие на модели ЭАЭ [42, 196, 237].

Применение других лигандов AhR (6-формил-индол[3,2-*b*]карбазола, индоксил 3-сульфата) или нокаут AhR, напротив, способствовало образованию клеток Th17 и усугубляло тяжесть ЭАЭ [233, 238]. Ингибирование AhR также ухудшало течение ЭАЭ [134, 238].

Так как существует лиганд-специфическая иммуномодуляция через AhR, вероятно, вектор дифференцировки Т-клеток, опосредуемый этими рецепторами, будет определяться суммарным пулом лигандов, продуцируемых разными бактериальными видами, тем более что одни и те же метаболиты могут синтезироваться как симбиотическими, так и патогенными видами.

Конечно же, иммуногенными свойствами обладают бактериальные ЛПС. Известно, что изменение состава кишечного микробиома у пациентов с РС сопровождается возрастанием численности бактериальных генов, вовлекаемых в пути биосинтеза ЛПС [37, 239], и генов, вовлекаемых в пути дифференцировки и созревания CD8⁺, CD4⁺ и В-клеток [240]. Избыток кишечных бактерий, продуцирующих ЛПС, приводит к активации Toll-подобного рецептора 4 (Toll like receptor, TLR4), вызывая хроническое вялотекущее воспаление [241].

Напротив, описан защитный эффект цвиттер-ионного капсульного полисахарида А из *Bacteroides fragilis*, который TLR2-зависимым образом опосредует дифференцировку CD4⁺ Т-клеток в FoxP3⁺ T_{reg}-клетки, продуцирующие противовоспалительный цитокин IL-10. Введения только полисахарида А на модели ЭАЭ было достаточно для дифференцировки клеток T_{reg} и снижения тяжести заболевания у животных [36, 188]. Другой лиганд TLR2 — серин-содержащий липодипептид (липид 654) — продукт многих видов *Bacteroides*, вероятно, также обладает иммуномодулирующим действием [242] и оказывает протективное действие, поскольку уровень этого липида снижен в крови пациентов с РС [243]. Кроме того, *B. fragilis* могут продуцировать гликофинголипид α-Gal-CerBf (α-galactosylceramide), который способен связывать CD1d и активированные инвариантные Т-клетки с активностью естественных киллеров [244].

При сокращении численности семейств *Bacteroidaceae* и *Prevotellaceae* у животных стимулируется пролиферация Т-клеток с фенотипом Th1 и Th17, количество которых, как известно, увеличивается при РС [245, 246]. Эти бактериальные таксоны оказывают протективное действие в модели ЭАЭ [237, 247], и их представленность в микробиоме уменьшается при РС [32, 34].

В другом исследовании у пациентов с РС в CD4⁺ Т-клетках и CD14⁺ моноцитах перифе-

рической крови были проанализированы гены, связанные с иммунитетом [240] и обнаружена положительная корреляция ключевых путей, вовлеченных в патогенез РС [семейство MAPK в моноцитах, гены врожденного и адаптивного иммунитета, *CASP1* (*Caspase 1*), *TRAF5* (*TNF Receptor Associated Factor 5*) и *STAT5B* (*Signal Transducer and Activator of Transcription 5B*)], с численностью грамотрицательной муцин-деградирующей бактерии рода *Akkermansia* (*p_Verrucomicrobiota*, ранее *Verrucomicrobia*) и представителем архей — рода *Methanobrevibacter*. Численность этих двух микроорганизмов имела отрицательную корреляцию с противовоспалительными генами *TNFAIP3* (*Tumor Necrosis Factor, Alpha-Induced Protein 3*), *NFKBIA* (*NFκB Inhibitor Alpha*) [248, 249]. Напротив, *Butyricimonas* имели противоположные корреляции с этими генами. Кроме активации Т-клеток, *g_Methanobrevibacter* способен активировать дендритные клетки человека [250]. Свои иммуномодулирующие эффекты *Methanobrevibacter* оказывает из-за способности адгезироваться к слизистой оболочке тонкой и толстой кишки и находиться в непосредственной близости к GALT [251]. Такую же стратегию используют грамположительные спорообразующие анаэробные бактерии — сегментированные нитчатые бактерии, адгезирующие к энтероцитам подвздошной кишки и индуцирующие дифференцировку клеток Th17.

Еще один путь опосредованной кишечной микробиотой дифференцировки CD4⁺ Т-клеток в Th17 в тонкой кишке связан с продукцией аденозинтрифосфата (АТФ). Показано, что IECs, экспрессирующие эктонуклеозид-трифосфатдифосфогидролазу-7, могут непосредственно ограничивать зависимые от микробиоты уровни АТФ и облегчать тяжесть ЭАЭ [252].

Различные бактериальные виды выработали специфические механизмы для воздействия на определенные подмножества иммунных клеток [253]. Приведенные данные свидетельствуют, что микробиота кишечника регулирует иммунную систему хозяина видоспецифическим образом, и что модификация состава микробного сообщества кишечника изменяет активность не только GALT, но и системного иммунитета.

Как уже упоминалось, при РС демонстрируется наличие дисбиоза кишечной микробиоты с преобладанием видов, способствующих образованию клеток Th17, и уменьшением видов, направляющих дифференцировку CD4⁺ Th0-клеток в регуляторные популяции [3]. Это приводит к смещению баланса в сторону провоспалительных клеток Th17 и развитию в кишечнике вялотекущего воспаления. То есть кишечник и населяющая его микробиота обеспечивают

условия, необходимые для инициации аутоиммунного процесса при РС, в частности, образование потенциально аутореактивных Т-клеток, причем количество этих клеток в кишечнике существенно возрастает в условиях дисбиоза.

Кишечная микробиота как фактор активации иммунных клеток

Гипотезы молекулярной мимикрии, «активации свидетеля» (bystander activation) [254] и «распространения эпитопа» [255], сформулированные для активации иммунных клеток инфекционными агентами, применимы и к кишечной микробиоте. Концепция молекулярной мимикрии и перекрестной реактивности, основанная на структурном сходстве между микробными антигенами и антигенами хозяина, дает объяснение того, как сходство чужеродных и аутоантигенов может инициировать аутоиммунные реакции.

Идентифицированы бактериальные и вирусные пептиды-миметики основного белка миелина человека, которые могут активировать перекрестно реагирующие Т-клетки и специфические аутоиммунные реакции в ЦНС [256], при этом в работе [45] отмечено наличие потенциально энцефалитогенных участков в белках не только патогенных, но и симбиотических бактерий — облигатных представителей кишечной микробиоты, таких как *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp., *E. coli*, *Enterococcus* spp., *Streptococcus* spp. и др.

В поддержку гипотезы молекулярной мимикрии на основе подхода SwissProt / Uni ProtKB показано, что большинство известных аутоантигенов человека содержит линейные точные совпадения длиной как минимум 9-аминокислотных остатков с бактериальными пептидами, чего не отмечено для неаутоантигенных пептидов [50]. Индукция иммунного ответа на микробные антигены приводит к перекрестной реакции с собственными антигенами и индукции аутоиммунных реакций. Согласно этой точке зрения, как только аутоиммунный процесс активирован, он становится самоподдерживаемым, независимым от воздействия экологического триггера и необратимым. Эпитопы специфической кросс-реактивности между микробными антигенами и аутоантигенами, как было показано в некоторых экспериментальных моделях, могут инициировать аутоиммунные реакции [257].

Предполагается несколько инициирующих механизмов:

- 1) индукция провоспалительных цитокинов или костимулирующих молекул микробными продуктами (ЛПС и липопотеинами) [258, 259];

- 2) высвобождение аутоантигенов из поврежденной ткани [260];
- 3) высвобождение токсинов и суперантигенов [261, 262];
- 4) наличие олигонуклеотидов, богатых CpG [263].

Локальное воспаление, индуцированное такими факторами, способствует неспецифическому привлечению Т-клеток, в том числе специфичных к аутоантигенам, в очаг воспаления.

Повреждение ткани и высвобождение аутоантигенов могут вызвать патогенные микробы или вирусы, которые обычно игнорируются иммунной системой [264]. Презентация высвобожденных аутоантигенов может привести к активации аутоагрессивных Т-клеток, специфичных к антигенам ЦНС, а при активации *de novo* аутоагрессивных иммунных клеток реактивность может распространяться на дополнительные аутоэпитопы; этот феномен известен как «распространение эпитопа» [255]. В экспериментальных условиях это показано на мышах с вирус-индуцированной демиелинизацией (инфекция TMEV, Theiler's murine encephalomyelitis virus) [260].

Известно, что при дисбиозе кишечной микрофлоры усиливается активность патогенных микроорганизмов, что может приводить к чрезмерному иммунному ответу и неспецифической активации аутореактивных клеток суперантигенами, воспалительными цитокинами или клетками врожденной иммунной системы [265]. Например, клоны Т-клеток, специфичные к основному белку миелина, которые экспрессируют цепь V β 8 TCR, могут активироваться энтеротоксином В — суперантигеном стафилококков [266]. Активированные микробными антигенами Т-клетки секретируют многочисленные цитокины, которые могут индуцировать активацию экспрессии молекул главного комплекса гистосовместимости (major histocompatibility complex, МНС) так же, как аутоантигены. Как известно из данных, полученных на трансгенных животных, чрезмерная локальная экспрессия цитокинов и хемокинов может иметь патологические последствия [267].

В ряде работ выявлены кросс-реактивные Т-клетки, которые могут распознавать как микробные пептиды, так и гомологичные аутопептиды [268–270]. Описаны случаи, когда аутоиммунные реакции индуцировались при иммунизации животных микробными пептидами [271], хотя и со сниженной частотой и тяжестью [272], и для индукции требовались более высокие дозы бактериального антигена, чем аутоантигена [273].

Обнаружена перекрестная реактивность инфилтрирующих ЦНС CD4⁺ Т-клеток, специфичных к пептидам GDP-L-фукозосинтазы человека, с иммунодоминантными пептидами

основного белка миелина [52] и показана возможность активации аутореактивных CD4⁺Т-клеток гомологичной бактериальной GDP-L-фукозосинтазой, особенно из бактерий, связанных с патогенезом РС [274].

Известны случаи, когда TCRs распознают комплексы пептид/МНС, в которых пептиды не имеют существенной гомологии аминокислотных последовательностей с белками миелина [44, 275, 276]. Установлено, что пептидная молекулярная мимикрия на уровне активации Т-клеток — довольно частое событие [44], и действительно, у пациентов с РС выявлены клоны Т-клеток, специфичные к основному белку миелина, которые перекрестно реагируют на многие микробные лиганды, структурно не похожие на эпитоп основного белка миелина, распознаваемый этими клонами Т-клеток [44, 277–280]. Однако предполагается, что только перекрестной реактивности Т-клеток между микробными пептидами и аутопептидами недостаточно, чтобы вызвать аутоиммунное заболевание [281].

Показано, что по крайней мере 5 нативных остатков основного белка миелина должны быть представлены в пептиде-миметике, чтобы он индуцировал ЭАЭ после иммунизации восприимчивых мышей [282, 283]. Был идентифицирован также ряд кандидатных вирусных пептидов со структурой, гомологичной с белками миелина, но только часть из них индуцировала ЭАЭ у мышей [282, 284]. В работе [280] высказано предположение, что даже если микробные антигены не вызывают заболевания непосредственно, они помогают поддерживать пул специфичных к конкретным аутоантигенам Т-клеток памяти, а рецидивирующие инфекции как вирусные, так и бактериальные могут довести количество аутореактивных Т-клеток до критического порога, что приведет к развитию заболевания.

Авторы работы [285] полагают, что в условиях дисбиоза опосредованная кишечной микрофлорой посттрансляционная модификация белков хозяина происходит иначе, чем в эубиотических условиях, в результате чего могут образоваться новые иммуногенные эпитопы, способствующие запуску аутоиммунных реакций.

В эксперименте для индукции аутоиммунного процесса в ЦНС необходимо ввести животным антигены миелина с адъювантом. Комплекс иммуноген — адъювант легко проникает через мембраны из-за наличия как гидрофобной, так и гидрофильной частей и способен активировать/сенсibilизировать к антигенам миелина клетки Th17 [286, 287]. Можно также индуцировать аутоиммунные процессы адоптивным переносом клеток Th1 и Th17 со специфичностью к белкам миелина [288].

Таким образом, существуют различные пути активации аутореактивных клеток кишечными микроорганизмами. Хотя до конца не установлено, что запускает аутоиммунный процесс при РС и где это происходит, приведенные данные демонстрируют потенциальную возможность того, что начальные этапы запуска РС могут происходить именно в кишечнике. Кишечник — это уникальный компартмент организма, в котором сосредоточено до 80 % всей иммунной системы организма и присутствует большое количество клеток Th1 и Th17, осуществляющих надзор за патогенами [289]. Кроме того, кишечник, особенно его дистальный участок, густо заселен микроорганизмами и содержит большое количество молекул с иммуногенными (бактериальные пептиды-миметики белков миелина) и адьювантными (компоненты клеточных стенок бактерий — ЛПС и пептидогликаны) свойствами [290] — необходимых факторов активации и сенсibilизации клеток Th17. Адьювантными свойствами обладают также бактериальные липиды, например, липиды *Methanobrevibacter* [291].

Действительно, в слизистой оболочке кишечника присутствует огромное количество Т-клеток, потенциально способных реагировать на кишечную микробиоту [292, 293]. То есть в кишечнике высока вероятность образования активированных клеток Th1 и Th17, специфичных к бактериальным антигенам, которые, мигрировав в ЦНС, путем перекрестной реактивности могут «атаковать» аутоантигены, вызывая аутоиммунное повреждение [256, 268–270, 294]. Один из путей, с помощью которого кишечная микробиота может вызывать системный иммунный ответ, — модулирование проницаемости эпителия кишечника [295]. Известно, что при многих неврологических заболеваниях целостность кишечного барьера нарушается. Это позволяет компонентам бактерий и продуктам их метаболизма попадать под эпителиальный пласт и в кровоток и осуществлять иммуномодуляцию [92, 296].

Дисбиоз кишечной микробиоты как фактор индукции воспаления в кишечнике и повышения его проницаемости

Желудочно-кишечный тракт образует самую большую границу между внутренней средой организма и кишечной микробиотой, люминальными антигенами и провоспалительными факторами [297], и для сохранения иммунологической толерантности к микробной нагрузке, превышающей 10^{12} клеток/мл [298], в процессе эволюции выработались сложные механизмы, с помощью которых хозяин формирует микробиоту кишечника и контролирует

взаимодействие с ней, ограничивая проникновение бактерий в слизистую оболочку кишечника [299, 300]. Поверхность просвета кишечника покрыта слоем эпителиальных клеток, который состоит из абсорбирующих энтероцитов, секреторных энтероэндокринных клеток, образующих слизь бокаловидных клеток, продуцирующих антимикробные пептиды клеток Панета, а также из компартмента стволовых клеток, который обеспечивает обновление всех клеточных линий.

Эпителиальные клетки образуют часть кишечного барьера, так называемый физический барьер. Кишечный эпителий защищен продуцируемым бокаловидными клетками слоем слизи, состоящим из гликопротеинов, муцинов, липидов, солей и белков, таких как факторы роста и иммуноглобулины [301]. Слой слизи ограничивает контакт кишечных бактерий с эпителиальными клетками [302]. Отсутствие в слое слизи муцина — высокогликозилированного полимерного белка, продуцируемого бокаловидными клетками, повышает уязвимость к воспалению кишечника. Некоторые бактерии, такие как *Akkermansia muciniphila*, *Bifidobacterium* spp., *Ruminococcus* spp. и *Dorea* spp., могут уменьшать количество муцинов. Как известно, количество этих бактерий увеличивается у пациентов с РС, и они вызывают или усугубляют воспаление [37].

Секреторные IgA, продуцируемые кишечными В-клетками, предотвращают адгезию микробов и микробных компонентов к эпителию кишечника [303]. Слой слизи, IgA и антимикробные пептиды составляют химический барьер. В исследовании [57] сообщается о дисбалансе между секреторными и системными реакциями антимикробных антител у пациентов с РС. Реакции антимикробных секреторных IgA нарушаются, тогда как системные реакции IgG, направленные против аутологичной микробиоты, усиливаются при РС по сравнению со здоровыми людьми, причем низкая доля бактерий, покрытых IgA, в составе кишечной микробиоты связана с тяжестью заболевания [57].

Сама кишечная микробиота, населяющая наружный слой слизи, также является составной частью кишечного барьера, поддерживая функции эпителиальных клеток [201], осуществляя колонизационную резистентность, предотвращая заселение в кишечнике патогенов, причем при этом не происходит активации провоспалительного иммунного ответа [304].

Под кишечным эпителием располагается собственная пластинка (*lamina propria*), в которой находятся различные популяции иммунных клеток (нейтрофилы, макрофаги, дендритные клетки, врожденные лимфоидные клетки, В- и Т-клетки и т. д.), участвующие в иммунных реакциях, происходящих в кишечнике, и обра-

зующие иммунный барьер. Эпителиальные клетки кишечника также участвуют в поддержании иммунного гомеостаза через экспрессию рецепторов PRRs (pattern recognition receptors) и регуляцию функций антигенпредставляющих клеток и лимфоцитов [201, 305]. PRRs включают Toll-подобные рецепторы, NOD-подобные рецепторы, лектиновые рецепторы С-типа, а также некоторые рецепторы, связанные с G-белками [306].

В поддержании целостности эпителиального барьера большую роль играют несколько трансмембранных и цитозольных белков, включая окклюдин, клаудины, *zonula occludens* (ZO), трицеллулин, цингулин и молекулы адгезии семейства JAMs (Junctional adhesion molecules), которые взаимодействуют друг с другом, а также с цитоскелетом и образуют сложную архитектуру плотных контактов [307]. Большинство этих белков, за исключением цингулина и ZO, — интегральные мембранные белки, которые проникают в межклеточное пространство. Белки плотных контактов контролируют параклеточную проницаемость эпителиальных клеток желудочно-кишечного тракта [308, 309].

Как уже упоминалось, микробиота способствует поддержанию целостности кишечного барьера [310]. Например, продуцируемый микробиотой бутират индуцирует сборку белков плотных контактов посредством АМРК-зависимого пути [311]. Специфический белок наружной мембраны *A. muciniphila* — Amuc100 может улучшать целостность кишечного барьера, введение животным этого белка частично повторяет позитивные эффекты, проявляемые *A. muciniphila* [312, 313]. Однако в условиях существенного возрастания численности этих бактерий, что, например, происходит при РС, они способствуют повреждению целостности кишечного барьера. Род *Turicibacter* (p_*Bacillota*, c_*Erysipelotrichia*) был идентифицирован как потенциальный таксон, связанный с воспалением кишечника [314], а также как возможный маркер прогрессирующей формы РС [16]. Известно, что род *Actinomyces* (p_*Actinomycetota*, c_*Actinomycetia*) может усугублять воспалительные поражения, способствуя поддержанию в кишечнике воспалительной среды и модулируя иммунные реакции [315].

В такой провоспалительной среде могут обитать только приспособленные кишечные микроорганизмы, к числу которых относятся представители семейства *Enterobacteriaceae* [316]. Эти микроорганизмы способны использовать оксид азота в качестве терминального акцептора анаэробного дыхания [317], не исключено, что поэтому в воспалительной среде обычно наблюдается увеличение количества *E. coli* [318]. Продуцируемый этими бактериями

ЛПС активирует избыточную продукцию фактора некроза опухоли (TNF) и последующую TNFR1-индуцированную передачу сигналов NF-κB, что может приводить к чрезмерному апоптозу IECs, инициирует дисфункцию кишечного барьера и может вызвать гиперреактивное воспаление [319]. В свою очередь, погибшие клетки желудочно-кишечного тракта отделяются от поверхности просвета кишечника и могут обеспечивать дополнительные питательные вещества, такие как этаноламин, для поддержания роста *E. coli* [320, 321].

Сильное воспаление способны также вызывать некоторые представители *Bacteroidota*, например, *Porphyromonas gingivalis* [322]. Эти бактерии содержат группу сериновых липидов, которые способны вызывать ЭАЭ у мышей [242].

В условиях воспаления в кишечнике повреждается щеточная кайма, теряются ворсинчатые структуры, утолщается слизистая оболочка вследствие инфильтрации воспалительными иммунными клетками, уменьшается численность бокаловидных клеток, отмечается гибель энтероцитов [316]. Известно, что некоторые бактерии способны напрямую способствовать дегенерации слизистой оболочки кишечного барьера, что приводит к переносу воспалительных агентов из кишечника в кровоток. Например, такой способностью обладают *Ruminococcus gnavus* [323], численность которых увеличивается при РС.

При развитии в кишечнике воспаления теряется толерантность иммунной системы к кишечной микробиоте и вырабатываются антитела на кишечные бактерии. В частности, о потере толерантности к микробиоте может свидетельствовать повышение уровней IgM [57, 58]. Антимикробные антитела, как уже говорилось, могут реагировать на кишечные аутоантигены [57–60]. Видимо, отражением этого события являются антитела к компонентам желудочно-кишечного тракта, выявляемые у пациентов с РС [61].

Обнаружена связь между высоким уровнем выработки фекальных IgM и частотой возникновения спонтанного ЭАЭ у трансгенных мышей 3A6/DR2a по сравнению с мышами без ЭАЭ, причем уровни IgM повышались за 1–2 недели до начала клинической фазы спонтанного ЭАЭ [296]. Кроме того, у этих мышей были повышены уровни эндотоксина в крови, что свидетельствует о нарушении целостности кишечного барьера. У этих мышей также отмечалась повышенная экспрессия гена комплемента C3 в селезенке, которая отрицательно коррелировала с экспрессией генов убиквитинлигазы E3 Cbl-b, Itch и Grail [296]. Длительная персистенция воспалительных медиаторов, таких как IFN-γ

и TNF- α способствует повреждению кишечного барьера и нарушениям функций желудочно-кишечного тракта [324].

Так, у пациентов с РС наблюдается ослабление нервно-мышечной проводимости и перистальтики кишечника [62–71]. Нарушение моторики желудочно-кишечного тракта отмечается также у мышей с ЭАЭ [73, 74]. Описана высокая коморбидность рассеянного склероза с воспалительными заболеваниями кишечника и синдромом раздраженной кишки [75–80, 325].

Одна из причин нарушения моторики кишечника, способствующая в долгосрочной перспективе развитию гастропареза, — снижение в кишечнике абсорбции кальция, регулируемой витамином D, дефицит которого — фактор риска развития РС [326, 327].

В результате замедления работы кишечника увеличивается всасывание в кишечнике, в том числе таких бактериальных токсинов, как ЛПС. Это приводит к повышенной проницаемости кишечника, транслокации бактерий и продуктов их жизнедеятельности в кровотока [82, 328].

При дисбиозе кишечной микробиоты отмечается дисфункция кишечного барьера: истончается слой слизи, снижается секреция иммуноглобулина А, нарушается целостность плотных контактов и функции интраэпителиальных лимфоцитов [309, 329].

В ряде работ показано, что у пациентов с РС и животных с ЭАЭ, действительно, нарушается целостность кишечного барьера [83–86, 92]. Например, в моче пациентов с РС повышалось соотношение лактулоза/маннитол — маркеров повышенной проницаемости кишечного барьера [87, 88], а в крови увеличивался уровень окклюдина — белка плотных контактов [89] или зонулина — белка, регулирующего белки плотных контактов [83, 90]. Характерно, что отмечалась корреляция между выявляемым уровнем маркеров повышенной проницаемости и активностью РС [91], а у животных с индуцированным ЭАЭ увеличение проницаемости кишечника предшествовало появлению симптомов [92–94]. Примечательно, что у мышей и крыс при использовании пробиотиков (*E. coli* Nissle, *Enterococcus faecium* L-3) на фоне ЭАЭ повреждение кишечного барьера уменьшалось с ослаблением тяжести заболевания.

Причины и механизмы дисфункции кишечного барьера при РС полностью не выяснены, как и то, является иммунная дисрегуляция причиной или следствием нарушения барьерной функции кишечника [91].

В исследованиях на модели ЭАЭ наблюдаются изменения в структуре слизистой оболочки кишечника и в экспрессии зонулина и белков плотных контактов, и это связано с аберрантным

местным и системным иммунным ответом, причем степень кишечной проницаемости коррелирует с тяжестью ЭАЭ [92, 93]. В другом исследовании показано, что развитию заболевания как при активно индуцированном ЭАЭ, так и при адоптивном переносе энцефалитогенных Т-клеток способствует нарушение плотных контактов (ТЈ), причем это предшествует появлению симптомов заболевания. Изменения в кишечном барьере были связаны с преобладанием провоспалительных популяций клеток Th1/Th17 над T_{reg} в слизистой оболочке [92]. Синергичным с провоспалительными цитокинами повреждающим действием на ТЈ обладает зонулин, использующийся в качестве периферического маркера повышенной проницаемости кишечного барьера [83, 90]. Уровни сывороточного зонулина были повышены в фазе обострения, тогда как в стадии ремиссии они были сопоставимы с уровнями у здоровых лиц [83].

Повышенную кишечную проницаемость при РС также связывают с увеличением количества периферических CD45RO⁺ В-клеток, предполагая, что существует генетическая предрасположенность к нарушению проницаемости кишечного барьера [82]. Именно В-клетки играют ключевую роль в мукозальном иммунитете. В кишечнике большинство В-клеток дифференцируется в плазматические клетки, продуцирующие IgA. Отсутствие IgA или нарушение селекции IgA в герминальных центрах приводит к массивной активации иммунной системы организма и влияет на состав кишечной микробиоты [330, 331]. Мыши с дефицитом В-клеток имеют более высокие концентрации ЛПС по сравнению с мышами дикого типа в сочетании с меньшей представленностью семейства *Clostridiaceae* и возрастанием численности родов *Paracoccus* и *Lactococcus* [332]. IgA-продуцирующие плазматические клетки из кишечника способны проникать в ЦНС, как показано при индукции ЭАЭ, причем эти клетки подавляют воспаление путем, опосредованным IL-10 [333].

Как уже отмечалось, кишечник содержит огромное количество иммунных клеток, продуцирующих про- и противовоспалительные цитокины, на которые может влиять микробиота кишечника. В гомеостатических условиях кишечная микробиота обеспечивает баланс различных популяций иммунных клеток, способствует здоровому состоянию хозяина. Модификации микробиоты, которые нарушают этот гомеостаз, могут привести к негативным последствиям. Многочисленные исследования микробиома пациентов с РС в целом демонстрируют, что у них наблюдается истощение бактерий со способностью индуцировать иммунорегуляторные клетки и обогащение бактерий (патобионтов),

способных вызывать провоспалительные реакции [3]. В таких условиях иммунная система не способна устранять антигены, вызывающие аномальный ответ, то есть при РС нарушается регуляция ответа $CD4^+$ Т-клеток на антигены микробиоты [201], что при длительно сохраняющемся дисбиозе может приводить к хроническому заболеванию с обострениями и ремиссиями. Увеличение численности бактерий с провоспалительными свойствами связано с вялотекущим воспалением сначала локальным (в кишечнике), а затем и системным.

Таким образом, в данной части обзора представлены имеющиеся данные о триггерной роли кишечной микробиоты при РС, а именно те этапы патогенеза, которые запускаются микробиотой в кишечнике. Дальнейшие этапы, в частности роль кишечной микробиоты в системном воспалении, в регуляции ГЭБ и патологических процессов в ЦНС при РС будут рассмотрены в следующей части.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Работа выполнена по Государственному заданию ФГБНУ «ИЭМ» в рамках темы FGWG-2022-0008.

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

Additional information

Funding source. The work was carried out according to the State assignment of the Institute of Experimental Medicine within the framework of the topic FGWG-2022-0008.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Список литературы

- De Luca F., Shoenfeld Y. The microbiome in autoimmune diseases // *Clin Exp Immunol*. 2019. Vol. 195, N 1. P. 74–85. doi: 10.1111/cei.13158
- Berer K., Mues M., Koutrolos M. et al. Commensal microbiota and myelin autoantigen cooperate to trigger autoimmune demyelination // *Nature*. 2011. Vol. 479, N 7374. P. 538–541. doi: 10.1038/nature10554
- 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. EDN: BZXZDJ doi: 10.17816/MAJ108241
- Абдурасулова И.Н., Клименко В.М. Гетерогенность механизмов повреждения нервных клеток при демиелинизирующих аутоиммунных заболеваниях ЦНС // *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2010. Т. 96, № 1. С. 50–68. EDN: OJGJUV
- Dendrou C.A., Lars F., Friese M.A. Immunopathology of multiple sclerosis // *Nat Rev Immunol*. 2015. Vol. 15, N 9. P. 545–558. doi: 10.1038/nri3871
- Bornstein M.B., Appel S.H. Tissue culture studies of demyelination // *Ann NY Acad Sci*. 1965. Vol. 122. P. 280–286. doi: 10.1111/j.1749-6632.1965.tb20212.x
- Lucchinetti C., Brück W., Parisi J., et al. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination // *Ann Neurol*. 2000. Vol. 47, N 6. P. 707–717. doi: 10.1002/1531-8249(200006)47:6<707::aid-ana3>3.0.co;2-q
- Linington C., Bradl M., Lassmann H., et al. Augmentation of demyelination in rat acute allergic encephalomyelitis by circulating mouse monoclonal antibodies directed against a myelin / oligodendrocytes glycoprotein // *Am J Pathol*. 1988. Vol. 130, N 3. P. 443–454.
- Litzenburger T., Fässler R., Bauer J., et al. B lymphocytes producing demyelinating autoantibodies: development and function in gene-targeted transgenic mice // *J Exp Med*. 1998. Vol. 188, N 1. P. 169–180. doi: 10.1084/jem.188.1.169
- Marroden M., Alessandro L., Farez M.F., Correale J. The role of infections in multiple sclerosis // *Mult Scler*. 2019. Vol. 25, N 7. P. 891–901. doi: 10.1177/1352458518823940
- Sintzel M.B., Rametta M., Reder A.T. Vitamin D and multiple sclerosis: A comprehensive review // *Neurol Ther*. 2018. Vol. 7, N 1. P. 59–85. doi: 10.1007/s40120-017-0086-4
- Artemiadis A.K., Anagnostouli M.C., Alexopoulos E.C. Stress as a risk factor for multiple sclerosis onset or relaps: a systematic review // *Neuroepidemiology*. 2011. Vol. 36, N 2. P. 109–120. doi: 10.1159/000323953
- Stoiloudis P., Kesidou E., Bakirtzis C., et al. The role of diet and interventions on multiple sclerosis: a review // *Nutrients*. 2022. Vol. 14, N 6. P. 1150. doi: 10.3390/nu14061150
- Mirza A., Mao-Draayer Y. The gut microbiome and microbial translocation in multiple sclerosis // *Clin Immunol*. 2017. Vol. 183. P. 213–224. doi: 10.1016/j.clim.2017.03.001
- Petersen C., Round J.L. Defining dysbiosis and its influence on host immunity and disease // *Cell Microbiol*. 2014. Vol. 16, N 7. P. 1024–1033. doi: 10.1111/cmi.12308
- Gandy K.A.O., 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, N 1. P. 6923. doi: 10.1038/s41598-019-43356-7
- 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. EDN: ACUJDK doi: 10.17816/MAJ115019
- Martin C.R., Osadchiy V., Kalani A., Mayer E.A. The brain-gut-microbiome axis // *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2018. Vol. 6, N 2. P. 133–148. doi: 10.1016/j.jcmgh.2018.04.003
- Mikulková Z., Praksová P., Stourac P., et al. Imbalance in T-cell and cytokine profiles in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis // *J Neurol Sci*. 2011. Vol. 300, N 1–2. P. 135–141. doi: 10.1016/j.jns.2010.08.053
- Moser A.M., Spindelboeck W., Strohmaier H., et al. Mucosal biopsy shows immunologic changes of the colon in patients with

- early MS // *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2017. Vol. 4, N 4. P. e362. doi: 10.1212/NXI.0000000000000362
21. Stanisavljević S., Lukić J., Soković S., et al. Correlation of gut microbiota composition with resistance to experimental autoimmune encephalomyelitis in rats // *Front Microbiol.* 2016. Vol. 7. P. 2005. doi: 10.3389/fmicb.2016.02005
 22. Stanisavljević S., Dinić M., Jevtić B., et al. Gut microbiota confers resistance of Albino Oxford rats to the induction of experimental autoimmune encephalomyelitis // *Front Immunol.* 2018. Vol. 9. P. 942. doi: 10.3389/fimmu.2018.00942
 23. 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, N 7. P. e1700492. doi: 10.1126/sciadv.1700492
 24. Абдурасулова И.Н., Тарасова Е.А., Мацулевич А.В. и др. Изменение качественного и количественного состава кишечной микробиоты у крыс в течение экспериментального аллергического энцефаломиелита // *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова.* 2015. Т. 101, № 11. С. 1235–1249. EDN: UWPLYH
 25. Lee Y.K., Menezes J.S., Umesaki Y., Mazmanian S.K. Proinflammatory T-cell responses to gut microbiota promote experimental autoimmune encephalomyelitis // *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011. Vol. 108, N Suppl 1. P. 4615–4622. doi: 10.1073/pnas.1000082107
 26. López P., Gueimonde M., Margolles A., Suárez A. Distinct *Bifidobacterium* strains drive different immune responses *in vitro* // *Int J Food Microbiol.* 2010. Vol. 138, N 1–2. P. 157–165. doi: 10.1016/j.jfoodmicro.2009.12.023
 27. 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, N 50. P. E8141–E81150. doi: 10.1073/pnas.1617460113
 28. 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. EDN: EAEJXJ
 29. Alexander M., Ang Q.Y., Nayak R.R., et al. Human gut bacterial metabolism drives Th17 activation and colitis // *Cell Host Microbe.* 2022. Vol. 30, N 1. P. 17–30. doi: 10.1016/j.chom.2021.11.001
 30. Bacher P., Hohnstein T., Beerbaum E., et al. Human fnti-fungal Th17 immunity and pathology rely on cross-reactivity against *Candida albicans* // *Cell.* 2019. Vol. 176, N 6. P. 1340–1355.e15. doi: 10.1016/j.cell.2019.01.041
 31. Bartsch P., Kilian C., Hellmig M., et al. Th17 cell plasticity towards a T-bet-dependent Th1 phenotype is required for bacterial control in *Staphylococcus aureus* infection // *PLoS Pathog.* 2022. Vol. 18, N 4. P. e1010430. doi: 10.1371/journal.ppat.1010430
 32. 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 cluster // *PLoS One.* 2015. Vol. 10, N 9. P. e0137429. doi: 10.1371/journal.pone.0137429
 33. 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, N 1. P. 221. doi: 10.1186/s40168-018-0603-4
 34. 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
 35. 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, N 40. P. 10713–10718. doi: 10.1073/pnas.1711235114
 36. Ochoa-Repáraz J., Mielcarz D.W., Ditrio L.E., et al. Central nervous system demyelinating disease protection by the human commensal *Bacteroides fragilis* dependson polysaccharide A expression // *J Immunol.* 2010. Vol. 185, N 7. P. 4101–4108. doi: 10.4049/jimmunol.1001443
 37. Tremlett H., Fadrosch D., Faruqi A.A., et al. Gut microbiome in early pediatric multiple sclerosis: a case-control study // *Eur J Neurol.* 2016. Vol. 23, N 8. P. 1308–1321. doi: 10.1111/ene.13026
 38. 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
 39. Mangalam A., Shahi S.K., Luckey D., et al. Human gut-derived commensal bacteria suppress CNS inflammatory and demyelinating disease // *Cell Rep.* 2017. Vol. 20, N 6. P. 1269–1277. doi: 10.1016/j.celrep.2017.07.031
 40. 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. С. 504–522. EDN: GYNNNL doi: 10.15789/2220-7619-2019-3-4-504-522
 41. 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
 42. 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, N 2. P. e9009. doi: 10.1371/journal.pone.0009009
 43. Kadowaki A., Saga R., Lin Y., et al. Gut microbiota-dependent CCR9⁺ CD4⁺ T cells are altered in secondary progressive multiple sclerosis // *Brain.* 2019. Vol. 142, N 4. P. 916–931. doi: 10.1093/brain/awz012
 44. Hemmer B., Fleckenstein B.T., Vergelli M., et al. Identification of high potency microbial and self ligands for a human autoreactive class II-restricted T cell clone // *J Exp Med.* 1997. Vol. 185, N 9. P. 1651–1660. doi: 10.1084/jem.185.9.1651
 45. Westall F.C. Molecular mimicry revisited: gut bacteria and multiple sclerosis // *J Clin Microbiol.* 2006. Vol. 44, N 6. P. 2099–2104. doi: 10.1128/JCM.02532-05
 46. Zeng Q., Gong J., Liu X., et al. Gut dysbiosis and lack of short chain fatty acids in a Chinese cohort of patients with multiple sclerosis // *Neurochem Int.* 2019. Vol. 129. P. 104468. doi: 10.1016/j.neuint.2019.104468
 47. Hughes L.E., Smith P.A., 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, N 1–2. P. 105–115. doi: 10.1016/s0165-5728(03)00274-1
 48. 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, N 6. P. 763–769. doi: 10.1016/j.mehy.2012.02.026

49. Yadav S.K., Ito N., Mindur J.E., et al. Fecal Lcn-2 level is a sensitive biological indicator for gut dysbiosis and intestinal inflammation in multiple sclerosis // *Front Immunol.* 2022. Vol. 13. P. 1015372. doi: 10.3389/fimmu.2022.1015372
50. Szabó T.G., Palotai R., Antal P., et al. Critical role of glycosylation in determining the length and structure of T cell epitopes // *Immunol Res.* 2009. Vol. 5. P. 4. doi: 10.1186/1745-7580-5-4
51. Grogan J.L., Kramer A., Nogai A., et al. Cross-reactivity of myelin basic protein-specific T cells with multiple microbial peptides: Experimental autoimmune encephalomyelitis induction in TCR transgenic mice // *J Immunol.* 1999. Vol. 163, N 7. P. 3764–3770.
52. Planas R., Santos R., Tomas-Ojer P., et al. GDP-L-fucose synthase is a CD4⁺ T cell-specific autoantigen in DRB3*02:02 patients with multiple sclerosis // *Sci Transl Med.* 2018. Vol. 10, N 462. P. eaat4301. doi: 10.1126/scitranslmed.aat4301
53. Goodyear C.S., Silverman G.J. B cell superantigens: a microbe's answer to innate-like B cells and natural antibodies // *Springer Semin Immunopathol.* 2005. Vol. 26, N 4. P. 463–484. doi: 10.1007/s00281-004-0190-2
54. Stinissen P., Vandevyver C., Raus J., Zhang J. Superantigen reactivity of $\gamma\delta$ T cell clones isolated from patients with multiple sclerosis and controls // *Cell Immunol.* 1995. Vol. 166, N 2. P. 227–235. doi: 10.1006/cimm.1995.9975
55. Deacy A.M., Gan S.K., Derrick J.P. Superantigen recognition and interactions: Functions, mechanisms and applications // *Front Immunol.* 2021. Vol. 12. P. 731845. doi: 10.3389/fimmu.2021.731845
56. Saha D., Cepeda J., Hayden D., Ciment A. Empyema presenting as low extremity weakness // *Chest.* 2014. Vol. 145, N 3 Suppl. P. 118A. doi: 10.1378/chest.1836709
57. Sterlin D., Larsen M., Fadlallah J., et al. Perturbed microbiota / immune homeostasis in multiple sclerosis // *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2021. Vol. 8, N 4. P. e997. doi: 10.1212/NXI.0000000000000997
58. Hughes L.E., Bonell S., Natt R.S., et al. Antibody responses to *Acinetobacter* spp. and *Pseudomonas aeruginosa* in multiple sclerosis: Prospects for diagnosis using the myelin-*Acinetobacter*-neurofilament antibody index // *Clin Diagn Lab Immunol.* 2001. Vol. 8, N 6. P. 1181–1188. doi: 10.1128/CDLI.8.6.1181–1188.2001
59. Rollenske T., Szijarto V., Lukasiewicz J., et al. Cross-specificity of protective human antibodies against *Klebsiella pneumoniae* LPS O-antigen // *Nat Immunol.* 2018. Vol. 19, N 6. P. 617–624. doi: 10.1038/s41590-018-0106-2
60. Sterlin D., Fadlallah J., Adams O., et al. Human IgA binds a diverse array of commensal bacteria // *J Exp Med.* 2020. Vol. 217, N 3. P. e20181635. doi: 10.1084/jem.20181635
61. Banati M., Csecsei P., Koszegi E., et al. Antibody response against gastrointestinal antigens in demyelinating diseases of the central nervous system // *Eur J Neurol.* 2013. Vol. 20, N 11. P. 1492–1495. doi: 10.1111/ene.12072
62. Nordenbo A.M., Andersen J.R., Andersen J.T. Disturbances of ano-rectal function in multiple sclerosis // *J Neurol.* 1996. Vol. 243, N 6. P. 445–451. doi: 10.1007/BF00900497
63. Wiesel P.H., Norton C., Roy A.J., et al. Gut focused behavioural treatment for constipation and faecal incontinence in MS // *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2000. Vol. 69, N 2. P. 240–243. doi: 10.1136/jnnp.69.2.240
64. Levinthal D.J., Rahman A., Nusrat S., et al. Adding to the burden: gastrointestinal symptoms and syndromes in multiple sclerosis // *Mult Scler Int.* 2013. Vol. 2013. P. 319201. doi: 10.1155/2013/319201
65. Preziosi G., Raptis D.A., Raeburn A., et al. Gut dysfunction in patients with multiple sclerosis and the role of spinal cord involvement in the disease // *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2013. Vol. 25, N 9. P. 1044–1050. doi: 10.1097/MEG.0b013e328361eaf8
66. Waldron D.J., Horgan P.G., Patel F.R., et al. Multiple sclerosis: assessment of colonic and anorectal function in the presence of faecal incontinence // *Dis Colon Rectum.* 2014. Vol. 57, N 4. P. 514–521. doi: 10.1097/DCR.0000000000000048
67. 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. EDN: UNEYGH
68. Абдурасулова И.Н., Тарасова Е.А., Никифорова И.Г. и др. Особенности состава микробиоты кишечника у пациентов с рассеянным склерозом, получающих препараты, изменяющие течение рассеянного склероза // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2018. Т. 118, № 8–2. С. 62–69. EDN: YBMCZD doi: 10.17116/jnevro201811808262
69. Тарасова Е.А., Людыно В.И., Мацулевич А.В. и др. Особенности состава микробиоты кишечника у пациентов с рассеянным склерозом, получающих пероральные препараты, изменяющие течение рассеянного склероза // *Медицинский академический журнал.* 2021. Т. 21, № 4. С. 47–56. EDN: UFKJVO doi: 10.17816/MAJ88595
70. Khanna L., Zeydan B., Kantarci O.H., Camilleri M. Gastrointestinal motility disorders in patients with multiple sclerosis: A single-center study // *Neurogastroenterol Motil.* 2022. Vol. 34, N 8. P. e14326. doi: 10.1111/nmo.14326
71. Ascanelli S., Bombardini C., Chimisso L., et al. Trans-anal irrigation in patients with multiple sclerosis: Efficacy in treating disease-related bowel dysfunctions and impact on the gut microbiota: A monocentric prospective study // *Mult Scler J Exp Transl Clin.* 2022. Vol. 8, N 3. P. 20552173221109771. doi: 10.1177/20552173221109771
72. Quesada-Simó A., Garrido-Marín A., Nos P., Gil-Perotín S. Impact of Anti-CD20 therapies on the immune homeostasis of gastrointestinal mucosa and their relationship with *de novo* intestinal bowel disease in multiple sclerosis: a review // *Front Pharmacol.* 2023. Vol. 14. P. 1186016. doi: 10.3389/fphar.2023.1186016
73. Spear E.T., Holt E.A., Joyce E.J., et al. Altered gastrointestinal motility involving autoantibodies in the experimental autoimmune encephalomyelitis model of multiple sclerosis // *Neurogastroenterol Motil.* 2018. Vol. 30, N 9. P. e13349. doi: 10.1111/nmo.13349
74. Wunsch M., Jabari S., Vossen B., et al. The enteric nervous system is a potential autoimmune target in multiple sclerosis // *Acta Neuropathol.* 2017. Vol. 134, N 2. P. 281–295. doi: 10.1007/s00401-017-1742-6
75. Kosmidou M., Katsanos A.H., Katsanos K.H., et al. Multiple sclerosis and inflammatory bowel diseases: A systematic review and meta-analysis // *J Neurol.* 2017. Vol. 264, N 2. P. 254–259. doi: 10.1007/s00415-016-8340-8
76. Rang E.H., Brooke B.N., Hermon-Taylor J. Association of ulcerative colitis with multiple sclerosis // *Lancet.* 1982. Vol. 2, N 8297. P. 555. doi: 10.1016/s0140-6736(82)90629-8
77. Sadovnick A.D., Paty D.W., Yannakoulis G. Concurrence of multiple sclerosis and inflammatory bowel disease // *N Engl J Med.* 1989. Vol. 321, N 11. P. 762–763.

78. Kimura K., Hunter S.F., Thollander M.S., et al. Concurrence of inflammatory bowel disease and multiple sclerosis // *Mayo Clin Proc.* 2000. Vol. 75, N 8. P. 802–806. doi: 10.4065/75.8.802
79. Gupta G., Gelfand J.M., Lewis J.D. Increased risk for demyelinating diseases in patients with inflammatory bowel disease // *Gastroenterology.* 2005. Vol. 129, N 3. P. 819–826. doi: 10.1053/j.gastro.2005.06.022
80. Pokorny C.S., Beran R.G., Pokorny M.J. Association between ulcerative colitis and multiple sclerosis // *Intern Med. J.* 2007. Vol. 37, N 10. P. 721–724. doi: 10.1111/j.1445-5994.2007.01452.x
81. Marrie R.A., Yu B.N., Leung S., et al. The utility of administrative data for surveillance of comorbidity in multiple sclerosis: a validation study // *Neuroepidemiology.* 2013. Vol. 40, N 2. P. 85–92. doi: 10.1159/000343188
82. Yacyshyn B., Meddings J., Sadowski D., Bowen-Yacyshyn M.B. Multiple sclerosis patients have peripheral blood CD45RO⁺ B cells and increased intestinal permeability // *Dig Dis Sci.* 1996. Vol. 41, N 12. P. 2493–2498. doi: 10.1007/BF02100148
83. Fasano A. Zonulin and its regulation of intestinal barrier function: the biological door to inflammation, autoimmunity, and cancer // *Physiol Rev.* 2011. Vol. 91, N 1. P. 151–175. doi: 10.1152/physrev.00003.2008
84. Teixeira B., Bittencourt V.C.B., Ferreira T.B., et al. Low sensitivity to glucocorticoid inhibition of *in vitro* Th17-related cytokine production in multiple sclerosis patients is related to elevated plasma lipopolysaccharide levels // *Clin Immunol.* 2013. Vol. 148, N 2. P. 209–218. doi: 10.1016/j.clim.2013.05.012
85. Buscarinu M.C., Cerasoli B., Annibaldi V., et al. Altered intestinal permeability in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: A pilot study // *Mult Scler.* 2017. Vol. 23, N 3. P. 442–446. doi: 10.1177/1352458516652498
86. Pellizoni F.P., Leite A.Z., Rodrigues N.C., 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, N 9. P. 4621. doi: 10.3390/ijerph18094621
87. Sjöström B., Bredberg A., Mandl T., et al. Increased intestinal permeability in primary Sjögren's syndrome and multiple sclerosis // *J Transl Autoimmun.* 2021. Vol. 4. P. 100082. doi: 10.1016/j.jtauto.2021.100082
88. Buscarinu M.C., Romano S., Mechelli R. Intestinal permeability in relapsing-remitting multiple sclerosis // *Neurotherapeutics.* 2018. Vol. 15, N 1. P. 68–74. doi: 10.1007/s13311-017-0582-3
89. Olsson A., Gustavsen S., Langkilde A.R., et al. Circulating levels of tight junction proteins in multiple sclerosis: Association with inflammation and disease activity before and after disease modifying therapy // *Mult Scler Relat Disord.* 2021. Vol. 54. P. 103136. doi: 10.1016/j.msard.2021.103136
90. Rahman M.T., Ghosh C., Hossain M., et al. IFN- γ , IL-17A, or zonulin rapidly increase the permeability of the blood-brain and small intestinal epithelial barriers: relevance for neuroinflammatory diseases // *Biochem Biophys Res Commun.* 2018. Vol. 507, N 1–2. P. 274–279. doi: 10.1016/j.bbrc.2018.11.021
91. Camara-Lemarroy C.R., Silva C., Greenfield J., et al. Biomarkers of intestinal barrier function in multiple sclerosis are associated with disease activity // *Mult Scler.* 2020. Vol. 26, N 11. P. 1340–1350. doi: 10.1177/1352458519863133
92. Nouri M., Bredberg A., Weström B., Lavasani S. Intestinal barrier dysfunction develops at the onset of experimental autoimmune encephalomyelitis, and can be induced by adoptive transfer of autoreactive T cells // *PLoS One.* 2014. Vol. 9, N 9. P. e106335. doi: 10.1371/journal.pone.0106335
93. Secher T., Kassem S., Benamar M., et al. Oral Administration of the probiotic strain *Escherichia coli* Nissle 1917 reduces susceptibility to neuroinflammation and repairs experimental autoimmune encephalomyelitis-induced intestinal barrier dysfunction // *Front Immunol.* 2017. Vol. 8. P. 1096. doi: 10.3389/fimmu.2017.01096
94. Abdurasulova I.N., Matsulevich A.V., Kirik O.V., et al. The protective effect of *Enterococcus faecium* L-3 in experimental allergic encephalomyelitis in rats is dose-dependent // *Nutrafoods.* 2019. Vol. 1. P. 1–11. doi: 10.17470/NF-019-0001
95. Sonoda N., Furuse M., Sasaki H. *Clostridium perfringens* enterotoxin fragment removes specific claudins from tight junction strands: Evidence for direct involvement of claudins in tight junction barrier // *J Cell Biol.* 1999. Vol. 147, N 1. P. 195–204. doi: 10.1083/jcb.147.1.195
96. Madi A., Svinareff P., Orange N., et al. *Pseudomonas fluorescens* alters epithelial permeability and translocates across Caco-2/TC7 intestinal cells // *Gut Pathog.* 2010. Vol. 2, N 1. P. 16. doi: 10.1186/1757-4749-2-16
97. Wu S., Lim K.C., Huang J., et al. *Bacteroides fragilis* enterotoxin cleaves the zonula adherens protein, E-cadherin // *Proc Natl Acad Sci USA.* 1998. Vol. 95, N 25. P. 14979–14984. doi: 10.1073/pnas.95.25.14979
98. Bates J.M., Akerlund J., Mittge E., Guillemin K. Intestinal alkaline phosphatase detoxifies lipopolysaccharide and prevents inflammation in zebrafish in response to the gut microbiota // *Cell Host Microbe.* 2007. Vol. 2, N 6. P. 371–382. doi: 10.1016/j.chom.2007.10.010
99. Huang Z., Wang J., Xu X., et al. Antibody neutralization of microbiota-derived circulating peptidoglycan dampens inflammation and ameliorates autoimmunity // *Nat Microbiol.* 2019. Vol. 4, N 5. P. 766–773. doi: 10.1038/s41564-019-0381-1
100. Jiang W., Lederman M.M., Hunt P., et al. Plasma levels of bacterial DNA correlate with immune activation and the magnitude of immune restoration in persons with antiretroviral-treated HIV infection // *J Infect Dis.* 2009. Vol. 199, N 8. P. 1177–1185. doi: 10.1086/597476
101. Sandler N.G., Douek D.C. Microbial translocation in HIV infection: causes, consequences and treatment opportunities // *Nat Rev Microbiol.* 2012. Vol. 10, N 9. P. 655–666. doi: 10.1038/nrmicro2848
102. Садеков Т.Ш., Бойко А.Н., Омарова М.А. и др. Оценка структуры микробиома человека при рассеянном склерозе по концентрациям микробных маркеров в крови // *Клиническая лабораторная диагностика.* 2022. Т. 67, № 10. С. 600–606. EDN: TBRRGZ doi: 10.51620/0869-2084-2022-67-10-600-606
103. 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, N 1. P. 33–36. doi: 10.1001/archneur.62.1.33
104. Benito-Leon J., Pisa D., Alonso R., et al. Association between multiple sclerosis and *Candida* species: evidence from a case-control study // *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2010. Vol. 29, N 9. P. 1139–1145. doi: 10.1007/s10096-010-0979-y

105. Braniste V., Al-Asmakh M., Kowal C., et al. The gut microbiota influences blood-brain barrier permeability in mice // *Sci Transl Med*. 2014. Vol. 6, N 263. P. 263ra158. doi: 10.1126/scitranslmed.3009759
106. Leech S., Kirk J., Plumb J., McQuaid S. Persistent endothelial abnormalities and blood-brain barrier leak in primary and secondary progressive multiple sclerosis // *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2007. Vol. 33, N 1. P. 86–98. doi: 10.1111/j.1365-2990.2006.00781.x
107. Alvarez J.I., Cayrol R., Prat A. Disruption of central nervous system barriers in multiple sclerosis // *Biochim Biophys Acta*. 2011. Vol. 1812, N 2. P. 252–264. doi: 10.1016/j.bbdis.2010.06.017
108. Bartholomaeus I., Kawakami N., Odoardi F., et al. Effector T cell interactions with meningeal vascular structures in nascent autoimmune CNS lesions // *Nature*. 2009. Vol. 462, N 7269. P. 94–98. doi: 10.1038/nature08478
109. Hoyles L., Snelling T., Umlai U.-K., et al. Microbiome-host systems interactions: protective effects of propionate upon the blood-brain barrier // *Microbiome*. 2018. Vol. 6, N 1. P. 55. doi: 10.1186/s40168-018-0439-y
110. Melbye P., Olsson A., Hansen T.H., et al. Short-chain fatty acids and gut microbiota in multiple sclerosis // *Acta Neurol Scand*. 2019. Vol. 139, N 3. P. 208–219. doi: 10.1111/ane.13045
111. Li Z., Zhang F., Sun M., et al. The modulatory effects of gut microbes and metabolites on blood-brain barrier integrity and brain function in sepsis-associated encephalopathy // *Peer J*. 2023. Vol. 11. P. e15122. doi: 10.7717/peerj.15122
112. Hoyles L., Pontifex M.G., Rodriguez-Ramiro I., et al. Regulation of blood-brain barrier integrity by microbiome-associated methylamines and cognition by trimethylamine N-oxide // *Microbiome*. 2021. Vol. 9, N 1. P. 235. doi: 10.1186/s40168-021-01181-z
113. Stachulski A.V., Knausenberger T.B., Shah S.N., et al. A host-gut microbial co-metabolite of aromatic amino acids, *p*-cresol glucuronide, promotes blood-brain barrier integrity *in vivo* // *Tissue Barriers*. 2023. Vol. 11, N 1. P. 2073175. doi: 10.1080/21688370.2022.2073175
114. Vallino A., Dos Santos A., Mathé C.V., et al. Gut bacteria *Akkermansia* elicit a specific IgG response in CSF of patients with MS // *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2020. Vol. 7, N 3. P. e688. doi: 10.1212/NXI.0000000000000688
115. Boussamet L., Montassier E., Soullou J.-P., Berthelot L. Anti α 1-3Gal antibodies and Gal content in gut microbiota in immune disorders and multiple sclerosis // *Clin Immunol*. 2022. Vol. 235. P. 108693. doi: 10.1016/j.clim.2021.108693
116. Eckman E., Laman J.D., Fischer K.F., et al. Spinal fluid IgG antibodies from patients with demyelinating diseases bind multiple sclerosis-associated bacteria // *J Mol Med (Berl)*. 2021. Vol. 99, N 10. P. 1399–1411. doi: 10.1007/s00109-021-02085-z
117. Aasjord P., Nyland H., Haaheim L.R. Intrathecal synthesis of antibodies to staphylococcal antigens in multiple sclerosis patients // *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand. C*. 1986. Vol. 94, N 3. P. 97–103. doi: 10.1111/j.1699-0463.1986.tb02097x
118. Бойко А.Н., Мельников М.В., Бойко О.В. и др. Исследование содержания маркеров микробиоты в цереброспинальной жидкости пациентов с рассеянным склерозом и радиологически изолированным синдромом // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021. Т. 13, № S1. С. 27–30. EDN: ORSJHL doi: 10.14412/2074-2711-2021-1S-27-30
119. Pisa D., Alonso R., Jimenez-Jimenez F.J., Carrasco L. Fungal infection in cerebrospinal fluid from some patients with multiple sclerosis // *Eur J Clin Microbiol Infect. Dis*. 2013. Vol. 32, N 6. P. 795–801. doi: 10.1007/s10096-012-1810-8
120. Schrijver I.A., van Meurs M., Melief M.J. Bacterial peptidoglycan and immune reactivity in central nervous system in multiple sclerosis // *Brain*. 2001. Vol. 124, N Pt 8. P. 1544–1554. doi: 10.1093/brain/124.8.1544
121. Visser L., Melief M.-J., van Riel D., et al. Phagocytes containing a disease-promoting Toll-like receptor/Nod ligand are present in the brain during demyelinating disease in primates // *Am J Pathol*. 2006. Vol. 169, N 5. P. 1671–1685. doi: 10.2353/ajpath.2006.060143
122. Branton W.G., Lu J.Q., Surette M.G., et al. Brain microbiota disruption within inflammatory demyelinating lesions in multiple sclerosis // *Sci Rep*. 2016. Vol. 6. P. 37344. doi: 10.1038/srep37344
123. Kriesel J.D., Bhetariya P., Wang Z.M., et al. Spectrum of microbial sequences and a bacterial cell wall antigen in primary demyelination brain specimens obtained from living patients // *Sci Rep*. 2019. Vol. 9, N 1. P. 1387. doi: 10.1038/s41598-018-38198-8
124. Alonso R., Fernández-Fernández A.M., Pisa D., Carrasco L. Multiple sclerosis and mixed microbial infections. Direct identification of fungi and bacteria in nervous tissue // *Neurobiol Dis*. 2018. Vol. 117. P. 42–61. doi: 10.1016/j.nbd.2018.05.022
125. Pröbstel A.-K., Zhou X., Baumann R., et al. Gut microbiota-specific IgA⁺ B cells traffic to the CNS in active multiple sclerosis // *Sci Immunol*. 2020. Vol. 5, N 53. P. eabc7191. doi: 10.1126/sciimmunol.abc7191
126. Kim K.S. Mechanisms of microbial traversal of the blood-brain barrier // *Nat Rev Microbiol*. 2008. Vol. 6, N 8. P. 625–634. doi: 10.1038/nrmicro1952
127. Emy D., Hrabě de Angelis A.L., Jaitin D., et al. Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS // *Nat Neurosci*. 2015. Vol. 18, N 7. P. 965–977. doi: 10.1038/nn.4030
128. Luczynski P., Whelan S.O., O'Sullivan C., et al. Adult microbiota-deficient mice have distinct dendritic morphological changes: differential effects in the amygdala and hippocampus // *Eur J Neurosci*. 2016. Vol. 44. P. 2654–2666. doi: 10.1111/ejn.13291
129. Heijtz R.D., Wang S., Anuar F., Pettersson S. Normal gut microbiota modulates brain development and behavior // *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011. Vol. 108, N 7. P. 3047–3052. doi: 10.1073/pnas.1010529108
130. Lu J., Lu L., Yu Y., et al. Effects of Intestinal microbiota on brain development in humanized gnotobiotic mice // *Sci Rep*. 2018. Vol. 8, N 1. P. 5443. doi: 10.1038/s41598-018-23692-w
131. Luo C., Jian C., Liao Y., et al. The role of microglia in multiple sclerosis // *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2017. Vol. 13. P. 1661–1667. doi: 10.2147/NDT.S140634
132. Vogel D.Y.S., Vereyken E.J.F., Glim J.E., et al. Macrophages in inflammatory multiple sclerosis lesions have an intermediate activation status // *J Neuroinflammation*. 2013. Vol. 10. P. 35. doi: 10.1186/1742-2094-10-35
133. Heppner F.L., Greter M., Marino D., et al. Experimental autoimmune encephalomyelitis repressed by microglial paralysis // *Nat Med*. 2005. Vol. 11, N 2. P. 146–152. doi: 10.1038/nm1177
134. Rothhammer V., Mancias I.D., Bunse L., et al. Type I interferons and microbial metabolites of tryptophan modulate astrocyte activity and central nervous system inflammation via the aryl hydrocarbon receptor // *Nat Med*. 2016. Vol. 22, N 6. P. 586–597. doi: 10.1038/nm.4106

135. Zelante T., Iannotti R.G., Cunha C., et al. Tryptophan catabolites from microbiota engage aryl hydrocarbon receptor and balance mucosal reactivity via interleukin-22 // *Immunity*. 2013. Vol. 39, N 2. P. 372–385. doi: 10.1016/j.immuni.2013.08.003
136. Li G., Young K.D. Indole production by the tryptophanase TnaA in *Escherichia coli* is determined by the amount of exogenous tryptophan // *Microbiology*. 2013. Vol. 159, N Pt 2. P. 402–410. doi: 10.1099/mic.0.064139-0
137. Devlin A.S., Marcobal A., Dodd D., et al. Modulation of a circulating uremic solute via rational genetic manipulation of the gut microbiota // *Cell Host Microbe*. 2016. Vol. 20, N 6. P. 709–715. doi: 10.1016/j.chom.2016.10.021
138. Shapira L., Ayalon S., Brenner T. Effects of *Porphyromonas gingivalis* on the central nervous system: Activation of glial cells and exacerbation of experimental autoimmune encephalomyelitis // *J Periodontol*. 2002. Vol. 73, N 5. P. 511–516. doi: 10.1902/jop.2002.73.5.511
139. Wang Y., Telesford K.M., Ochoa-Repáraz J., et al. An intestinal commensal symbiosis factor controls neuroinflammation via TLR2-mediated CD39 signalling // *Nat Commun*. 2014. Vol. 5. P. 4432. doi: 10.1038/ncomms5432
140. Hoban A.E., Stilling R.M., Ryan F.J., et al. Regulation of prefrontal cortex myelination by the microbiota // *Transl Psychiatry*. 2016. Vol. 6, N 4. P. e774. doi: 10.1038/tp.2016.42
141. Kuhlman T., Miron V., Cui Q., et al. Differentiation block of oligodendroglial progenitor cells as a cause for remyelination failure in chronic multiple sclerosis // *Brain*. 2008. Vol. 131, N Pt 7. P. 1749–1758. doi: 10.1093/brain/awn096
142. Gacias M., Gaspari S., Santos P.M.G., et al. Microbiota-driven transcriptional changes in prefrontal cortex override genetic differences in social behavior // *Elife*. 2016. Vol. 5. P. e13442. doi: 10.7554/eLife.13442
143. Cox L.M., Maghzi A.H., Liu S., et al. The gut microbiome in progressive multiple sclerosis // *Ann Neurol*. 2021. Vol. 89, N 6. P. 1195–1211. doi: 10.1002/ana.26084
144. 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, N 4. P. 406–419. doi: 10.1002/acn3.51004
145. Saito Y., Sato T., Nomoto K., Tsuji H. Identification of phenol- and *p*-cresol-producing intestinal bacteria by using media supplemented with tyrosine and its metabolites // *FEMS Microbiol Ecol*. 2018. Vol. 94, N 9. P. fy125. doi: 10.1093/femsec/fy125
146. 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, N 10. P. e76359. doi: 10.1371/journal.pone.0076359
147. Cekanaviciute E., Probstel A.-K., Thomann A., et al. Multiple sclerosis-associated changes in the composition and immune functions of spore-forming bacteria // *mSystems*. 2018. Vol. 3, N 6. P. e00083–18. doi: 10.1128/mSystems.00083-18
148. Szmigielski S., Blankenship M., Robinson J.P., Harshman S. Injury of myelin sheaths in isolated rabbit vagus nerves by alpha-toxin of *Staphylococcus aureus* // *Toxicon*. 1979. Vol. 17, N 4. P. 363–371. doi: 10.1016/0041-0101(79)90264-2
149. Uyeda C., Gerstl B., Smith J., Carr W. Anti-staphylococcal β -hemolysin antibodies in humans with neurological disease // *Proc Soc Exp Biol Med*. 1966. Vol. 123, N 1. P. 143–146. doi: 10.3181/00379727-123-31425
150. Ntranos A., Park H.J., Wentling M., et al. Bacterial neurotoxic metabolites in multiple sclerosis cerebrospinal fluid and plasma // *Brain*. 2022. Vol. 145, N 2. P. 569–583. doi: 10.1093/brain/awab320
151. Schepici G., Silvestro S., Bramanti P., Mazzon E. The gut microbiota in multiple sclerosis: An overview of clinical trials // *Cell Transplant*. 2019. Vol. 28, N 12. P. 1507–1527. doi: 10.1177/0963689719873890
152. Yadav S.K., Mindur J.E., Ito K., Dhib-Jalbut S. Advances in the immunopathogenesis of multiple sclerosis // *Curr Opin Neurol*. 2015. Vol. 28, N 3. P. 206–219. doi: 10.1097/WCO.0000000000000205
153. Fletcher J.M., Lalor S.J., Sweeney C.M., et al. T cells in multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis // *Clin Exp Immunol*. 2010. Vol. 162, N 1. P. 1–11. doi: 10.1111/j.1365-2249.2010.04143.x
154. Ivanov I.I., Atarashi K., Manel N., et al. Induction of intestinal Th17 cells by segmented filamentous bacteria // *Cell*. 2009. Vol. 139, N 3. P. 485–498. doi: 10.1016/j.cell.2009.09.033
155. Legroux L., Arbour N. Multiple sclerosis and T lymphocytes: An entangled story // *J Neuroimmune Pharmacol*. 2015. Vol. 10, N 4. P. 528–546. doi: 10.1007/s11481-015-9614-0
156. McGeachy M.J., Chen Y., Tato C.M., et al. The interleukin 23 receptor is essential for the terminal differentiation of interleukin 17-producing effector T helper cells *in vivo* // *Nat Immunol*. 2009. Vol. 10, N 3. P. 314–324. doi: 10.1038/ni.1698
157. Jadidi-Niaragh F., Mirshafiey A. Th17 cell, the new player of neuro-inflammatory process in multiple sclerosis // *Scand J Immunol*. 2011. Vol. 74, N 1. P. 1–13. doi: 10.1111/j.1365-3083.2011.02536.x
158. Vaknin-Dembinsky A., Balashov K., Weiner H.L. IL-23 is increased in dendritic cells in multiple sclerosis and down-regulation of IL-23 by antisense oligos increases dendritic cell IL-10 production // *J Immunol*. 2006. Vol. 176, N 12. P. 7768–7774. doi: 10.4049/jimmunol.176.12.7768
159. Berer K., Boziki M., Krishnamoorthy G. Selective accumulation of pro-inflammatory T cells in the intestine contributes to the resistance to autoimmune demyelinating disease // *PLoS One*. 2014. Vol. 9, N 2. P. e87876. doi: 10.1371/journal.pone.0087876
160. Kohm A.P., Carpentier P.A., Anger H.A., Miller S.D. Cutting edge: CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells suppress antigen-specific autoreactive immune responses and central nervous system inflammation during active experimental autoimmune encephalomyelitis // *J Immunol*. 2002. Vol. 169, N 9. P. 4712–4716. doi: 10.4049/jimmunol.169.9.4712
161. Абдурасулова И.Н., Клименко В.М. Роль иммунных и глиальных клеток в процессах нейродегенерации // *Медицинский академический журнал*. 2011. Т. 11, № 1. С. 12–29. EDN: TKPSIT
162. Castillo-Alvarez F., Marzo-Sola M.E. Role of intestinal microbiota in the development of multiple sclerosis // *Neurologia*. 2017. Vol. 32, N 3. P. 175–184. doi: 10.1016/j.nrl.2015.07.005
163. Jäger A., Dardalhon V., Sobel R.A., et al. Th1, Th17 and Th9 effector cells induce experimental autoimmune encephalomyelitis with different pathological phenotypes // *J Immunol*. 2009. Vol. 183, N 11. P. 7169–7177. doi: 10.4049/jimmunol.0901906
164. Kamma E., Lasisi W., Libner C., et al. Central nervous system macrophages in progressive multiple sclerosis: relationship to

- neurodegeneration and therapeutics // J Neuroinflammation. 2022. Vol. 19. P. 45. doi: 10.1186/s12974-022-02408-y
165. Gazzinelli-Guimaraes P.H., Nutman T.B. Helminth parasites and immune regulation // F1000Res. 2018. Vol. 7. P. F1000. Faculty Rev-1685. doi: 10.12688/f1000research.15596
 166. Barone M., Mendozzi L., D'Amico F., et al. Influence of a high-impact multidimensional rehabilitation program on the gut microbiota of patients with multiple sclerosis // Int J Mol Sci. 2021. Vol. 22, N 13. P. 7173. doi: 10.3390/ijms22137173
 167. Bitan M., Weiss L., Reibstein I., et al. Influence of a high-impact multidimensional rehabilitation program on the gut microbiota of patients with multiple sclerosis // Mol Immunol. 2010. Vol. 47, N 10. P. 1890–1898. doi: 10.1016/j.molimm.2010.03.014
 168. Badolati I., Sverremark-Ekström E., van der Heiden M. Th9 cells in allergic diseases: A role for the microbiota? // Scand J Immunol. 2020. Vol. 91, N 4. P. e12857. doi: 10.1111/sji.12857
 169. Badolati I., van der Heiden M., Brodin D., et al. *Staphylococcus aureus*-derived factors promote human Th9 cell polarization and enhance a transcriptional program associated with allergic inflammation // Eur J Immunol. 2023. Vol. 53, N 3. P. e2250083. doi: 10.1002/eji.202250083
 170. Nowak E.C., Weaver C.T., Turner H., et al. IL-9 as a mediator of Th17-driven inflammatory disease // J Exp Med. 2009. Vol. 206, N 8. P. 1653–1660. doi: 10.1084/jem.20090246
 171. Atarashi K., Tanoue T., Ando M., et al. Th17 cell induction by adhesion of microbes to intestinal epithelial cells // Cell. 2015. Vol. 163, N 2. P. 367–380. doi: 10.1016/j.cell.2015.08.058
 172. Atarashi K., Nishimura J., Shima T., et al. ATP drives lamina propria T(H)17 cell differentiation // Nature. 2008. Vol. 455, N 7214. P. 808–812. doi: 10.1038/nature07240
 173. Becattini S., Becattini S., Latorre D., et al. Functional heterogeneity of human memory CD4⁺ T cell clones primed by pathogens or vaccines // Science. 2015. Vol. 347, N 6220. P. 400–406. doi: 10.1126/science.1260668
 174. Zielinski C.E., Mele F., Aschenbrenner D., et al. Pathogen-induced human TH17 cells produce IFN- γ or IL-10 and are regulated by IL-1 β // Nature. 2012. Vol. 484, N 7395. P. 514–518. doi: 10.1038/nature10957
 175. Tzartos J.S., Friese M.A., Craner M.J., et al. Interleukin-17 production in central nervous system-infiltrating T cells and glial cells is associated with active disease in multiple sclerosis // Am J Pathol. 2008. Vol. 172, N 1. P. 146–155. doi: 10.2353/ajpath.2008.070690
 176. Kebir H., Kreyenborg K., Ifergan I., et al. Human TH17 lymphocytes promote blood-brain barrier disruption and central nervous system inflammation // Nat Med. 2007. Vol. 13, N 10. P. 1173–1175. doi: 10.1038/nm1651
 177. Barnes J.L., Plank M.W., Asquith K., et al. T-helper 22 cells develop as a distinct lineage from Th17 cells during bacterial infection and phenotypic stability is regulated by T-bet // Mucosal Immunol. 2021. Vol. 14, N 5. P. 1077–1087. doi: 10.1038/s41385-021-00414-6
 178. Rolla S., Bardina V., De Mercanti S., et al. Th22 cells are expanded in multiple sclerosis and are resistant to IFN- β // J Leukoc Biol. 2014. Vol. 96, N 6. P. 1155–1164. doi: 10.1189/jlb.5A0813-463RR
 179. Xu W., Li R., Dai Y., et al. IL-22 secreting CD4⁺ T cells in the patients with neuromyelitis optica and multiple sclerosis // J Neuroimmunol. 2013. Vol. 261, N 1–2. P. 87–91. doi: 10.1016/j.jneuroim.2013.04.021
 180. Ansaldo E., Slayden L.C., Ching K.L., et al. *Akkermansia muciniphila* induces intestinal adaptive immune responses during homeostasis // Science. 2019. Vol. 364, N 6446. P. 1179–1184. doi: 10.1126/science.aaw7479
 181. Takahashi D., Hoshina N., Kabumoto Y., et al. Microbiota-derived butyrate limits the autoimmune response by promoting the differentiation of follicular regulatory T cells // EBioMedicine. 2020. Vol. 58. P. 102913. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.102913
 182. Dhaze T., Peelen E., Hombrouck A., et al. Circulating follicular regulatory T cells are defective in multiple sclerosis // J Immunol. 2015. Vol. 195, N 3. P. 832–840. doi: 10.4049/jimmunol.1500759
 183. Shahi S., 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
 184. Furusawa Y., Obata Y., Fukuda S., et al. Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells // Nature. 2013. Vol. 504, N 7480. P. 446–450. doi: 10.1038/nature12721
 185. Qiu X., Zhang M., Yang X., et al. *Faecalibacterium prausnitzii* upregulates regulatory T cells and anti-inflammatory cytokines in treating TNBS-induced colitis // J Crohns Colitis. 2013. Vol. 7, N 11. P. e558–568. doi: 10.1016/j.crohns.2013.04.002
 186. Atarashi K., Tanoue T., Shima T., et al. Induction of colonic regulatory T cells by indigenous *Clostridium* species // Science. 2011. Vol. 331, N 6015. P. 337–341. doi: 10.1126/science.1198469
 187. Vital M., Penton C.R., Wang Q., et al. A gene-targeted approach to investigate the intestinal butyrate-producing bacterial community // Microbiome. 2013. Vol. 1, N 1. P. 8. doi: 10.1186/2049-2618-1-8
 188. 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, N 5. P. 487–495. doi: 10.1038/mi.2010.29
 189. Tejon G.P., Manriques V., De Calisto J., et al. Vitamin A impairs the reprogramming of Tregs into IL-17-producing cells during intestinal inflammation // Biomed Res Int. 2015. Vol. 2015. P. 137893. doi: 10.1155/2015/137893
 190. Viglietta V., Baecher-Allan C., Weiner H.L., Hafler D.A. Loss of functional suppression by CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells in patients with multiple sclerosis // J Exp Med. 2004. Vol. 199, N 7. P. 971–979. doi: 10.1084/jem.20031579
 191. Haas J., Hug A., Viehöver A., et al. Reduced suppressive effect of CD4⁺CD25^{high} regulatory T cells on the T cell immune response against myelin oligodendrocyte glycoprotein in patients with multiple sclerosis // Eur J Immunol. 2005. Vol. 35, N 11. P. 3343–3352. doi: 10.1002/eji.200526065
 192. Zhang H., Podojil J.R., Chang J., et al. TGF- β -induced myelin peptide-specific regulatory T cells mediate antigen-specific suppression of induction of experimental autoimmune encephalomyelitis // J Immunol. 2010. Vol. 184, N 12. P. 6629–6636. doi: 10.4049/jimmunol.0904044
 193. Dombrowski Y., O'Hagan T., Dittmer M., et al. Regulatory T cells promote myelin regeneration in the central nervous system // Nat Neurosci. 2017. Vol. 20, N 5. P. 674–680. doi: 10.1038/nn.4528
 194. Takata K., Kinoshita M., Okuno T., et al. The lactic acid bacterium *Pediococcus acidilactici* suppresses autoim-

- mune encephalomyelitis by inducing IL-10-producing regulatory T cells // PLoS One. 2011. Vol. 6, N 11. P. e27644. doi: 10.1371/journal.pone.0027644
195. Carrier Y., Yuan J., Kuchroo V.K., Weiner H.L. Th3 cells in peripheral tolerance. I. Induction of Foxp3-positive regulatory T cells by Th3 cells derived from TGF- β T cell-transgenic mice // J Immunol. 2007. Vol. 178, N 1. P. 179–185. doi: 10.4049/jimmunol.178.1.179
196. Abdurasulova I.N., Matsulevich A.V., Tarasova E.A., et al. *Enterococcus faecium* L3 and glatiramer acetate ameliorate of experimental allergic encephalomyelitis (EAE) in rats by affecting different populations of immune cells // Benef Microbes. 2016. Vol. 7, N 5. P. 719–729. doi: 10.3920/BM2016.0018
197. Brucklacher-Waldert V., Carr E.J., Linterman M.A., Veldhoen M. Cellular plasticity of CD4T cells in the intestine // Front Immunol. 2014. Vol. 5. P. 488. doi: 10.3389/fimmu.2014.00488
198. Maceiras A.R., Fonseca V.R., Agua-Doce A., Graca L. T follicular regulatory cells in mice and men // Immunology. 2017. Vol. 152, N 1. P. 23–35. doi: 10.1111/imm.12774
199. Воронина Е.В., Талаев В.Ю. Созревание фолликулярных Т-хелперов // Иммунология. 2018. Т. 39, № 4. С. 230–238. EDN: SCTFLO doi: 18821/0206-4952-2018-39-4-230-238
200. Maynard C.L., Elson C.O., Hatton R.D., Weaver C.T. Reciprocal interactions of the intestinal microbiota and immune system // Nature. 2012. Vol. 489, N 7415. P. 231–241. doi: 10.1038/nature11551
201. Artis D. Epithelial-cell recognition of commensal bacteria and maintenance of immune homeostasis in the gut // Nat Rev Immunol. 2008. Vol. 8, N 6. P. 411–420. doi: 10.1038/nri2316
202. Correa-Oliveira R., Fachi J.L., Vieira A., et al. Regulation of immune cell function by short-chain fatty acids // Clin Transl Immunol. 2016. Vol. 5, N 4. P. e73. doi: 10.1038/cti.2016.17
203. Honda K., Littman D.R. The microbiota in adaptive immune homeostasis and disease // Nature. 2016. Vol. 535, N 7610. P. 75–84. doi: 10.1038/nature18848
204. Walker A.W., Sanderson J.D., Churcher C., et al. High-throughput clone library analysis of the mucosa-associated microbiota reveals dysbiosis and differences between inflamed and non-inflamed regions of the intestine in inflammatory bowel disease // BMC Microbiol. 2011. Vol. 11. P. 7. doi: 10.1186/1471-2180-11-7
205. den Besten G., van Eunen K., Groen A.K., et al. The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism // J Lipid Res. 2013. Vol. 54, N 9. P. 2325–2340. doi: 10.1194/jlr.R036012
206. Hugenholtz F., Mullaney J.A., Kleerebezem M., et al. Modulation of the microbial fermentation in the gut by fermentable carbohydrates // Bioactive Carbohydr Dietary Fibre. 2013. Vol. 2, N 2. P. 133–142. doi: 10.1016/j.bcdf.2013.09.008
207. Louis P., Flint H.J. Formation of propionate and butyrate by the human colonic microbiota // Environ Microbiol. 2017. Vol. 19, N 1. P. 29–41. doi: 10.1111/1462-2920.13589
208. Venegas D.P., De la Fuente M.K., Landskron G. Short chain fatty acids (SCFAs) mediated gut epithelial and immune regulation and its relevance for inflammatory bowel diseases // Front Immunol. 2019. Vol. 10. P. 277. doi: 10.3389/fimmu.2019.00277
209. Morrison D.J., Preston T. Formation of short chain fatty acids by the gut microbiota and their impact on human metabolism // Gut Microbes. 2016. Vol. 7, N 3. P. 189–200. doi: 10.1080/19490976.2015.1134082
210. Anand S., Kaur H., Mande S.S. Comparative *in silico* analysis of butyrate production pathways in gut commensals and pathogens // Front Microbiol. 2016. Vol. 7. P. 1945. doi: 10.3389/fmicb.2016.01945
211. Vital M., Howe A.C., Tiedje J.M. Revealing the bacterial butyrate synthesis pathways by analyzing (meta)genomic data // mBio. 2014. Vol. 5, N 2. P. e00889. doi: 10.1128/mBio.00889-14
212. Arpaia N., Campbell C., Fan X., et al. Metabolites produced by commensal bacteria promote peripheral regulatory T-cell generation // Nature. 2013. Vol. 504, N 7480. P. 451–455. doi: 10.1038/nature12726
213. Park J., Wang Q., Wu Q., et al. Bidirectional regulatory potentials of short-chain fatty acids and their G-protein-coupled receptors in autoimmune neuroinflammation // Sci Rep. 2019. Vol. 9, N 1. P. 8837. doi: 10.1038/s41598-019-45311-y
214. Duscha A., Gisevius B., Hirschberg S., et al. Propionic acid shapes the multiple sclerosis disease course by an immunomodulatory mechanism // Cell. 2020. Vol. 180, N 6. P. 1067–1080.e16. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.035
215. 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
216. Takewaki D., Suda W., Sato W., et al. Alterations of the gut ecological and functional microenvironment in different stages of multiple sclerosis // Proc Natl Acad Sci USA. 2020. Vol. 117, N 36. P. 22402–22412. doi: 10.1073/pnas.2011703117
217. Van den Abbeele P., Belzer C., Goossens M., et al. Butyrate-producing *Clostridium* cluster XIVa species specifically colonize mucins in an *in vitro* gut model // ISME J. 2013. Vol. 7, N 5. P. 949–961. doi: 10.1038/ismej.2012.158
218. Kim C.H., Park J., Kim M. Gut microbiota-derived short-chain fatty acids, T cells, and inflammation // Immune Netw. 2014. Vol. 14, N 6. P. 277–288. doi: 10.4110/in.2014.14.6.277
219. Round J.L., Mazmanian S.K. Inducible Foxp3⁺ regulatory T cell development by a commensal bacterium of the intestinal microbiota // Proc Natl Acad Sci USA. 2010. Vol. 107, N 27. P. 12204–12209. doi: 10.1073/pnas.0909122107
220. Olsson A., Gustavsen S., Nguyen T.D., et al. Serum short-chain fatty acids and associations with inflammation in newly diagnosed patients with multiple sclerosis and healthy controls // Front Immunol. 2021. Vol. 12. P. 661493. doi: 10.3389/fimmu.2021.661493
221. Trend S., Leffler J., Jones A.P., et al. Associations of serum short-chain fatty acids with circulating immune cells and serum biomarkers in patients with multiple sclerosis // Sci Rep. 2021. Vol. 11, N 1. P. 5244. doi: 10.1038/s41598-021-84881-8
222. Becker A., Abuazab M., Schwiertz A., et al. Short-chain fatty acids and intestinal inflammation in multiple sclerosis: modulation of female susceptibility by microbial products? // Auto Immun Highlights. 2021. Vol. 12, N 1. P. 7. doi: 10.1186/s13317-021-00149-1
223. Viglietta V., Baecher-Allan C., Weiner H.L., Hafler D.A. Loss of functional suppression by CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells in patients with multiple sclerosis // J Exp Med. 2004. Vol. 199, N 7. P. 971–979. doi: 10.1084/jem.20031579
224. Haas J., Fritzsche B., Trübswetter P., et al. Prevalence of newly generated naive regulatory T cells (Treg) is critical for Treg suppressive function and determines Treg dysfunction in mul-

- multiple sclerosis // J Immunol. 2007. Vol. 179, N 2. P. 1322–1330. doi: 10.4049/jimmunol.179.2.1322
225. Venken K., Hellings N., Liblau R., Stinissen P. Disturbed regulatory T cell homeostasis in multiple sclerosis // Trends Mol Med. 2010. Vol. 16, N 2. P. 58–68. doi: 10.1016/j.molmed.2009.12.003
 226. Roager H.M., Licht T.R. Microbial tryptophan catabolites in health and disease // Nat Commun. 2018. Vol. 9. P. 3294. doi: 10.1038/s41467-018-05470-4
 227. Singh N.P., Singh U.P., Rouse M., et al. Dietary indoles suppress delayed-type hypersensitivity by inducing a switch from proinflammatory Th17 cells to anti-inflammatory regulatory T cells through regulation of micro-RNA // J Immunol. 2016. Vol. 196, N 3. P. 1108–1122. doi: 10.4049/jimmunol.1501727
 228. Beischlag T.V., Luis Morales J., Hollingshead B.D., Perdew G.H. The aryl hydrocarbon receptor complex and the control of gene expression // Crit Rev Eukaryot Gene Expr. 2008. Vol. 18, N 3. P. 207–250. doi: 10.1615/critrevukargeneexpr.v18.i3.20
 229. Lamas B., Natividad J.M., Sokol H. Aryl hydrocarbon receptor and intestinal immunity // Mucosal Immunol. 2018. Vol. 11, N 4. P. 1024–1038. doi: 10.1038/s41385-018-0019-2
 230. Cervantes-Barragan L., Chai J.N., Tianero M.D., et al. *Lactobacillus reuteri* induces gut intraepithelial CD4(+)CD8αα(+) T cells // Science. 2017. Vol. 357, N 6353. P. 806–810. doi: 10.1126/science.aah5825
 231. Rothhammer V., Borucki D.M., Sanchez M.I.G., et al. Dynamic regulation of serum aryl hydrocarbon receptor agonists in MS // Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2017. Vol. 4, N 4. P. e359. doi: 10.1212/NXI.0000000000000359
 232. Tsakanis T., Beyer T., Nirschl L., et al. Aryl hydrocarbon receptor plasma agonist activity correlates with disease activity in progressive MS // Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2021. Vol. 8, N 2. P. e933. doi: 10.1212/NXI.0000000000000933
 233. Quintana F.J., Basso A.S., Iglesias A.H., et al. Control of T(reg) and T(H)17 cell differentiation by the aryl hydrocarbon receptor // Nature. 2008. Vol. 453, N 7191. P. 65–71. doi: 10.1038/nature06880
 234. Hanieh H., Alzahrani A. MicroRNA-132 suppresses autoimmune encephalomyelitis by inducing cholinergic anti-inflammation: A new Ahr-based exploration // Eur J Immunol. 2013. Vol. 43, N 10. P. 2771–2782. doi: 10.1002/eji.201343486
 235. Alzahrani A., Maged M., Hairul-Islam M.I., et al. Activation of aryl hydrocarbon receptor signaling by a novel agonist ameliorates autoimmune encephalomyelitis // PLoS One. 2019. Vol. 14, N 4. P. e0215981. doi: 10.1371/journal.pone.0215981
 236. Neamah W.H., Busbee P.B., Alghetaa H., et al. AhR activation leads to alterations in the gut microbiome with consequent effect on induction of myeloid derived suppressor cells in a CXCR2-dependent manner // Int J Mol Sci. 2020. Vol. 21, N 24. P. 9613. doi: 10.3390/ijms21249613
 237. Mangalam A., Murray J. Microbial monotherapy with *Prevotella histicola* for patients with multiple sclerosis // Expert Rev Neurother. 2019. Vol. 19, N 1. P. 45–53. doi: 10.1080/14737175.2019.1555473
 238. Hwang S.J., Hwang Y.J., Yun M.O., et al. Indoxyl 3-sulfate stimulates Th17 differentiation enhancing phosphorylation of c-Src and STAT3 to worsen experimental autoimmune encephalomyelitis // Toxicol Lett. 2013. Vol. 220, N 2. P. 109–117. doi: 10.1016/j.toxlet.2013.04.016
 239. Kishikawa T., Ogawa K., Motooka D. A metagenome-wide association study of gut microbiome in patients with multiple sclerosis revealed novel disease pathology // Front Cell Infect Microbiol. 2020. Vol. 10. P. 585973. doi: 10.3389/fcimb.2020.585973
 240. Jangi S., Gandhi R., Cox L.M., et al. Alterations of the human gut microbiome in multiple sclerosis // Nat Commun. 2016. Vol. 7. P. 12015. doi: 10.1038/ncomms12015
 241. Martins T.B., Rose J.W., Jaskowski T.D., et al. Analysis of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokine serum concentrations in patients with multiple sclerosis by using a multiplexed immunoassay // Am J Clin Pathol. 2011. Vol. 136, N 5. P. 696–704. doi: 10.1309/AJCP7UBK8IBVMVNR
 242. Nichols F.C., Housley W.J., O'Connor C.A., et al. Unique lipids from a common human bacterium represent a new class of Toll-like receptor 2 ligands capable of enhancing autoimmunity // Am J Pathol. 2009. Vol. 175, N 6. P. 2430–2438. doi: 10.2353/ajpath.2009.090544
 243. Farrokhi V., Nemati R., Nichols F.C., et al. Bacterial lipopeptide, Lipid 654, is a microbiome-associated biomarker for multiple sclerosis // Clin Trans Immunol. 2013. Vol. 2, N 11. P. e8. doi: 10.1038/cti.2013.11
 244. Yokote H., Miyake S., Croxford J.L., et al. NKT cell-dependent amelioration of a mouse model of multiple sclerosis by altering gut flora // Am J Pathol. 2008. Vol. 173, N 6. P. 1714–1723. doi: 10.2353/ajpath.2008.080622
 245. Haghighi A., Jorg S., Duscha A., et al. Dietary fatty acids directly impact central nervous system autoimmunity via the small intestine // Immunity. 2015. Vol. 43, N 4. P. 817–829. doi: 10.1016/j.immuni.2015.09.007
 246. Lemus H.N., Warrington A.E., Rodriguez M. Multiple sclerosis: mechanisms of disease and strategies for myelin and axonal repair // Neurol Clin. 2018. Vol. 36, N 1. P. 1–11. doi: 10.1016/j.ncl.2017.08.002
 247. Ochoa-Repáraz J., Mielcarz D.W., Ditrio L.E., et al. Role of gut commensal microflora in the development of experimental autoimmune encephalomyelitis // J Immunol. 2009. Vol. 183, N 10. P. 6041–6050. doi: 10.4049/jimmunol.0900747
 248. Meterski B., Böhringer S., Klein W., et al. Inhibitors in the NFκB cascade comprise prime candidate genes predisposing to multiple sclerosis, especially in selected combinations // Genes Immun. 2002. Vol. 3, N 4. P. 211–219. doi: 10.1038/sj.gene.6363846
 249. Gilli F., Lindberg R.L.P., Velentino P., et al. Learning from nature: pregnancy changes the expression of inflammation-related genes in patients with multiple sclerosis // PLoS One. 2010. Vol. 5, N 1. P. e8962. doi: 10.1371/journal.pone.0008962
 250. Bang C., Weidenbach K., Gutschmann T., et al. The intestinal archaea *Methanospaera stadmanae* and *Methanobrevibacter smithii* activate human dendritic cells // PLoS One. 2014. Vol. 9, N 6. P. e99411. doi: 10.1371/journal.pone.0099411
 251. Samuel B.S., Hansen E.E., Manchester J.K., et al. Genomic and metabolic adaptations of *Methanobrevibacter smithii* to the human gut // Proc Natl Acad Sci USA. 2007. Vol. 104, N 25. P. 10643–10648. doi: 10.1073/pnas.0704189104
 252. Kusu T., Kayama H., Konoshita M., et al. Ecto-nucleoside triphosphate diphosphohydrolase 7 controls Th17 cell responses through regulation of luminal ATP in the small intestine // J Immunol. 2013. Vol. 190, N 2. P. 774–783. doi: 10.4049/jimmunol.1103067
 253. 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, N 5. P. 321–335. doi: 10.1038/nri3430

254. Fujinami R.S., von Herrath M.G., Christen U., Whitton J.L. Molecular mimicry, bystander activation, or viral persistence: infections and autoimmune disease // *Clin Microbiol Rev*. 2006. Vol. 19, N 1. P. 80–94. doi: 10.1128/CMR.19.1.80-94.2006
255. Vanderlugt C.J., Miller S.D. Epitope spreading // *Curr Opin Immunol*. 1996. Vol. 8, N 6. P. 831–836. doi: 10.1016/s0952-7915(96)80012-4
256. Fujinami R.S., Oldstone M.B. Amino acid homology between the encephalitogenic site of myelin basic protein (MBP) and virus: mechanism for autoimmunity // *Science*. 1985. Vol. 230, N 4729. P. 1043–1045. doi: 10.1126/science.2414848
257. Christen U., von Herrath M.G. Induction, acceleration or prevention of autoimmunity by molecular mimicry // *Mol Immunol*. 2004. Vol. 40, N 14–15. P. 1113–1120. doi: 10.1016/j.molimm.2003.11.014
258. Tough D.F., Sun S., Sprent J. T cell stimulation *in vivo* by lipopolysaccharide (LPS) // *J Exp Med*. 1997. Vol. 185, N 12. P. 2089–2094. doi: 10.1084/jem.185.12.2089
259. Infante-Duarte C., Kamradt T. Lipopeptides of *Borrelia burgdorferi* outer surface proteins induce Th1 phenotype development in ab TCR transgenic mice // *Infect Immun*. 1997. Vol. 65, N 10. P. 4094–4099. doi: 10.1128/iai.65.10.4094-4099.1997
260. Miller S.D., Vanderlugt C.L., Begolka W.S., et al. Persistent infection with Theiler's virus leads to CNS autoimmunity via epitope spreading // *Nat Med*. 1997. Vol. 3, N 10. P. 1133–1136. doi: 10.1038/nm1097-1133
261. Kamradt T., Soloway P.D., Perkins D.L., Gefters M.L. Pertussis toxin prevents the induction of peripheral T cell anergy and enhances the T cell response to an encephalitogenic peptide of myelin basic protein // *J Immunol*. 1991. Vol. 147, N 10. P. 3296–3302. doi: 10.4049/jimmunol.147.10.3296
262. White J., Herman A., Pullen A.M., et al. The Vb-specific superantigen staphylococcal enterotoxin B: stimulation of mature T cells and clonal deletion in neonatal mice // *Cell*. 1989. Vol. 56, N 1. P. 27–35. doi: 10.1016/0092-8674(89)90980-x
263. Segal B.M., Klinman D.M., Shevach E.M. Microbial products induce autoimmune disease by an IL-12-dependent pathway // *J Immunol*. 1997. Vol. 158, N 11. P. 5087–5090. doi: 10.4049/jimmunol.158.11.5087
264. Blander J.M., Torchinsky M.B., Campisi L. Revisiting the old link between infection and autoimmune disease with commensals and T helper 17 cells // *Immunol Res*. 2012. Vol. 54, N 1–3. P. 50–68. doi: 10.1007/s12026-012-8311-9
265. Balakrishnan B., Taneja V. Microbial modulation of the gut microbiome for treating autoimmune diseases // *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018. Vol. 12, N 10. P. 985–996. doi: 10.1080/17474124.2018.1517044
266. Brocke S., Gaur A., Piercy C., et al. Induction of relapsing paralysis in experimental autoimmune encephalomyelitis by bacterial superantigen // *Nature*. 1993. Vol. 365, N 6447. P. 642–644. doi: 10.1038/365642a0
267. Krishnamoorthy G., Holz A., Wekerle H. Experimental models of spontaneous autoimmune disease in the central nervous system // *J Mol Med (Berl)*. 2007. Vol. 85, N 11. P. 1161–1173. doi: 10.1007/s00109-007-0218-x
268. Banki K., Colombo E., Sia F., et al. Oligodendrocyte-specific expression and autoantigenicity of transaldolase in multiple sclerosis // *J Exp Med*. 1994. Vol. 180, N 5. P. 1649–1663. doi: 10.1084/jem.180.5.1649
269. Anderson D.C., van Schooten W.C., Barry M.E., et al. A *Mycobacterium leprae*-specific human T cell epitope crossreactive with an HLA-DR2 peptide // *Science*. 1988. Vol. 242, N 4876. P. 259–261. doi: 10.1126/science.2459778
270. Atkinson M.A., Bowman M.A., Campbell L., et al. Cellular immunity to a determinant common to glutamic acid decarboxylase and Coxsackie virus in insulin dependent diabetes // *J Clin Invest*. 1994. Vol. 94, N 5. P. 2125–2129. doi: 10.1172/JCI117567
271. van Eden W., Holoshitz J., Nevo Z., et al. Arthritis induced by a T-lymphocyte clone that responds to *Mycobacterium tuberculosis* and to cartilage proteoglycans // *Proc Natl Acad Sci USA*. 1985. Vol. 82, N 15. P. 5117–5120. doi: 10.1073/pnas.82.15.5117
272. Garza K.M., Tung K.S. Frequency of molecular mimicry among T cell peptides as the basis for autoimmune disease and autoantibody induction // *J Immunol*. 1995. Vol. 155, N 11. P. 5444–5448.
273. Singh V.K., Yamaki K., Donoso L.A., Shinohara T. Molecular mimicry: yeast histone H3-induced experimental autoimmune uveitis // *J Immunol*. 1989. Vol. 142, N 5. P. 1512–1517. doi: 10.4049/jimmunol.142.5.1512
274. Mangalam A.K., Yadav M., Yadav R. The emerging world of microbiome in autoimmune disorders: Opportunities and challenges // *Indian J Rheumatol*. 2021. Vol. 16, N 1. P. 57–72. doi: 10.4103/injr.injr_210_20
275. Evavold B.D., Sloan-Lancaster J., Wilson K.J., et al. Specific T cell recognition of minimally homologous peptides: evidence for multiple endogenous ligands // *Immunity*. 1995. Vol. 2, N 5. P. 655–663. doi: 10.1016/1074-7613(95)90010-1
276. Ausubel L.J., Kwan C.K., Sette A., et al. Complementary mutations in an antigenic peptide allow for crossreactivity of autoreactive T-cell clones // *Proc Natl Acad Sci USA*. 1996. Vol. 93, N 26. P. 15317–15322. doi: 10.1073/pnas.93.26.15317
277. Martin R., Vergelli M., Gran B., et al. Predictable TCR antigen recognition based on peptide scans leads to the identification of agonist ligands with no sequence homology // *J Immunol*. 1998. Vol. 160, N 8. P. 3631–3636.
278. Hausmann S., Martin M., Gauthier L., Wucherpfennig K.W. Structural features of autoreactive TCR that determine the degree of degeneracy in peptide recognition // *J Immunol*. 1999. Vol. 162, N 1. P. 338–344. doi: 10.4049/jimmunol.162.1.338
279. Wucherpfennig K.W., Strominger J.L. Molecular mimicry in T-cell mediated autoimmunity: viral peptides activate human T cell clones specific for myelin basic protein // *Cell*. 1995. Vol. 80, N 5. P. 695–705. doi: 10.1016/0092-8674(95)90348-8
280. Grogan J.L., Kramer A., Nogai A., et al. Cross-reactivity of myelin basic protein-specific T cells with multiple microbial peptides: experimental autoimmune encephalomyelitis induction in TCR transgenic mice // *J Immunol*. 1999. Vol. 163, N 7. P. 3764–3770. doi: 10.4049/jimmunol.163.7.3764
281. Parry S.L., Hall F.C., Olson J., et al. Autoreactivity versus autoaggression: a different perspective on human autoantigens // *Curr Opin Immunol*. 1998. Vol. 10, N 6. P. 663–668. doi: 10.1016/s0952-7915(98)80086-1
282. Gautam A.M., Liblau R., Chelvanayagam G., et al. A viral peptide with limited homology to a self peptide can induce clinical signs of experimental autoimmune encephalomyelitis // *J Immunol*. 1998. Vol. 161, N 1. P. 60–64. doi: 10.4049/jimmunol.161.1.60
283. Gautam A.M., Pearson C.I., Smilek D.E., et al. A polyaniline peptide with only five native myelin basic protein residues

- induces autoimmune encephalomyelitis // J Exp Med. 1992. Vol. 176, N 2. P. 605–609. doi: 10.1084/jem.176.2.605
284. Ufret-Vincenty R.L., Quigley L., Tresser N., et al. *In vivo* survival of viral antigenspecific T cells that induce experimental autoimmune encephalomyelitis // J Exp Med. 1998. Vol. 188, N 9. P. 1725–1738. doi: 10.1084/jem.188.9.1725
 285. Lerner A., Aminov R., Matthias T. Dysbiosis may trigger autoimmune diseases via inappropriate post-translational modification of host proteins // Front Microbiol. 2016. Vol. 5, N 7. P. 84. doi: 10.3389/fmicb.2016.00084
 286. Root-Bernstein R.S., Westall F.C. Serotonin binding sites. II. Muramyl dipeptide binds serotonin binding sites on MBP, LHRH, and MSH-ACTH 4-10 // Brain Res Bull. 1990. Vol. 25, N 6. P. 827–841. doi: 10.1016/0361-9230(90)90178-3
 287. Westall F.C., Root-Bernstein R.S. An explanation of prevention and suppression of EAE // Mol Immunol. 1983. Vol. 20, N 2. P. 169–177. doi: 10.1016/0161-5890(83)90128-1
 288. Duc D., Vigne S., Bernier-Latmani J., et al. Disrupting myelin-specific Th17 cell gut homing confers protection in an adoptive transfer experimental autoimmune encephalomyelitis // Cell Rep. 2019. Vol. 29, N 2. P. 378–390. doi: 10.1016/j.celrep.2019.09.002
 289. Isailovic N., Daigo K., Mantovani A., Selmi C. Interleukin-17 and innate immunity in infections and chronic inflammation // J Autoimmun. 2015. Vol. 60. P. 1–11. doi: 10.1016/j.jaut.2015.04.006
 290. Fox A., Fox K., Christensson B., et al. Absolute identification of muramic acid, at trace levels, in human septic synovial fluids *in vivo* and absence in aseptic fluids // Infect Immun. 1996. Vol. 64, N 9. P. 3911–3915. doi: 10.1128/iai.64.9.3911-3915.1996
 291. Blais Lecours P., Duchaine C., Taillefer M., et al. Immunogenic properties of archaeal species found in bioaerosols // PLoS One. 2011. Vol. 6, N 8. P. e23326. doi: 10.1371/journal.pone.0023326
 292. Duchmann R., May E., Heike M., et al. T cell specificity and cross reactivity towards enterobacteria, bacteroides, bifidobacterium, and antigens from resident intestinal flora in humans // Gut. 1999. Vol. 44, N 6. P. 812–818. doi: 10.1136/gut.44.6.812
 293. McCoy K.D., Burkhard R., Geuking M.B. The microbiome and immune memory formation // Immunol Cell Biol. 2019. Vol. 97, N 7. P. 625–635. doi: 10.1111/imcb.12273
 294. Jahnke U., Fischer E.H., Alvord E.C.J. Sequence homology between certain viral proteins and proteins related to encephalomyelitis and neuritis // Science. 1985. Vol. 229, N 4710. P. 282–284. doi: 10.1126/science.2409602
 295. Marietta E.V., Murray J.A., Luckey D.H., et al. Human gut-derived *Prevotella histicola* suppresses inflammatory arthritis in humanized mice // Arthritis Rheumatol. 2016. Vol. 68, N 12. P. 2878–2888. doi: 10.1002/art.39785
 296. Yadav S.K., Boppana S., Ito N., et al. Gut dysbiosis breaks immunological tolerance toward the central nervous system during young adulthood // Proc Natl Acad Sci USA. 2017. Vol. 114, N 44. P. E9318–E9327. doi: 10.1073/pnas.1615715114
 297. Mosca A., Leclerc M., Hugot J.P. Gut microbiota diversity and human diseases: should we reintroduce key predators in our ecosystem? // Front Microbiol. 2016. Vol. 7. P. 455. doi: 10.3389/fmicb.2016.00455
 298. Qin J., Li R., Raes J., et al. A human gut microbial gene catalog established by metagenomic sequencing // Nature. 2010. Vol. 464, N 7285. P. 59–65. doi: 10.1038/nature08821
 299. Bergstrom J.H., Birchenough G.M., Katona G., et al. Gram-positive bacteria are held at a distance in the colon mucus by the lectin-like protein ZG16 // Proc Natl Acad Sci USA. 2016. Vol. 113, N 48. P. 13833–13838. doi: 10.1073/pnas.1611400113
 300. Donaldson G.P., Lee S.M., Mazmanian S.K. Gut biogeography of the bacterial microbiota // Nat Rev Microbiol. 2016. Vol. 14, N 1. P. 20–32. doi: 10.1038/nrmicro3552
 301. Derrien M., van Passel M.W., van de Bovenkamp J.H., et al. Mucin-bacterial interactions in the human oral cavity and digestive tract // Gut Microbes. 2010. Vol. 1, N 4. P. 254–268. doi: 10.4161/gmic.1.4.12778
 302. Yu Y., Sitaraman S., Gewirtz A.T. Intestinal epithelial cell regulation of mucosal inflammation // Immunol Res. 2004. Vol. 29, N 1–3. P. 55–68. doi: 10.1385/IR.29:1-3:055
 303. Cerutti F., Rescigno M. The biology of intestinal immunoglobulin A responses // Immunity. 2008. Vol. 28, N 6. P. 740–750. doi: 10.1016/j.immuni.2008.05.001
 304. Wells J.M., Loonen L.M., Karczewski J.M. The role of innate signaling in the homeostasis of tolerance and immunity in the intestine // Int J Med Microbiol. 2010. Vol. 300, N 1. P. 41–48. doi: 10.1016/j.ijmm.2009.08.008
 305. Wells J.M., Rossi O., Meijerink M., van Baarlen P. Epithelial crosstalk at the microbiota-mucosal interface // Proc Natl Acad Sci USA. 2011. Vol. 108 Suppl 1, N Suppl 1. P. 4607–4614. doi: 10.1073/pnas.1000092107
 306. Harris G., KuoLee R., Chen W.X. Role of toll-like receptors in health and diseases of gastrointestinal tract // World J Gastroenterol. 2006. Vol. 12, N 14. P. 2149–2160. doi: 10.3748/wjg.v12.i14.2149
 307. Günzel D., Yu A.S. Claudins and the modulation of tight junction permeability // Physiol Rev. 2013. Vol. 93, N 2. P. 525–569. doi: 10.1152/physrev.00019.2012
 308. Sato T., van Es J.H., Snippert H.J., et al. Paneth cells constitute the niche for Lgr5 stem cells in intestinal crypts // Nature. 2011. Vol. 469, N 7330. P. 415–418. doi: 10.1038/nature09637
 309. Wells J.M., Brummer R.J., Derrien M., et al. Homeostasis of the gut barrier and potential biomarkers // Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2017. Vol. 312, N 3. P. G171–G193. doi: 10.1152/ajpgi.00048.2015
 310. Everard A., Belzer C., Geurts L., et al. Cross-talk between *Akkermansia muciniphila* and intestinal epithelium controls diet-induced obesity // Proc Natl Acad Sci USA. 2013. Vol. 110, N 22. P. 9066–9071. doi: 10.1073/pnas.1219451110
 311. Peng L., Li Z.R., Green R.S., et al. Butyrate enhances the intestinal barrier by facilitating tight junction assembly via activation of AMP-activated protein kinase in Caco-2 cell monolayers // J Nutr. 2009. Vol. 139, N 9. P. 1619–1625. doi: 10.3945/jn.109.104638
 312. Plovier H., Everard A., Druart C., et al. A purified membrane protein from *Akkermansia muciniphila* or the pasteurized bacterium improves metabolism in obese and diabetic mice // Nat Med. 2017. Vol. 23, N 1. P. 107–113. doi: 10.1038/nm.4236
 313. Kang C.S., Ban M., Choi E.J., et al. Extracellular vesicles derived from gut microbiota, especially *Akkermansia muciniphila*, protect the progression of dextran sulfate sodium-induced colitis // PLoS One. 2013. Vol. 8, N 10. P. e76520. doi: 10.1371/journal.pone.0076520
 314. Mo Q., Liu T., Fu A., et al. Novel gut microbiota patterns involved in the attenuation of dextran sodium sulfate-induced mouse colitis mediated by glycerol monolaurate via inducing anti-in-

- flammatory responses // *mBio*. 2021. Vol. 12, N 5. P. e02148–21. doi: 10.1128/mBio.02148-21
315. Li J., Li Y., Zhou Y., et al. Actinomyces and alimentary tract diseases: a review of its biological functions and pathology // *Biomed Res Int*. 2018. Vol. 2018. P. 3820215. doi: 10.1155/2018/3820215
 316. Sellon R.K., Tonkonogy S., Schultz M., et al. Resident enteric bacteria are necessary for development of spontaneous colitis and immune system activation in interleukin-10-deficient mice // *Infect Immun*. 1998. Vol. 66, N 11. P. 5224–5231. doi: 10.1128/IAI.66.11.5224-5231.1998
 317. Winter S.E., Winter M.G., Xavier M.N., et al. Host-derived nitrate boosts growth of *E. coli* in the inflamed gut // *Science*. 2013. Vol. 339, N 6120. P. 708–711. doi: 10.1126/science.1232467
 318. Baumgart M., Dogan B., Rishniw M., et al. Culture independent analysis of ileal mucosa reveals a selective increase in invasive *Escherichia coli* of novel phylogeny relative to depletion of *Clostridiales* in Crohn's disease involving the ileum // *ISME J*. 2007. Vol. 1, N 5. P. 403–418. doi: 10.1038/ismej.2007.52
 319. Williams J.M., Duckworth C.A., Burkitt M.D., et al. Epithelial cell shedding and barrier function: A matter of life and death at the small intestinal villus tip // *Vet Pathol*. 2015. Vol. 52, N 3. P. 445–455. doi: 10.1177/0300985814559404
 320. Bertin Y., Girardeau J.P., Chaucheyras-Durand F., et al. Enterohaemorrhagic *Escherichia coli* gains a competitive advantage by using ethanolamine as a nitrogen source in the bovine intestinal content // *Environ Microbiol*. 2011. Vol. 13, N 2. P. 365–377. doi: 10.1111/j.1462-2920.2010.02334.x
 321. Garsin D.A. Ethanolamine utilization in bacterial pathogens: roles and regulation // *Nat Rev Microbiol*. 2010. Vol. 8, N 4. P. 290–295. doi: 10.1038/nrmicro2334
 322. Olsen I., Nichols F.C. Are sphingolipids and serine dipeptide lipids underestimated virulence factors of *Porphyromonas gingivalis*? // *Infect Immun*. 2018. Vol. 86, N 7. P. e00035–18. doi: 10.1128/IAI.00035-18
 323. Kim Y.J., Kang H.Y., Han Y., et al. A bloodstream infection by *Ruminococcus gnavus* in a patient with a gall bladder perforation // *Anaerobe*. 2017. Vol. 47. P. 129–131. doi: 10.1016/j.anaerobe.2017.05.007
 324. Wang F., Graham W.V., Wang Y., et al. Interferon-gamma and tumor necrosis factor-alpha synergize to induce intestinal epithelial barrier dysfunction by up-regulating myosin light chain kinase expression // *Am J Pathol*. 2005. Vol. 166, N 2. P. 409–419. doi: 10.2353/ajpath.2006.060681
 325. Marrie R.A., Yu B.N., Leung S., et al. The utility of administrative data for surveillance of comorbidity in multiple sclerosis: a validation study // *Neuroepidemiology*. 2013. Vol. 40, N 2. P. 85–92. doi: 10.1159/000343188
 326. Koenig J., Cote N. Equine gastrointestinal motility – ileus and pharmacological modification // *Can Vet J*. 2006. Vol. 47, N 6. P. 551–559.
 327. Christakos S. Recent advances in our understanding of 1,25-dihydroxyvitamin D(3) regulation of intestinal calcium absorption // *Arch Biochem Biophys*. 2012. Vol. 523, N 1. P. 73–76. doi: 10.1016/j.abb.2011.12.020
 328. Somlyo A.P., Somlyo A.V. Signal transduction and regulation in smooth muscle // *Nature*. 1994. Vol. 372, N 6503. P. 231–236. doi: 10.1038/372231a0
 329. König J., Wells J., Cani P.D., et al. Human intestinal barrier function in health and disease // *Clin Transl Gastroenterol*. 2016. Vol. 7, N 10. P. e196. doi: 10.1038/ctg.2016.54
 330. Kawamoto S., Maruya M., Kato L.M., et al. Foxp3(+) T cells regulate immunoglobulin a selection and facilitate diversification of bacterial species responsible for immune homeostasis // *Immunity*. 2014. Vol. 41, N 1. P. 152–165. doi: 10.1016/j.immuni.2014.05.016
 331. Nakajima A., Vogelzang A., Maruya M., et al. IgA regulates the composition and metabolic function of gut microbiota by promoting symbiosis between bacteria // *J Exp Med*. 2018. Vol. 215, N 8. P. 2019–2034. doi: 10.1084/jem.20180427
 332. 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, N 12. P. 1585–1593. doi: 10.1038/nm.2505
 333. Rojas O.L., Pröbstel A.K., Porfilió E.A., et al. Recirculating intestinal IgA-producing cells regulate neuroinflammation via IL-10 // *Cell*. 2019. Vol. 176, N 3. P. 610–624.e18. doi: 10.1016/j.cell.2018.11.035

References

1. De Luca F, Shoenfeld Y. The microbiome in autoimmune diseases. *Clin Exp Immunol*. 2019;195(1):74–85. doi: 10.1111/cei.13158
2. Berer K, Mues M, Koutrolos M, et al. Commensal microbiota and myelin autoantigen cooperate to trigger autoimmune demyelination. *Nature*. 2011;479(7374):538–541. doi: 10.1038/nature10554
3. 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. EDN: BZXZDJ doi: 10.17816/MAJ108241
4. Abdurasulova IN, Klimenko VM. Heterogeneity of the mechanisms of damaging nervous cells in demyelinating autoimmune diseases of the CNS. *Russian journal of physiology*. 2010;96(1):50–68. EDN: OJGJUV
5. Dendrou CA, Lars F, Friese MA. Immunopathology of multiple sclerosis. *Nat Rev Immunol*. 2015;15(9):545–558. doi: 10.1038/nri3871
6. Bornstein MB, Appel SH. Tissue culture studies of demyelination. *Ann NY Acad Sci*. 1965;122:280–286. doi: 10.1111/j.1749-6632.1965.tb20212.x
7. Lucchinetti C, Brück W, Parisi J, et al. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann Neurol*. 2000;47(6):707–717. doi: 10.1002/1531-8249(200006)47:6<707::aid-ana3>3.0.co;2-q
8. Linington C, Bradl M, Lassmann H, et al. Augmentation of demyelination in rat acute allergic encephalomyelitis by circulating mouse monoclonal antibodies directed against a myelin/oligodendrocytes glycoprotein. *Am J Pathol*. 1988;130(3):443–454.
9. Litztenburger T, Fässler R, Bauer J, et al. B lymphocytes producing demyelinating autoantibodies: development and function in gene-targeted transgenic mice. *J Exp Med*. 1998;188(1):169–180. doi: 10.1084/jem.188.1.169
10. Marrodan M, Alessandro L, Farez MF, Correale J. The role of infections in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2019;25(7):891–901. doi: 10.1177/1352458518823940

11. Sintzel MB, Rametta M, Reder AT. Vitamin D and multiple sclerosis: A comprehensive review. *Neurol Ther.* 2018;7(1):59–85. doi: 10.1007/s40120-017-0086-4
12. Artemiadis AK, Anagnostouli MC, Alexopoulos EC. Stress as a risk factor for multiple sclerosis onset or relaps: a systematic review. *Neuroepidemiology.* 2011;36(2):109–120. doi: 10.1159/000323953
13. Stoiloudis P, Kesidou E, Bakirtzis C, et al. The role of diet and interventions on multiple sclerosis: a review. *Nutrients.* 2022;14(6):1150. doi: 10.3390/nu14061150
14. Mirza A, Mao-Draayer Y. The gut microbiome and microbial translocation in multiple sclerosis. *Clin Immunol.* 2017;183:213–224. doi: 10.1016/j.clim.2017.03.001
15. Petersen C, Round JL. Defining dysbiosis and its influence on host immunity and disease. *Cell Microbiol.* 2014;16(7):1024–1033. doi: 10.1111/cmi.12308
16. Gandy KAO, 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
17. 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. EDN: ACUJDK doi: 10.17816/MAJ115019
18. Martin CR, Osadchiv V, Kalani A, Mayer EA. The brain-gut-microbiome axis. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* 2018;6(2):133–148. doi: 10.1016/j.jcmgh.2018.04.003
19. Mikulková Z, Praksová P, Stourac P, et al. Imbalance in T-cell and cytokine profiles in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 2011;300(1–2):135–141. doi: 10.1016/j.jns.2010.08.053
20. Moser AM, Spindelboeck W, Strohmaier H, et al. Mucosal biopsy shows immunologic changes of the colon in patients with early MS. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2017;4(4):e362. doi: 10.1212/NXI.0000000000000362
21. Stanisavljević S, Lukić J, Soković S, et al. Correlation of gut microbiota composition with resistance to experimental autoimmune encephalomyelitis in rats. *Front Microbiol.* 2016;7:2005. doi: 10.3389/fmicb.2016.02005
22. Stanisavljević S, Dinić M, Jevtić B, et al. Gut microbiota confers resistance of Albino Oxford rats to the induction of experimental autoimmune encephalomyelitis. *Front Immunol.* 2018;9:942. doi: 10.3389/fimmu.2018.00942
23. 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
24. Abdurasulova IN, Tarasova EA, Matsulevich AV, et al. Changes in the qualitative and quantitative composition of the intestinal microflora in rats in experimental allergic encephalomyelitis. *Neuroscience and Behavioral Physiology.* 2017;47(3):328–336. EDN: XMWKPT doi: 10.1007/s11055-017-0401-7
25. Lee YK, Menezes JS, Umesaki Y, Mazmanian SK. Proinflammatory T-cell responses to gut microbiota promote experimental autoimmune encephalomyelitis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011;108(Suppl 1):4615–4622. doi: 10.1073/pnas.1000082107
26. López P, Gueimonde M, Margolles A, Suárez A. Distinct *Bifidobacterium* strains drive different immune responses *in vitro*. *Int J Food Microbiol.* 2010;138(1–2):157–165. doi: 10.1016/j.ijfoodmicro.2009.12.023
27. 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
28. Abdurasulova IN, Tarasova EA, Matsulevich AV, et al. Influence of bifidobacteria in the composition of the intestinal microbiota on the multiple sclerosis course. *Problems in medical mycology.* 2022;24(2):38. EDN: EAEXJJ
29. Alexander M, Ang QY, Nayak RR, et al. Human gut bacterial metabolism drives Th17 activation and colitis. *Cell Host Microbe.* 2022;30(1):17–30. doi: 10.1016/j.chom.2021.11.001
30. Bacher P, Hohnstein T, Beerbaum E, et al. Human anti-fungal Th17 immunity and pathology rely on cross-reactivity against *Candida albicans*. *Cell.* 2019;176(6):1340–1355.e15. doi: 10.1016/j.cell.2019.01.041
31. Bartsch P, Kilian C, Hellmig M, et al. Th17 cell plasticity towards a T-bet-dependent Th1 phenotype is required for bacterial control in *Staphylococcus aureus* infection. *PLoS Pathog.* 2022;18(4):e1010430. doi: 10.1371/journal.ppat.1010430
32. 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 cluster. *PLoS One.* 2015;10(9):e0137429. doi: 10.1371/journal.pone.0137429
33. 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
34. 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
35. 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
36. Ochoa-Repáraz J, Mielcarz DW, Ditrio LE, et al. Central nervous system demyelinating disease protection by the human commensal *Bacteroides fragilis* dependson polysaccharide A expression. *J Immunol.* 2010;185(7):4101–4108. doi: 10.4049/jimmunol.1001443
37. Tremlett H, Fadrosch D, Faruqi AA, et al. Gut microbiome in early pediatric multiple sclerosis: a case-control study. *Eur J Neurol.* 2016;23(8):1308–1321. doi: 10.1111/ene.13026
38. 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
39. Mangalam A, Shahi SK, Luckey D, et al. Human gut-derived commensal bacteria suppress CNS inflammatory and demyelinating disease. *Cell Rep.* 2017;20(6):1269–1277. doi: 10.1016/j.celrep.2017.07.031
40. Abdurasulova IN, Tarasova EA, Kudryavtsev IV, et al. Intestinal microbiota composition and peripheral blood th cell subsets in patients with multiple sclerosis. *Russian journal of infection and immunity.* 2019;9(3):504–522. EDN: GYYNNL doi: 10.15789/2220-7619-2019-3-4-504-522
41. 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

42. 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
43. Kadowaki A, Saga R, Lin Y, et al. Gut microbiota-dependent CCR9⁺ CD4⁺ T cells are altered in secondary progressive multiple sclerosis. *Brain*. 2019;142(4):916–931. doi: 10.1093/brain/awz012
44. Hemmer B, Fleckenstein BT, Vergelli M, et al. Identification of high potency microbial and self ligands for a human autoreactive class II – restricted T cell clone. *J Exp Med*. 1997;185(9):1651–1660. doi: 10.1084/jem.185.9.1651
45. Westall FC. Molecular mimicry revisited: gut bacteria and multiple sclerosis. *J Clin Microbiol*. 2006;44(6):2099–2104. doi: 10.1128/JCM.02532-05
46. Zeng Q, Gong J, Liu X, et al. Gut dysbiosis and lack of short chain fatty acids in a Chinese cohort of patients with multiple sclerosis. *Neurochem Int*. 2019;129:104468. doi: 10.1016/j.neuint.2019.104468
47. Hughes LE, Smith PA, 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
48. 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
49. Yadav SK, Ito N, Mindur JE, et al. Fecal Lcn-2 level is a sensitive biological indicator for gut dysbiosis and intestinal inflammation in multiple sclerosis. *Front Immunol*. 2022;13:1015372. doi: 10.3389/fimmu.2022.1015372
50. Szabó TG, Palotai R, Antal P, et al. Critical role of glycosylation in determining the length and structure of T cell epitopes. *Immunol Res*. 2009;5:4. doi: 10.1186/1745-7580-5-4
51. Grogan JL, Kramer A, Nogai A, et al. Cross-reactivity of myelin basic protein-specific T cells with multiple microbial peptides: Experimental autoimmune encephalomyelitis induction in TCR transgenic mice. *J Immunol*. 1999;163(7):3764–3770.
52. Planas R, Santos R, Tomas-Ojer P, et al. GDP-L-fucose synthase is a CD4⁺ T cell-specific autoantigen in DRB3*02:02 patients with multiple sclerosis. *Sci Transl Med*. 2018;10(462):eaat4301. doi: 10.1126/scitranslmed.aat4301
53. Goodyear CS, Silverman GJ. B cell superantigens: a microbe's answer to innate-like B cells and natural antibodies. *Springer Semin Immunopathol*. 2005;26(4):463–484. doi: 10.1007/s00281-004-0190-2
54. Stinissen P, Vandevyver C, Raus J, Zhang J. Superantigen reactivity of $\gamma\delta$ T cell clones isolated from patients with multiple sclerosis and controls. *Cell Immunol*. 1995;166(2):227–235. doi: 10.1006/cimm.1995.9975
55. Deacy AM, Gan SK, Derrick JP. Superantigen recognition and interactions: Functions, mechanisms and applications. *Front Immunol*. 2021;12:731845. doi: 10.3389/fimmu.2021.731845
56. Saha D, Cepeda J, Hayden D, Ciment A. Empyema presenting as low extremity weakness. *Chest*. 2014;145(3 Suppl):118A. doi: 10.1378/chest.1836709
57. Sterlin D, Larsen M, Fadlallah J, et al. Perturbed microbiota/immune homeostasis in multiple sclerosis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2021;8(4):e997. doi: 10.1212/NXI.0000000000000997
58. Hughes LE, Bonell S, Natt RS, et al. Antibody responses to *Acinetobacter* spp. and *Pseudomonas aeruginosa* in multiple sclerosis: Prospects for diagnosis using the myelin-*Acinetobacter*-neurofilament antibody index. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2001;8(6):1181–1188. doi: 10.1128/CDLI.8.6.1181–1188.2001
59. Rollenske T, Szijarto V, Lukasiewicz J, et al. Cross-specificity of protective human antibodies against *Klebsiella pneumoniae* LPS O-antigen. *Nat Immunol*. 2018;19(6):617–624. doi: 10.1038/s41590-018-0106-2
60. Sterlin D, Fadlallah J, Adams O, et al. Human IgA binds a diverse array of commensal bacteria. *J Exp Med*. 2020;217(3):e20181635. doi: 10.1084/jem.20181635
61. Banati M, Csecsei P, Koszegi E, et al. Antibody response against gastrointestinal antigens in demyelinating diseases of the central nervous system. *Eur J Neurol*. 2013;20(11):1492–1495. doi: 10.1111/ene.12072
62. Nordenbo AM, Andersen JR, Andersen JT. Disturbances of ano-rectal function in multiple sclerosis. *J Neurol*. 1996;243(6):445–451. doi: 10.1007/BF00900497
63. Wiesel PH, Norton C, Roy AJ, et al. Gut focused behavioural treatment for constipation and faecal incontinence in MS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000;69(2):240–243. doi: 10.1136/jnnp.69.2.240
64. Levinthal DJ, Rahman A, Nusrat S, et al. Adding to the burden: gastrointestinal symptoms and syndromes in multiple sclerosis. *Mult Scler Int*. 2013;2013:319201. doi: 10.1155/2013/319201
65. Preziosi G, Raptis DA, Raeburn A, et al. Gut dysfunction in patients with multiple sclerosis and the role of spinal cord involvement in the disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2013;25(9):1044–1050. doi: 10.1097/MEG.0b013e328361eaf8
66. Waldron DJ, Horgan PG, Patel FR, et al. Multiple sclerosis: assessment of colonic and anorectal function in the presence of faecal incontinence. *Dis Colon Rectum*. 2014;57(4):514–521. doi: 10.1097/DCR.0000000000000048
67. 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. EDN: UNEYGH
68. Abdurasulova IN, Tarasova EA, Nikiforova IG, et al. The intestinal microbiota composition in patients with multiple sclerosis receiving different disease-modifying therapies DMT. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2018;118(8–2):62–69. EDN: YBMCDZ doi: 10.17116/jnevro201811808262
69. Tarasova EA, Lioudyno VI, Matsulevich AV, et al. Features of the intestinal microbiota composition in multiple sclerosis patients receiving oral disease-modifying therapy. *Medical Academic Journal*. 2021;21(4):47–56. EDN: UFKJVO doi: 10.17816/MAJ88595
70. Khanna L, Zeydan B, Kantarci OH, Camilleri M. Gastrointestinal motility disorders in patients with multiple sclerosis: A single-center study. *Neurogastroenterol Motil*. 2022;34(8):e14326. doi: 10.1111/nmo.14326
71. Ascanelli S, Bombardini C, Chimisso L, et al. Trans-anal irrigation in patients with multiple sclerosis: Efficacy in treating disease-related bowel dysfunctions and impact on the gut microbiota: A monocentric prospective study. *Mult Scler J Exp Transl Clin*. 2022;8(3):20552173221109771. doi: 10.1177/20552173221109771
72. Quesada-Simó A, Garrido-Marín A, Nos P, Gil-Perotín S. Impact of Anti-CD20 therapies on the immune homeostasis of gastrointestinal mucosa and their relationship with *de novo* intestinal

- bowel disease in multiple sclerosis: a review. *Front Pharmacol*. 2023;14:1186016. doi: 10.3389/fphar.2023.1186016
73. Spear ET, Holt EA, Joyce EJ, et al. Altered gastrointestinal motility involving autoantibodies in the experimental autoimmune encephalomyelitis model of multiple sclerosis. *Neurogastroenterol Motil*. 2018;30(9):e13349. doi: 10.1111/nmo.13349
 74. Wunsch M, Jabari S, Voussen B, et al. The enteric nervous system is a potential autoimmune target in multiple sclerosis. *Acta Neuropathol*. 2017;134(2):281–295. doi: 10.1007/s00401-017-1742-6
 75. Kosmidou M, Katsanos AH, Katsanos KH, et al. Multiple sclerosis and inflammatory bowel diseases: A systematic review and meta-analysis. *J Neurol*. 2017;264(2):254–259. doi: 10.1007/s00415-016-8340-8
 76. Rang EH, Brooke BN, Hermon-Taylor J. Association of ulcerative colitis with multiple sclerosis. *Lancet*. 1982;2(8297):555. doi: 10.1016/S0140-6736(82)90629-8
 77. Sadovnick AD, Paty DW, Yannakoulis G. Concurrence of multiple sclerosis and inflammatory bowel disease. *N Engl J Med*. 1989;321(11):762–763.
 78. Kimura K, Hunter SF, Thollander MS, et al. Concurrence of inflammatory bowel disease and multiple sclerosis. *Mayo Clin Proc*. 2000;75(8):802–806. doi: 10.4065/75.8.802
 79. Gupta G, Gelfand JM, Lewis JD. Increased risk for demyelinating diseases in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2005;129(3):819–826. doi: 10.1053/j.gastro.2005.06.022
 80. Pokorny CS, Beran RG, Pokorny MJ. Association between ulcerative colitis and multiple sclerosis. *Intern Med J*. 2007;37(10):721–724. doi: 10.1111/j.1445-5994.2007.01452.x
 81. Marrie RA, Yu BN, Leung S, et al. The utility of administrative data for surveillance of comorbidity in multiple sclerosis: a validation study. *Neuroepidemiology*. 2013;40(2):85–92. doi: 10.1159/000343188
 82. Yacyshyn B, Meddings J, Sadowski D, Bowen-Yacyshyn MB. Multiple sclerosis patients have peripheral blood CD45RO⁺ B cells and increased intestinal permeability. *Dig Dis Sci*. 1996;41(12):2493–2498. doi: 10.1007/BF02100148
 83. Fasano A. Zonulin and its regulation of intestinal barrier function: the biological door to inflammation, autoimmunity, and cancer. *Physiol Rev*. 2011;91(1):151–175. doi: 10.1152/physrev.00003.2008
 84. Teixeira B, Bittencourt VCB, Ferreira TB, et al. Low sensitivity to glucocorticoid inhibition of *in vitro* Th17-related cytokine production in multiple sclerosis patients is related to elevated plasma lipopolysaccharide levels. *Clin Immunol*. 2013;148(2):209–218. doi: 10.1016/j.clim.2013.05.012
 85. Buscarinu MC, Cerasoli B, Annibali V, et al. Altered intestinal permeability in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: A pilot study. *Mult Scler*. 2017;23(3):442–446. doi: 10.1177/1352458516652498
 86. Pellizoni FP, Leite AZ, Rodrigues NC, 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
 87. Sjöström B, Bredberg A, Mandl T, et al. Increased intestinal permeability in primary Sjögren's syndrome and multiple sclerosis. *J Transl Autoimmun*. 2021;4:100082. doi: 10.1016/j.jtauto.2021.100082
 88. Buscarinu MC, Romano S, Mechelli R. Intestinal permeability in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurotherapeutics*. 2018;15(1):68–74. doi: 10.1007/s13311-017-0582-3
 89. Olsson A, Gustavsen S, Langkilde AR, et al. Circulating levels of tight junction proteins in multiple sclerosis: Association with inflammation and disease activity before and after disease modifying therapy. *Mult Scler Relat Disord*. 2021;54:103136. doi: 10.1016/j.msard.2021.103136
 90. Rahman MT, Ghosh C, Hossain M, et al. IFN- γ , IL-17A, or zonulin rapidly increase the permeability of the blood-brain and small intestinal epithelial barriers: relevance for neuroinflammatory diseases. *Biochem Biophys Res Commun*. 2018;507(1–2):274–279. doi: 10.1016/j.bbrc.2018.11.021
 91. Camara-Lemarroy CR, Silva C, Greenfield J, et al. Biomarkers of intestinal barrier function in multiple sclerosis are associated with disease activity. *Mult Scler*. 2020;26(11):1340–1350. doi: 10.1177/1352458519863133
 92. Nouri M, Bredberg A, Weström B, Lavasani S. Intestinal barrier dysfunction develops at the onset of experimental autoimmune encephalomyelitis, and can be induced by adoptive transfer of autoreactive T cells. *PLoS One*. 2014;9(9):e106335. doi: 10.1371/journal.pone.0106335
 93. Secher T, Kassem S, Benamar M, et al. Oral Administration of the probiotic strain *Escherichia coli* Nissle 1917 reduces susceptibility to neuroinflammation and repairs experimental autoimmune encephalomyelitis-induced intestinal barrier dysfunction. *Front Immunol*. 2017;8:1096. doi: 10.3389/fimmu.2017.01096
 94. Abdurasulova IN, Matsulevich AV, Kirik OV, et al. The protective effect of *Enterococcus faecium* L-3 in experimental allergic encephalomyelitis in rats is dose-dependent. *Nutrafoods*. 2019;1(1):1–11. doi: 10.17470/NF-019-0001
 95. Sonoda N, Furuse M, Sasaki H. *Clostridium perfringens* enterotoxin fragment removes specific claudins from tight junction strands: Evidence for direct involvement of claudins in tight junction barrier. *J Cell Biol*. 1999;147(1):195–204. doi: 10.1083/jcb.147.1.195
 96. Madi A, Svinareff P, Orange N, et al. *Pseudomonas fluorescens* alters epithelial permeability and translocates across Caco-2/TC7 intestinal cells. *Gut Pathog*. 2010;2(1):16. doi: 10.1186/1757-4749-2-16
 97. Wu S, Lim KC, Huang J, et al. *Bacteroides fragilis* enterotoxin cleaves the zonula adherens protein, E-cadherin. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998;95(25):14979–14984. doi: 10.1073/pnas.95.25.14979
 98. Bates JM, Akerlund J, Mittege E, Guillemin K. Intestinal alkaline phosphatase detoxifies lipopolysaccharide and prevents inflammation in zebrafish in response to the gut microbiota. *Cell Host Microbe*. 2007;2(6):371–382. doi: 10.1016/j.chom.2007.10.010
 99. Huang Z, Wang J, Xu X, et al. Antibody neutralization of microbiota-derived circulating peptidoglycan dampens inflammation and ameliorates autoimmunity. *Nat Microbiol*. 2019;4(5):766–773. doi: 10.1038/s41564-019-0381-1
 100. Jiang W, Lederman MM, Hunt P, et al. Plasma levels of bacterial DNA correlate with immune activation and the magnitude of immune restoration in persons with antiretroviral-treated HIV infection. *J Infect Dis*. 2009;199(8):1177–1185. doi: 10.1086/597476
 101. Sandler NG, Douek DC. Microbial translocation in HIV infection: causes, consequences and treatment opportunities. *Nat Rev Microbiol*. 2012;10(9):655–666. doi: 10.1038/nrmicro2848
 102. Sadekov TSh, Boyko AN, Omarova MA, et al. Evaluation of the structure of the human microbiome in multiple sclerosis by the concentrations of microbial markers in the blood. *Clinical*

- laboratory diagnostics*. 2022;67(10):600–606. EDN: TBRRGZ doi: 10.51620/0869-2084-2022-67-10-600-606
103. 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
 104. Benito-Leon J, Pisa D, Alonso R, et al. Association between multiple sclerosis and *Candida* species: evidence from a case-control study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2010;29(9):1139–1145. doi: 10.1007/s10096-010-0979-y
 105. Braniste V, Al-Asmakh M, Kowal C, et al. The gut microbiota influences blood-brain barrier permeability in mice. *Sci Transl Med*. 2014;6(263):263ra158. doi: 10.1126/scitranslmed.3009759
 106. Leech S, Kirk J, Plumb J, McQuaid S. Persistent endothelial abnormalities and blood-brain barrier leak in primary and secondary progressive multiple sclerosis. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2007;33(1):86–98. doi: 10.1111/j.1365-2990.2006.00781.x
 107. Alvarez JI, Cayrol R, Prat A. Disruption of central nervous system barriers in multiple sclerosis. *Biochim Biophys Acta*. 2011;1812(2):252–264. doi: 10.1016/j.bbdis.2010.06.017
 108. Bartholomaeus I, Kawakami N, Odoardi F, et al. Effector T cell interactions with meningeal vascular structures in nascent autoimmune CNS lesions. *Nature*. 2009;462(7269):94–98. doi: 10.1038/nature08478
 109. Hoyles L, Snelling T, Umlai U-K, et al. Microbiome-host systems interactions: protective effects of propionate upon the blood-brain barrier. *Microbiome*. 2018;6(1):55. doi: 10.1186/s40168-018-0439-y
 110. Melbye P, Olsson A, Hansen TH, et al. Short-chain fatty acids and gut microbiota in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*. 2019;139(3):208–219. doi: 10.1111/ane.13045
 111. Li Z, Zhang F, Sun M, et al. The modulatory effects of gut microbes and metabolites on blood-brain barrier integrity and brain function in sepsis-associated encephalopathy. *Peer J*. 2023;11:e15122. doi: 10.7717/peerj.15122
 112. Hoyles L, Pontifex MG, Rodriguez-Ramiro I, et al. Regulation of blood-brain barrier integrity by microbiome-associated methylamines and cognition by trimethylamine N-oxide. *Microbiome*. 2021;9(1):235. doi: 10.1186/s40168-021-01181-z
 113. Stachulski AV, Knausenberger TB, Shah SN, et al. A host-gut microbial co-metabolite of aromatic amino acids, *p*-cresol glucuronide, promotes blood-brain barrier integrity *in vivo*. *Tissue Barriers*. 2023;11(1):2073175. doi: 10.1080/21688370.2022.2073175
 114. Vallino A, Dos Santos A, Mathé CV, et al. Gut bacteria *Akkermansia* elicit a specific IgG response in CSF of patients with MS. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2020;7(3):e688. doi: 10.1212/NXI.0000000000000688
 115. Boussamet L, Montassier E, Soulillou J-P, Berthelot L. Anti α 1-3Gal antibodies and Gal content in gut microbiota in immune disorders and multiple sclerosis. *Clin Immunol*. 2022;235:108693. doi: 10.1016/j.clim.2021.108693
 116. Eckman E, Laman JD, Fischer KF, et al. Spinal fluid IgG antibodies from patients with demyelinating diseases bind multiple sclerosis-associated bacteria. *J Mol Med (Berl)*. 2021;99(10):1399–1411. doi: 10.1007/s00109-021-02085-z
 117. Aasjord P, Nyland H, Haaheim LR. Intrathecal synthesis of antibodies to staphylococcal antigens in multiple sclerosis patients. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand C*. 1986;94(3):97–103. doi: 10.1111/j.1699-0463.1986.tb02097.x
 118. Boyko AN, Melnikov MV, Boyko OV, et al. Microbiota markers level in the cerebrospinal fluid of patients with multiple sclerosis and radiologically isolated syndrome. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(S1):27–30. EDN: ORSJHL doi: 10.14412/2074-2711-2021-1S-27-30
 119. Pisa D, Alonso R, Jimenez-Jimenez FJ, Carrasco L. Fungal infection in cerebrospinal fluid from some patients with multiple sclerosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2013;32(6):795–801. doi: 10.1007/s10096-012-1810-8
 120. Schrijver IA, van Meurs M, Melief MJ. Bacterial peptidoglycan and immune reactivity in central nervous system in multiple sclerosis. *Brain*. 2001;124(Pt 8):1544–1554. doi: 10.1093/brain/124.8.1544
 121. Visser L, Melief M-J, van Riel D, et al. Phagocytes containing a disease-promoting Toll-like receptor/Nod ligand are present in the brain during demyelinating disease in primates. *Am J Pathol*. 2006;169(5):1671–1685. doi: 10.2353/ajpath.2006.060143
 122. Branton WG, Lu JQ, Surette MG, et al. Brain microbiota disruption within inflammatory demyelinating lesions in multiple sclerosis. *Sci Rep*. 2016;6:37344. doi: 10.1038/srep37344
 123. Kriesel JD, Bhetariya P, Wang ZM, et al. Spectrum of microbial sequences and a bacterial cell wall antigen in primary demyelination brain specimens obtained from living patients. *Sci Rep*. 2019;9(1):1387. doi: 10.1038/s41598-018-38198-8
 124. Alonso R, Fernández-Fernández AM, Pisa D, Carrasco L. Multiple sclerosis and mixed microbial infections. Direct identification of fungi and bacteria in nervous tissue. *Neurobiol Dis*. 2018;117:42–61. doi: 10.1016/j.nbd.2018.05.022
 125. Pröbstel A-K, Zhou X, Baumann R, et al. Gut microbiota-specific IgA⁺ B cells traffic to the CNS in active multiple sclerosis. *Sci Immunol*. 2020;5(53):eabc7191. doi: 10.1126/sciimmunol.abc7191
 126. Kim KS. Mechanisms of microbial traversal of the blood-brain barrier. *Nat Rev Microbiol*. 2008;6(8):625–634. doi: 10.1038/nrmicro1952
 127. Emy D, Hrabě de Angelis AL, Jaitin D, et al. Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS. *Nat Neurosci*. 2015;18(7):965–977. doi: 10.1038/nn.4030
 128. Luczynski P, Whelan SO, O'Sullivan C, et al. Adult microbiota-deficient mice have distinct dendritic morphological changes: differential effects in the amygdale and hippocampus. *Eur J Neurosci*. 2016;44:2654–2666. doi: 10.1111/ejn.13291
 129. Heijtz RD, Wang S, Anuar F, Pettersson S. Normal gut microbiota modulates brain development and behavior. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108(7):3047–3052. doi: 10.1073/pnas.1010529108
 130. Lu J, Lu L, Yu Y, et al. Effects of Intestinal microbiota on brain development in humanized gnotobiotic mice. *Sci Rep*. 2018;8(1):5443. doi: 10.1038/s41598-018-23692-w
 131. Luo C, Jian C, Liao Y, et al. The role of microglia in multiple sclerosis. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2017;13:1661–1667. doi: 10.2147/NDT.S140634
 132. Vogel DYS, Vereyken EJF, Glim JE, et al. Macrophages in inflammatory multiple sclerosis lesions have an intermediate activation status. *J Neuroinflammation*. 2013;10:35. doi: 10.1186/1742-2094-10-35
 133. Heppner FL, Greter M, Marino D, et al. Experimental autoimmune encephalomyelitis repressed by microglial paralysis. *Nat Med*. 2005;11(2):146–152. doi: 10.1038/nm1177
 134. Rothhammer V, Mancias ID, Bunse L, et al. Type I interferons and microbial metabolites of tryptophan modulate astrocyte activity and central nervous system inflammation via

- the aryl hydrocarbon receptor. *Nat Med*. 2016;22(6):586–597. doi: 10.1038/nm.4106
135. Zelante T, Iannotti RG, Cunha C, et al. Tryptophan catabolites from microbiota engage aryl hydrocarbon receptor and balance mucosal reactivity via interleukin-22. *Immunity*. 2013;39(2):372–385. doi: 10.1016/j.immuni.2013.08.003
 136. Li G, Young KD. Indole production by the tryptophanase TnaA in *Escherichia coli* is determined by the amount of exogenous tryptophan. *Microbiology*. 2013;159(Pt 2):402–410. doi: 10.1099/mic.0.064139-0
 137. Devlin AS, Marcobal A, Dodd D, et al. Modulation of a circulating uremic solute via rational genetic manipulation of the gut microbiota. *Cell Host Microbe*. 2016;20(6):709–715. doi: 10.1016/j.chom.2016.10.021
 138. Shapira L, Ayalon S, Brenner T. Effects of *Porphyromonas gingivalis* on the central nervous system: Activation of glial cells and exacerbation of experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Periodontol*. 2002;73(5):511–516. doi: 10.1902/jop.2002.73.5.511
 139. Wang Y, Telesford KM, Ochoa-Repáraz J, et al. An intestinal commensal symbiosis factor controls neuroinflammation via TLR2-mediated CD39 signalling. *Nat Commun*. 2014;5:4432. doi: 10.1038/ncomms5432
 140. Hoban AE, Stilling RM, Ryan FJ, et al. Regulation of prefrontal cortex myelination by the microbiota. *Transl Psychiatry*. 2016;6(4):e774. doi: 10.1038/tp.2016.42
 141. Kuhlman T, Miron V, Cui Q, et al. Differentiation block of oligodendroglial progenitor cells as a cause for remyelination failure in chronic multiple sclerosis. *Brain*. 2008;131(Pt 7):1749–1758. doi: 10.1093/brain/awn096
 142. Gacias M, Gaspari S, Santos PMG, et al. Microbiota-driven transcriptional changes in prefrontal cortex override genetic differences in social behavior. *Elife*. 2016;5:e13442. doi: 10.7554/eLife.13442
 143. 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
 144. 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
 145. Saito Y, Sato T, Nomoto K, Tsuji H. Identification of phenol- and *p*-cresol-producing intestinal bacteria by using media supplemented with tyrosine and its metabolites. *FEMS Microbiol Ecol*. 2018;94(9):fiy125. doi: 10.1093/femsec/fiy125
 146. 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
 147. Cekanaviciute E, Probstel 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
 148. Szmigielski S, Blankenship M, Robinson JP, Harshman S. Injury of myelin sheaths in isolated rabbit vagus nerves by alpha-toxin of *Staphylococcus aureus*. *Toxicon*. 1979;17(4):363–371. doi: 10.1016/0041-0101(79)90264-2
 149. Uyeda C, Gerstl B, Smith J, Carr W. Anti-staphylococcal β -hemolysin antibodies in humans with neurological disease. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1966;123(1):143–146. doi: 10.3181/00379727-123-31425
 150. Ntranos A, Park HJ, Wentling M, et al. Bacterial neurotoxic metabolites in multiple sclerosis cerebrospinal fluid and plasma. *Brain*. 2022;145(2):569–583. doi: 10.1093/brain/awab320
 151. Schepici G, Silvestro S, Bramanti P, Mazzon E. The gut microbiota in multiple sclerosis: An overview of clinical trials. *Cell Transplant*. 2019;28(12):1507–1527. doi: 10.1177/0963689719873890
 152. Yadav SK, Mindur JE, Ito K, Dhib-Jalbut S. Advances in the immunopathogenesis of multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol*. 2015;28(3):206–219. doi: 10.1097/WCO.0000000000000205
 153. Fletcher JM, Lalor SJ, Sweeney CM, et al. T cells in multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis. *Clin Exp Immunol*. 2010;162(1):1–11. doi: 10.1111/j.1365-2249.2010.04143.x
 154. Ivanov II, Atarashi K, Manel N, et al. Induction of intestinal Th17 cells by segmented filamentous bacteria. *Cell*. 2009;139(3):485–498. doi: 10.1016/j.cell.2009.09.033
 155. Legroux L, Arbour N. Multiple sclerosis and T lymphocytes: An entangled story. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2015;10(4):528–546. doi: 10.1007/s11481-015-9614-0
 156. McGeachy MJ, Chen Y, Tato CM, et al. The interleukin 23 receptor is essential for the terminal differentiation of interleukin 17-producing effector T helper cells *in vivo*. *Nat Immunol*. 2009;10(3):314–324. doi: 10.1038/ni.1698
 157. Jadidi-Niaragh F, Mirshafiey A. Th17 cell, the new player of neuroinflammatory process in multiple sclerosis. *Scand J Immunol*. 2011;74(1):1–13. doi: 10.1111/j.1365-3083.2011.02536.x
 158. Vaknin-Dembinsky A, Balashov K, Weiner HL. IL-23 is increased in dendritic cells in multiple sclerosis and down-regulation of IL-23 by antisense oligos increases dendritic cell IL-10 production. *J Immunol*. 2006;176(12):7768–7774. doi: 10.4049/jimmunol.176.12.7768
 159. Berer K, Boziki M, Krishnamoorthy G. Selective accumulation of pro-inflammatory T cells in the intestine contributes to the resistance to autoimmune demyelinating disease. *PLoS One*. 2014;9(2):e87876. doi: 10.1371/journal.pone.0087876
 160. Kohm AP, Carpentier PA, Anger HA, Miller SD. Cutting edge: CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells suppress antigen-specific autoreactive immune responses and central nervous system inflammation during active experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Immunol*. 2002;169(9):4712–4716. doi: 10.4049/jimmunol.169.9.4712
 161. Abdurasulova IN, Klimenko VM. The role of immune and glial cells in neurodegenerative processes. *Medical Academic Journal*. 2011;11(1):12–29. EDN: TKPSIT
 162. Castillo-Alvarez F, Marzo-Sola ME. Role of intestinal microbiota in the development of multiple sclerosis. *Neurologia*. 2017;32(3):175–184. doi: 10.1016/j.nrl.2015.07.005
 163. Jäger A, Dardalhon V, Sobel RA, et al. Th1, Th17 and Th9 effector cells induce experimental autoimmune encephalomyelitis with different pathological phenotypes. *J Immunol*. 2009;183(11):7169–7177. doi: 10.4049/jimmunol.0901906
 164. Kamma E, Lasisi W, Libner C, et al. Central nervous system macrophages in progressive multiple sclerosis: relationship to neurodegeneration and therapeutics. *J Neuroinflammation*. 2022;19:45. doi: 10.1186/s12974-022-02408-y
 165. Gazzinelli-Guimaraes PH, Nutman TB. Helminth parasites and immune regulation. *F1000Res*. 2018;7:F1000. Faculty Rev-1685. doi: 10.12688/f1000research.15596

166. Barone M, Mendozzi L, D'Amico F, et al. Influence of a high-impact multidimensional rehabilitation program on the gut microbiota of patients with multiple sclerosis. *Int J Mol Sci.* 2021;22(13):7173. doi: 10.3390/ijms22137173
167. Bitan M, Weiss L, Reibstein I, et al. Influence of a high-impact multidimensional rehabilitation program on the gut microbiota of patients with multiple sclerosis. *Mol Immunol.* 2010;47(10):1890–1898. doi: 10.1016/j.molimm.2010.03.014
168. Badolati I, Sverremark-Ekström E, van der Heiden M. Th9 cells in allergic diseases: A role for the microbiota? *Scand J Immunol.* 2020;91(4):e12857. doi: 10.1111/sji.12857
169. Badolati I, van der Heiden M, Brodin D, et al. *Staphylococcus aureus*-derived factors promote human Th9 cell polarization and enhance a transcriptional program associated with allergic inflammation. *Eur J Immunol.* 2023;53(3):e2250083. doi: 10.1002/eji.202250083
170. Nowak EC, Weaver CT, Turner H, et al. IL-9 as a mediator of Th17-driven inflammatory disease. *J Exp Med.* 2009;206(8):1653–1660. doi: 10.1084/jem.20090246
171. Atarashi K, Tanoue T, Ando M, et al. Th17 cell induction by adhesion of microbes to intestinal epithelial cells. *Cell.* 2015;163(2):367–380. doi: 10.1016/j.cell.2015.08.058
172. Atarashi K, Nishimura J, Shima T, et al. ATP drives lamina propria T(H)17 cell differentiation. *Nature.* 2008;455(7214):808–812. doi: 10.1038/nature07240
173. Becattini S, Becattini S, Latorre D, et al. Functional heterogeneity of human memory CD4⁺ T cell clones primed by pathogens or vaccines. *Science.* 2015;347(6220):400–406. doi: 10.1126/science.1260668
174. Zielinski CE, Mele F, Aschenbrenner D, et al. Pathogen-induced human TH17 cells produce IFN- γ or IL-10 and are regulated by IL-1 β . *Nature.* 2012;484(7395):514–518. doi: 10.1038/nature10957
175. Tzartos JS, Friese MA, Craner MJ, et al. Interleukin-17 production in central nervous system-infiltrating T cells and glial cells is associated with active disease in multiple sclerosis. *Am J Pathol.* 2008;172(1):146–155. doi: 10.2353/ajpath.2008.070690
176. Kebir H, Kreyenborg K, Ifergan I, et al. Human TH17 lymphocytes promote blood-brain barrier disruption and central nervous system inflammation. *Nat Med.* 2007;13(10):1173–1175. doi: 10.1038/nm1651
177. Barnes JL, Plank MW, Asquith K, et al. T-helper 22 cells develop as a distinct lineage from Th17 cells during bacterial infection and phenotypic stability is regulated by T-bet. *Mucosal Immunol.* 2021;14(5):1077–1087. doi: 10.1038/s41385-021-00414-6
178. Rolla S, Bardina V, De Mercanti S, et al. Th22 cells are expanded in multiple sclerosis and are resistant to IFN- β . *J Leukoc Biol.* 2014;96(6):1155–1164. doi: 10.1189/jlb.5A0813-463RR
179. Xu W, Li R, Dai Y, et al. IL-22 secreting CD4⁺ T cells in the patients with neuromyelitis optica and multiple sclerosis. *J Neuroimmunol.* 2013;261(1–2):87–91. doi: 10.1016/j.jneuroim.2013.04.021
180. Ansaldo E, Slayden LC, Ching KL, et al. *Akkermansia muciniphila* induces intestinal adaptive immune responses during homeostasis. *Science.* 2019;364(6446):1179–1184. doi: 10.1126/science.aaw7479
181. Takahashi D, Hoshina N, Kabumoto Y, et al. Microbiota-derived butyrate limits the autoimmune response by promoting the differentiation of follicular regulatory T cells. *EBioMedicine.* 2020;58:102913. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.102913
182. Dhaeze T, Peelen E, Hombrouck A, et al. Circulating follicular regulatory T cells are defective in multiple sclerosis. *J Immunol.* 2015;195(3):832–840. doi: 10.4049/jimmunol.1500759
183. Shahi S, 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
184. Furusawa Y, Obata Y, Fukuda S, et al. Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells. *Nature.* 2013;504(7480):446–450. doi: 10.1038/nature12721
185. Qiu X, Zhang M, Yang X, et al. *Faecalibacterium prausnitzii* upregulates regulatory T cells and anti-inflammatory cytokines in treating TNBS-induced colitis. *J Crohns Colitis.* 2013;7(11):e558–568. doi: 10.1016/j.crohns.2013.04.002
186. Atarashi K, Tanoue T, Shima T, et al. Induction of colonic regulatory T cells by indigenous *Clostridium* species. *Science.* 2011;331(6015):337–341. doi: 10.1126/science.1198469
187. Vital M, Penton CR, Wang Q, et al. A gene-targeted approach to investigate the intestinal butyrate-producing bacterial community. *Microbiome.* 2013;1(1):8. doi: 10.1186/2049-2618-1-8
188. 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
189. Tejon GP, Manriques V, De Calisto J, et al. Vitamin A impairs the reprogramming of Tregs into IL-17-producing cells during intestinal inflammation. *Biomed Res Int.* 2015;2015:137893. doi: 10.1155/2015/137893
190. Viglietta V, Baecher-Allan C, Weiner HL, Hafler DA. Loss of functional suppression by CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells in patients with multiple sclerosis. *J Exp Med.* 2004;199(7):971–979. doi: 10.1084/jem.20031579
191. Haas J, Hug A, Viehöver A, et al. Reduced suppressive effect of CD4⁺CD25^{high} regulatory T cells on the T cell immune response against myelin oligodendrocyte glycoprotein in patients with multiple sclerosis. *Eur J Immunol.* 2005;35(11):3343–3352. doi: 10.1002/eji.200526065
192. Zhang H, Podojil JR, Chang J, et al. TGF- β -induced myelin peptide-specific regulatory T cells mediate antigen-specific suppression of induction of experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Immunol.* 2010;184(12):6629–6636. doi: 10.4049/jimmunol.0904044
193. Dombrowski Y, O'Hagan T, Dittmer M, et al. Regulatory T cells promote myelin regeneration in the central nervous system. *Nat Neurosci.* 2017;20(5):674–680. doi: 10.1038/nn.4528
194. Takata K, Kinoshita M, Okuno T, et al. The lactic acid bacterium *Pediococcus acidilactici* suppresses autoimmune encephalomyelitis by inducing IL-10-producing regulatory T cells. *PLoS One.* 2011;6(11):e27644. doi: 10.1371/journal.pone.0027644
195. Carrier Y, Yuan J, Kuchroo VK, Weiner HL. Th3 cells in peripheral tolerance. I. Induction of Foxp3-positive regulatory T cells by Th3 cells derived from TGF- β T cell-transgenic mice. *J Immunol.* 2007;178(1):179–185. doi: 10.4049/jimmunol.178.1.179
196. Abdurasulova IN, Matsulevich AV, Tarasova EA, et al. *Enterococcus faecium* L3 and glatiramer acetate ameliorate of experimental allergic encephalomyelitis (EAE) in rats by affecting different populations of immune cells. *Benef Microbes.* 2016;7(5):719–729. doi: 10.3920/BM2016.0018

197. Brucklacher-Waldert V, Carr EJ, Linterman MA, Veldhoen M. Cellular plasticity of CD4T cells in the intestine. *Front Immunol.* 2014;(5):488. doi: 10.3389/fimmu.2014.00488
198. Maceiras AR, Fonseca VR, Agua-Doce A, Graca L. T follicular regulatory cells in mice and men. *Immunology.* 2017;152(1):23–35. doi: 10.1111/imm.12774
199. Voronina EV, Talayev VYu. Development of follicular helper T cells. *Immunologiya.* 2018;39(4):230–238. EDN: SCTFLO doi: 18821/0206-4952-2018-39-4-230-238
200. Maynard CL, Elson CO, Hatton RD, Weaver CT. Reciprocal interactions of the intestinal microbiota and immune system. *Nature.* 2012;489(7415):231–241. doi: 10.1038/nature11551
201. Artis D. Epithelial-cell recognition of commensal bacteria and maintenance of immune homeostasis in the gut. *Nat Rev Immunol.* 2008;8(60):411–420. doi: 10.1038/nri2316
202. Correa-Oliveira R, Fachi JL, Vieira A, et al. Regulation of immune cell function by short-chain fatty acids. *Clin Transl Immunol.* 2016;5(4):e73. doi: 10.1038/cti.2016.17
203. Honda K, Littman DR. The microbiota in adaptive immune homeostasis and disease. *Nature.* 2016;535(7610):75–84. doi: 10.1038/nature18848
204. Walker AW, Sanderson JD, Churcher C, et al. High-throughput clone library analysis of the mucosa-associated microbiota reveals dysbiosis and differences between inflamed and non-inflamed regions of the intestine in inflammatory bowel disease. *BMC Microbiol.* 2011;11:7. doi: 10.1186/1471-2180-11-7
205. den Besten G, van Eunen K, Groen AK, et al. The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism. *J Lipid Res.* 2013;54(9):2325–2340. doi: 10.1194/jlr.R036012
206. Hugenholtz F, Mullaney JA, Kleerebezem M, et al. Modulation of the microbial fermentation in the gut by fermentable carbohydrates. *Bioactive Carbohydr Dietary Fibre.* 2013;2(2):133–142. doi: 10.1016/j.bcdf.2013.09.008
207. Louis P, Flint HJ. Formation of propionate and butyrate by the human colonic microbiota. *Environ Microbiol.* 2017;19(1):29–41. doi: 10.1111/1462-2920.13589
208. Venegas DP, De la Fuente MK, Landskron G. Short chain fatty acids (SCFAs) mediated gut epithelial and immune regulation and its relevance for inflammatory bowel diseases. *Front Immunol.* 2019;10:277. doi: 10.3389/fimmu.2019.00277
209. Morrison DJ, Preston T. Formation of short chain fatty acids by the gut microbiota and their impact on human metabolism. *Gut Microbes.* 2016;7(3):189–200. doi: 10.1080/19490976.2015.1134082
210. Anand S, Kaur H, Mande SS. Comparative *in silico* analysis of butyrate production pathways in gut commensals and pathogens. *Front Microbiol.* 2016;7:1945. doi: 10.3389/fmicb.2016.01945
211. Vital M, Howe AC, Tiedje JM. Revealing the bacterial butyrate synthesis pathways by analyzing (meta)genomic data. *mBio.* 2014;5(2):e00889. doi: 10.1128/mBio.00889-14
212. Arpaia N, Campbell C, Fan X, et al. Metabolites produced by commensal bacteria promote peripheral regulatory T-cell generation. *Nature.* 2013;504(7480):451–455. doi: 10.1038/nature12726
213. Park J, Wang Q, Wu Q, et al. Bidirectional regulatory potentials of short-chain fatty acids and their G-protein-coupled receptors in autoimmune neuroinflammation. *Sci Rep.* 2019;9(1):8837. doi: 10.1038/s41598-019-45311-y
214. Dusch A, Gisevius B, Hirschberg S, et al. Propionic acid shapes the multiple sclerosis disease course by an immunomodulatory mechanism. *Cell.* 2020;180(6):1067–1080.e16. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.035
215. 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
216. Takewaki D, Suda W, Sato W, et al. Alterations of the gut ecological and functional microenvironment in different stages of multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2020;117(36):22402–22412. doi: 10.1073/pnas.2011703117
217. Van den Abbeele P, Belzer C, Goossens M, et al. Butyrate-producing *Clostridium* cluster XIVa species specifically colonize mucins in an *in vitro* gut model. *ISME J.* 2013;7(5):949–961. doi: 10.1038/ismej.2012.158
218. Kim CH, Park J, Kim M. Gut microbiota-derived short-chain fatty acids, T cells, and inflammation. *Immune Netw.* 2014;14(6):277–288. doi: 10.4110/in.2014.14.6.277
219. Round JL, Mazmanian SK. Inducible Foxp3⁺ regulatory T cell development by a commensal bacterium of the intestinal microbiota. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2010;107(27):12204–12209. doi: 10.1073/pnas.0909122107
220. Olsson A, Gustavsen S, Nguyen TD, et al. Serum short-chain fatty acids and associations with inflammation in newly diagnosed patients with multiple sclerosis and healthy controls. *Front Immunol.* 2021;12:661493. doi: 10.3389/fimmu.2021.661493
221. Trend S, Leffler J, Jones AP, et al. Associations of serum short-chain fatty acids with circulating immune cells and serum biomarkers in patients with multiple sclerosis. *Sci Rep.* 2021;11(1):5244. doi: 10.1038/s41598-021-84881-8
222. Becker A, Abuazab M, Schwiertz A, et al. Short-chain fatty acids and intestinal inflammation in multiple sclerosis: modulation of female susceptibility by microbial products? *Auto Immun Highlights.* 2021;12(1):7. doi: 10.1186/s13317-021-00149-1
223. Vigiuetta V, Baecher-Allan C, Weiner HL, Hafler DA. Loss of functional suppression by CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells in patients with multiple sclerosis. *J Exp Med.* 2004;199(7):971–979. doi: 10.1084/jem.20031579
224. Haas J, Fritzsche B, Trübswetter P, et al. Prevalence of newly generated naive regulatory T cells (Treg) is critical for Treg suppressive function and determines Treg dysfunction in multiple sclerosis. *J Immunol.* 2007;179(2):1322–1330. doi: 10.4049/jimmunol.179.2.1322
225. Venken K, Hellings N, Liblau R, Stinissen P. Disturbed regulatory T cell homeostasis in multiple sclerosis. *Trends Mol Med.* 2010;16(2):58–68. doi: 10.1016/j.molmed.2009.12.003
226. Roager HM, Licht TR. Microbial tryptophan catabolites in health and disease. *Nat Commun.* 2018;9:3294. doi: 10.1038/s41467-018-05470-4
227. Singh NP, Singh UP, Rouse M, et al. Dietary indoles suppress delayed-type hypersensitivity by inducing a switch from proinflammatory Th17 cells to anti-inflammatory regulatory T cells through regulation of micro-RNA. *J Immunol.* 2016;196(3):1108–1122. doi: 10.4049/jimmunol.1501727
228. Beischlag TV, Luis Morales J, Hollingshead BD, Perdew GH. The aryl hydrocarbon receptor complex and the control of gene

- expression. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr.* 2008;18(3):207–250. doi: 10.1615/critreveukaryogeneexpr.v18.i3.20
229. Lamas B, Natividad JM, Sokol H. Aryl hydrocarbon receptor and intestinal immunity. *Mucosal Immunol.* 2018;11(4):1024–1038. doi: 10.1038/s41385-018-0019-2
 230. Cervantes-Barragan L, Chai JN, Tianero MD, et al. *Lactobacillus reuteri* induces gut intraepithelial CD4(+)CD8α(+) T cells. *Science.* 2017;357(6353):806–810. doi: 10.1126/science.aah5825
 231. Rothhammer V, Borucki DM, Sanchez MIG, et al. Dynamic regulation of serum aryl hydrocarbon receptor agonists in MS. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2017;4(4):e359. doi: 10.1212/NXI.0000000000000359
 232. Tsaktanis T, Beyer T, Nirschl L, et al. Aryl hydrocarbon receptor plasma agonist activity correlates with disease activity in progressive MS. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2021;8(2):e933. doi: 10.1212/NXI.0000000000000933
 233. Quintana FJ, Basso AS, Iglesias AH, et al. Control of T(reg) and T(H)17 cell differentiation by the aryl hydrocarbon receptor. *Nature.* 2008;453(7191):65–71. doi: 10.1038/nature06880
 234. Hanieh H, Alzahrani A. MicroRNA-132 suppresses autoimmune encephalomyelitis by inducing cholinergic anti-inflammation: A new Ahr-based exploration. *Eur J Immunol.* 2013;43(10):2771–2782. doi: 10.1002/eji.201343486
 235. Alzahrani A, Maged M, Hairul-Islam MI, et al. Activation of aryl hydrocarbon receptor signaling by a novel agonist ameliorates autoimmune encephalomyelitis. *PLoS One.* 2019;14(4):e0215981. doi: 10.1371/journal.pone.0215981
 236. Neamah WH, Busbee PB, Alghetaa H, et al. AhR activation leads to alterations in the gut microbiome with consequent effect on induction of myeloid derived suppressor cells in a CXCR2-dependent manner. *Int J Mol Sci.* 2020;21(24):9613. doi: 10.3390/ijms21249613
 237. Mangalam A, Murray J. Microbial monotherapy with *Prevotella histicola* for patients with multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother.* 2019;19(1):45–53. doi: 10.1080/14737175.2019.1555473
 238. Hwang SJ, Hwang YJ, Yun MO, et al. Indoxyl 3-sulfate stimulates Th17 differentiation enhancing phosphorylation of c-Src and STAT3 to worsen experimental autoimmune encephalomyelitis. *Toxicol Lett.* 2013;220(2):109–117. doi: 10.1016/j.toxlet.2013.04.016
 239. Kishikawa T, Ogawa K, Motooka D. A metagenome-wide association study of gut microbiome in patients with multiple sclerosis revealed novel disease pathology. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020;10:585973. doi: 10.3389/fcimb.2020.585973
 240. Jangi S, Gandhi R, Cox LM, et al. Alterations of the human gut microbiome in multiple sclerosis. *Nat Commun.* 2016;7:12015. doi: 10.1038/ncomms12015
 241. Martins TB, Rose JW, Jaskowski TD, et al. Analysis of proinflammatory and anti-inflammatory cytokine serum concentrations in patients with multiple sclerosis by using a multiplexed immunoassay. *Am J Clin Pathol.* 2011;136(5):696–704. doi: 10.1309/AJCP7UBK8IBVMVNR
 242. Nichols FC, Housley WJ, O'Connor CA, et al. Unique lipids from a common human bacterium represent a new class of Toll-like receptor 2 ligands capable of enhancing autoimmunity. *Am J Pathol.* 2009;175(6):2430–2438. doi: 10.2353/ajpath.2009.090544
 243. Farrokhi V, Nemati R, Nichols FC, et al. Bacterial lipodipeptide, Lipid 654, is a microbiome-associated biomarker for multiple sclerosis. *Clin Trans Immunol.* 2013;2(11):e8. doi: 10.1038/cti.2013.11
 244. Yokote H, Miyake S, Croxford JL, et al. NKT cell-dependent amelioration of a mouse model of multiple sclerosis by altering gut flora. *Am J Pathol.* 2008;173(6):1714–1723. doi: 10.2353/ajpath.2008.080622
 245. Haghighi A, Jorg S, Duscha 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
 246. Lemus HN, Warrington AE, Rodriguez M. Multiple sclerosis: mechanisms of disease and strategies for myelin and axonal repair. *Neurol Clin.* 2018;36(1):1–11. doi: 10.1016/j.ncl.2017.08.002
 247. Ochoa-Repáraz 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
 248. Mizerski B, Böhringer S, Klein W, et al. Inhibitors in the NfκB cascade comprise prime candidate genes predisposing to multiple sclerosis, especially in selected combinations. *Genes Immun.* 2002;3(4):211–219. doi: 10.1038/sj.gene.6363846
 249. Gilli F, Lindberg RLP, Velentino P, et al. Learning from nature: pregnancy changes the expression of inflammation-related genes in patients with multiple sclerosis. *PLoS One.* 2010;5(1):e8962. doi: 10.1371/journal.pone.0008962
 250. Bang C, Weidenbach K, Gutschmann T, et al. The intestinal archaea *Methanospiraeta stadtmanae* and *Methanobrevibacter smithii* activate human dendritic cells. *PLoS One.* 2014;9(6):e99411. doi: 10.1371/journal.pone.0099411
 251. Samuel BS, Hansen EE, Manchester JK, et al. Genomic and metabolic adaptations of *Methanobrevibacter smithii* to the human gut. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2007;104(25):10643–10648. doi: 10.1073/pnas.0704189104
 252. Kusu T, Kayama H, Konoshita M, et al. Ecto-nucleoside triphosphate diphosphohydrolase 7 controls Th17 cell responses through regulation of luminal ATP in the small intestine. *J Immunol.* 2013;190(2):774–783. doi: 10.4049/jimmunol.1103067
 253. 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
 254. Fujinami RS, von Herrath MG, Christen U, Whittton JL. Molecular mimicry, bystander activation, or viral persistence: infections and autoimmune disease. *Clin Microbiol Rev.* 2006;19(1):80–94. doi: 10.1128/CMR.19.1.80-94.2006
 255. Vanderlugt CJ, Miller SD. Epitope spreading. *Curr Opin Immunol.* 1996;8(6):831–836. doi: 10.1016/s0952-7915(96)80012-4
 256. Fujinami RS, Oldstone MB. Amino acid homology between the encephalitogenic site of myelin basic protein (MBP) and virus: mechanism for autoimmunity. *Science.* 1985;230(4729):1043–1045. doi: 10.1126/science.2414848
 257. Christen U, von Herrath MG. Induction, acceleration or prevention of autoimmunity by molecular mimicry. *Mol Immunol.* 2004;40(14–15):1113–1120. doi: 10.1016/j.molimm.2003.11.014
 258. Tough DF, Sun S, Sprent J. T cell stimulation *in vivo* by lipopolysaccharide (LPS). *J Exp Med.* 1997;185(12):2089–2094. doi: 10.1084/jem.185.12.2089
 259. Infante-Duarte C, Kamradt T. Lipopeptides of *Borrelia burgdorferi* outer surface proteins induce Th1 phenotype development in

- ab TCR transgenic mice. *Infect Immun*. 1997;65(10):4094–4099. doi: 10.1128/iai.65.10.4094-4099.1997
260. Miller SD, Vanderlugt CL, Begolka WS, et al. Persistent infection with Theiler's virus leads to CNS autoimmunity via epitope spreading. *Nat Med*. 1997;3(10):1133–1136. doi: 10.1038/nm1097-1133
 261. Kamradt T, Soloway PD, Perkins DL, Gefters ML. Pertussis toxin prevents the induction of peripheral T cell anergy and enhances the T cell response to an encephalitogenic peptide of myelin basic protein. *J Immunol*. 1991;147(10):3296–3302. doi: 10.4049/jimmunol.147.10.3296
 262. White J, Herman A, Pullen AM, et al. The Vb-specific superantigen staphylococcal enterotoxin B: stimulation of mature T cells and clonal deletion in neonatal mice. *Cell*. 1989;56(1):27–35. doi: 10.1016/0092-8674(89)90980-x
 263. Segal BM, Klinman DM, Shevach EM. Microbial products induce autoimmune disease by an IL-12-dependent pathway. *J Immunol*. 1997;158(11):5087–5090. doi: 10.4049/jimmunol.158.11.5087
 264. Blander JM, Torchinsky MB, Campisi L. Revisiting the old link between infection and autoimmune disease with commensals and T helper 17 cells. *Immunol Res*. 2012;54(1–3):50–68. doi: 10.1007/s12026-012-8311-9
 265. Balakrishnan B, Taneja V. Microbial modulation of the gut microbiome for treating autoimmune diseases. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;12(10):985–996. doi: 10.1080/17474124.2018.1517044
 266. Brocke S, Gaur A, Piercy C, et al. Induction of relapsing paralysis in experimental autoimmune encephalomyelitis by bacterial superantigen. *Nature*. 1993;365(6447):642–644. doi: 10.1038/365642a0
 267. Krishnamoorthy G, Holz A, Wekerle H. Experimental models of spontaneous autoimmune disease in the central nervous system. *J Mol Med (Berl)*. 2007;85(11):1161–1173. doi: 10.1007/s00109-007-0218-x
 268. Banki K, Colombo E, Sia F, et al. Oligodendrocyte-specific expression and autoantigenicity of transaldolase in multiple sclerosis. *J Exp Med*. 1994;180(5):1649–1663. doi: 10.1084/jem.180.5.1649
 269. Anderson DC, van Schooten WC, Barry ME, et al. A *Mycobacterium leprae*-specific human T cell epitope crossreactive with an HLA-DR2 peptide. *Science*. 1988;242(4876):259–261. doi: 10.1126/science.2459778
 270. Atkinson MA, Bowman MA, Campbell L, et al. Cellular immunity to a determinant common to glutamic acid decarboxylase and Coxsackie virus in insulin dependent diabetes. *J Clin Invest*. 1994;94(5):2125–2129. doi: 10.1172/JCI117567
 271. van Eden W, Holoshitz J, Nevo Z, et al. Arthritis induced by a T-lymphocyte clone that responds to *Mycobacterium tuberculosis* and to cartilage proteoglycans. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1985;82(15):5117–5120. doi: 10.1073/pnas.82.15.5117
 272. Garza KM, Tung KS. Frequency of molecular mimicry among T cell peptides as the basis for autoimmune disease and autoantibody induction. *J Immunol*. 1995;155(11):5444–5448.
 273. Singh VK, Yamaki K, Donoso LA, Shinohara T. Molecular mimicry: yeast histone H3-induced experimental autoimmune uveitis. *J Immunol*. 1989;142(5):1512–1517. doi: 10.4049/jimmunol.142.5.1512
 274. Mangalam AK, Yadav M, Yadav R. The emerging world of microbiome in autoimmune disorders: Opportunities and challenges. *Indian J Rheumatol*. 2021;16(1):57–72. doi: 10.4103/injr.injr_210_20
 275. Evavold BD, Sloan-Lancaster J, Wilson KJ, et al. Specific T cell recognition of minimally homologous peptides: evidence for multiple endogenous ligands. *Immunity*. 1995;2(5):655–663. doi: 10.1016/1074-7613(95)90010-1
 276. Ausubel LJ, Kwan CK, Sette A, et al. Complementary mutations in an antigenic peptide allow for crossreactivity of autoreactive T-cell clones. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1996;93(26):15317–15322. doi: 10.1073/pnas.93.26.15317
 277. Martin R, Vergelli M, Gran B, et al. Predictable TCR antigen recognition based on peptide scans leads to the identification of agonist ligands with no sequence homology. *J Immunol*. 1998;160(8):3631–3636.
 278. Hausmann S, Martin M, Gauthier L, Wucherpfennig KW. Structural features of autoreactive TCR that determine the degree of degeneracy in peptide recognition. *J Immunol*. 1999;162(1):338–344. doi: 10.4049/jimmunol.162.1.338
 279. Wucherpfennig KW, Strominger JL. Molecular mimicry in T-cell mediated autoimmunity: viral peptides activate human T cell clones specific for myelin basic protein. *Cell*. 1995;80(5):695–705. doi: 10.1016/0092-8674(95)90348-8
 280. Grogan JL, Kramer A, Nogai A, et al. Cross-reactivity of myelin basic protein-specific T cells with multiple microbial peptides: experimental autoimmune encephalomyelitis induction in TCR transgenic mice. *J Immunol*. 1999;163(7):3764–3770. doi: 10.4049/jimmunol.163.7.3764
 281. Parry SL, Hall FC, Olson J, et al. Autoreactivity versus autoaggression: a different perspective on human autoantigens. *Curr Opin Immunol*. 1998;10(6):663–668. doi: 10.1016/s0952-7915(98)80086-1
 282. Gautam AM, Liblau R, Chelvanayagam G, et al. A viral peptide with limited homology to a self peptide can induce clinical signs of experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Immunol*. 1998;161(1):60–64. doi: 10.4049/jimmunol.161.1.60
 283. Gautam AM, Pearson CI, Smilek DE, et al. A polyaniline peptide with only five native myelin basic protein residues induces autoimmune encephalomyelitis. *J Exp Med*. 1992;176(2):605–609. doi: 10.1084/jem.176.2.605
 284. Ufret-Vincenty RL, Quigley L, Tresser N, et al. *In vivo* survival of viral antigenspecific T cells that induce experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Exp Med*. 1998;188(9):1725–1738. doi: 10.1084/jem.188.9.1725
 285. Lerner A, Aminov R, Matthias T. Dysbiosis may trigger autoimmune diseases via inappropriate post-translational modification of host proteins. *Front Microbiol*. 2016;5(7):84. doi: 10.3389/fmicb.2016.00084
 286. Root-Bernstein RS, Westall FC. Serotonin binding sites. II. Muramyl dipeptide binds serotonin binding sites on MBP, LHRH, and MSH-ACTH 4–10. *Brain Res Bull*. 1990;25(6):827–841. doi: 10.1016/0361-9230(90)90178-3
 287. Westall FC, Root-Bernstein RS. An explanation of prevention and suppression of EAE. *Mol Immunol*. 1983;20(2):169–177. doi: 10.1016/0161-5890(83)90128-1
 288. Duc D, Vigne S, Bernier-Latmani J, et al. Disrupting myelin-specific Th17 cell gut homing confers protection in an adoptive transfer experimental autoimmune encephalomyelitis. *Cell Rep*. 2019;29(2):378–390. doi: 10.1016/j.celrep.2019.09.002
 289. Isailovic N, Daigo K, Mantovani A, Selmi C. Interleukin-17 and innate immunity in infections and chronic inflammation. *J Autoimmun*. 2015;60:1–11. doi: 10.1016/j.jaut.2015.04.006

290. Fox A, Fox K, Christensson B, et al. Absolute identification of muramic acid, at trace levels, in human septic synovial fluids *in vivo* and absence in aseptic fluids. *Infect Immun*. 1996;64(9):3911–3915. doi: 10.1128/iai.64.9.3911–3915.1996
291. Blais Lecours P, Duchaine C, Taillefer M, et al. Immunogenic properties of archaeal species found in bioaerosols. *PLoS One*. 2011;6(8):e23326. doi: 10.1371/journal.pone.0023326
292. Duchmann R, May E, Heike M, et al. T cell specificity and cross reactivity towards enterobacteria, bacteroides, bifidobacterium, and antigens from resident intestinal flora in humans. *Gut*. 1999;44(6):812–818. doi: 10.1136/gut.44.6.812
293. McCoy KD, Burkhard R, Geuking MB. The microbiome and immune memory formation. *Immunol Cell Biol*. 2019;97(7):625–635. doi: 10.1111/imcb.12273
294. Jahnke U, Fischer EH, Alvord ECJ. Sequence homology between certain viral proteins and proteins related to encephalomyelitis and neuritis. *Science*. 1985;229(4710):282–284. doi: 10.1126/science.2409602
295. Marietta EV, Murray JA, Luckey DH, et al. Human gut-derived *Prevotella histicola* suppresses inflammatory arthritis in humanized mice. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(12):2878–2888. doi: 10.1002/art.39785
296. Yadav SK, Boppana S, Ito N, et al. Gut dysbiosis breaks immunological tolerance toward the central nervous system during young adulthood. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2017;114(44):E9318–E9327. doi: 10.1073/pnas.1615715114
297. Mosca A, Leclerc M, Hugot JP. Gut microbiota diversity and human diseases: should we reintroduce key predators in our ecosystem? *Front Microbiol*. 2016;7:455. doi: 10.3389/fmicb.2016.00455
298. Qin J, Li R, Raes J, et al. A human gut microbial gene catalog established by metagenomic sequencing. *Nature*. 2010;464(7285):59–65. doi: 10.1038/nature08821
299. Bergstrom JH, Birchenough GM, Katona G, et al. Gram-positive bacteria are held at a distance in the colon mucus by the lectin-like protein ZG16. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2016;113(48):13833–13838. doi: 10.1073/pnas.1611400113
300. Donaldson GP, Lee SM, Mazmanian SK. Gut biogeography of the bacterial microbiota. *Nat Rev Microbiol*. 2016;14(1):20–32. doi: 10.1038/nrmicro3552
301. Derrien M, van Passel MW, van de Bovenkamp JH, et al. Mucin-bacterial interactions in the human oral cavity and digestive tract. *Gut Microbes*. 2010;1(4):254–268. doi: 10.4161/gmic.1.4.12778
302. Yu Y, Sitaraman S, Gewirtz AT. Intestinal epithelial cell regulation of mucosal inflammation. *Immunol Res*. 2004;29(1–3):55–68. doi: 10.1385/IR:29:1–3:055
303. Cerutti F, Rescigno M. The biology of intestinal immunoglobulin A responses. *Immunity*. 2008;28(6):740–750. doi: 10.1016/j.immuni.2008.05.001
304. Wells JM, Loonen LM, Karczewski JM. The role of innate signaling in the homeostasis of tolerance and immunity in the intestine. *Int J Med Microbiol*. 2010;300(1):41–48. doi: 10.1016/j.ijmm.2009.08.008
305. Wells JM, Rossi O, Meijerink M, van Baarlen P. Epithelial cross-talk at the microbiota-mucosal interface. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108 Suppl 1(Suppl 1):4607–4614. doi: 10.1073/pnas.1000092107
306. Harris G, KuoLee R, Chen WX. Role of toll-like receptors in health and diseases of gastrointestinal tract. *World J Gastroenterol*. 2006;12(14):2149–2160. doi: 10.3748/wjg.v12.i14.2149
307. Günzel D, Yu AS. Claudins and the modulation of tight junction permeability. *Physiol Rev*. 2013;93(2):525–569. doi: 10.1152/physrev.00019.2012
308. Sato T, van Es JH, Snippert HJ, et al. Paneth cells constitute the niche for Lgr5 stem cells in intestinal crypts. *Nature*. 2011;469(7330):415–418. doi: 10.1038/nature09637
309. Wells JM, Brummer RJ, Derrien M, et al. Homeostasis of the gut barrier and potential biomarkers. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2017;312(3):G171–G193. doi: 10.1152/ajpgi.00048.2015
310. Everard A, Belzer C, Geurts L, et al. Cross-talk between *Akkermansia muciniphila* and intestinal epithelium controls diet-induced obesity. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2013;110(22):9066–9071. doi: 10.1073/pnas.1219451110
311. Peng L, Li ZR, Green RS, et al. Butyrate enhances the intestinal barrier by facilitating tight junction assembly via activation of AMP-activated protein kinase in Caco-2 cell monolayers. *J Nutr*. 2009;139(9):1619–1625. doi: 10.3945/jn.109.104638
312. Plovier H, Everard A, Druart C, et al. A purified membrane protein from *Akkermansia muciniphila* or the pasteurized bacterium improves metabolism in obese and diabetic mice. *Nat Med*. 2017;23(1):107–113. doi: 10.1038/nm.4236
313. Kang CS, Ban M, Choi EJ, et al. Extracellular vesicles derived from gut microbiota, especially *Akkermansia muciniphila*, protect the progression of dextran sulfate sodium-induced colitis. *PLoS One*. 2013;8(10):e76520. doi: 10.1371/journal.pone.0076520
314. Mo Q, Liu T, Fu A, et al. Novel gut microbiota patterns involved in the attenuation of dextran sodium sulfate-induced mouse colitis mediated by glycerol monolaurate via inducing anti-inflammatory responses. *mBio*. 2021;12(5):e02148–21. doi: 10.1128/mBio.02148-21
315. Li J, Li Y, Zhou Y, et al. Actinomyces and alimentary tract diseases: a review of its biological functions and pathology. *Biomed Res Int*. 2018;2018:3820215. doi: 10.1155/2018/3820215
316. Sellon RK, Tonkonogy S, Schultz M, et al. Resident enteric bacteria are necessary for development of spontaneous colitis and immune system activation in interleukin-10-deficient mice. *Infect Immun*. 1998;66(11):5224–5231. doi: 10.1128/IAI.66.11.5224–5231.1998
317. Winter SE, Winter MG, Xavier MN, et al. Host-derived nitrate boosts growth of *E. coli* in the inflamed gut. *Science*. 2013;339(6120):708–711. doi: 10.1126/science.1232467
318. Baumgart M, Dogan B, Rishniw M, et al. Culture independent analysis of ileal mucosa reveals a selective increase in invasive *Escherichia coli* of novel phylogeny relative to depletion of *Clostridiales* in Crohn's disease involving the ileum. *ISME J*. 2007;1(5):403–418. doi: 10.1038/ismej.2007.52
319. Williams JM, Duckworth CA, Burkitt MD, et al. Epithelial cell shedding and barrier function: A matter of life and death at the small intestinal villus tip. *Vet Pathol*. 2015;52(3):445–455. doi: 10.1177/0300985814559404
320. Bertin Y, Girardeau JP, Chaucheyras-Durand F, et al. Enterohaemorrhagic *Escherichia coli* gains a competitive advantage by using ethanolamine as a nitrogen source in the bovine intestinal content. *Environ Microbiol*. 2011;13(2):365–377. doi: 10.1111/j.1462-2920.2010.02334.x
321. Garsin DA. Ethanolamine utilization in bacterial pathogens: roles and regulation. *Nat Rev Microbiol*. 2010;8(4):290–295. doi: 10.1038/nrmicro2334

322. Olsen I, Nichols FC. Are sphingolipids and serine dipeptide lipids underestimated virulence factors of *Porphyromonas gingivalis*? *Infect Immun*. 2018;86(7):e00035–18. doi: 10.1128/IAI.00035-18
323. Kim YJ, Kang HY, Han Y, et al. A bloodstream infection by *Ruminococcus gnavus* in a patient with a gall bladder perforation. *Anaerobe*. 2017;47:129–131. doi: 10.1016/j.anaerobe.2017.05.007
324. Wang F, Graham WV, Wang Y, et al. Interferon-gamma and tumor necrosis factor-alpha synergize to induce intestinal epithelial barrier dysfunction by up-regulating myosin light chain kinase expression. *Am J Pathol*. 2005;166(2):409–419. doi: 10.2353/ajpath.2006.060681
325. Marrie RA, Yu BN, Leung S, et al. The utility of administrative data for surveillance of comorbidity in multiple sclerosis: a validation study. *Neuroepidemiology*. 2013;40(2):85–92. doi: 10.1159/000343188
326. Koenig J, Cote N. Equine gastrointestinal motility – ileus and pharmacological modification. *Can Vet J*. 2006;47(6):551–559.
327. Christakos S. Recent advances in our understanding of 1,25-dihydroxyvitamin D(3) regulation of intestinal calcium absorption. *Arch Biochem Biophys*. 2012;523(1):73–76. doi: 10.1016/j.abb.2011.12.020
328. Somlyo AP, Somlyo AV. Signal transduction and regulation in smooth muscle. *Nature*. 1994;372(6503):231–236. doi: 10.1038/372231a0
329. König J, Wells J, Cani PD, et al. Human intestinal barrier function in health and disease. *Clin Transl Gastroenterol*. 2016;7(10):e196. doi: 10.1038/ctg.2016.54
330. Kawamoto S, Maruya M, Kato LM, et al. Foxp3(+) T cells regulate immunoglobulin a selection and facilitate diversification of bacterial species responsible for immune homeostasis. *Immunity*. 2014;41(1):152–165. doi: 10.1016/j.immuni.2014.05.016
331. Nakajima A, Vogelzang A, Maruya M, et al. IgA regulates the composition and metabolic function of gut microbiota by promoting symbiosis between bacteria. *J Exp Med*. 2018;215(8):2019–2034. doi: 10.1084/jem.20180427
332. 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
333. Rojas OL, Pröbstel AK, Porfilio EA, et al. Recirculating intestinal IgA-producing cells regulate neuroinflammation via IL-10. *Cell*. 2019;176(3):610–624.e18. doi: 10.1016/j.cell.2018.11.035

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: 0000-0003-1010-6768;
 eLibrary SPIN: 5019-3940;
 e-mail: i_abdurasulova@mail.ru

Irina N. Abdurasulova — Cand. Sci. (Biology),
 Head of the Pavlov Department of Physiology.
 Address: 12 Academician Pavlov St.,
 Saint Petersburg, 197022, Russia
 ORCID: 0000-0003-1010-6768;
 eLibrary SPIN: 5019-3940;
 e-mail: i_abdurasulova@mail.ru