



К. П. ПОТАПОВА

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ

## Вплив мікробіоти кишечника та моделі харчування на патогенез та перебіг розсіяного склерозу

Вивчення ролі кишкової мікробіоти у патогенезі аутоімунних та демієлінізуювальних захворювань має важливе значення. Отримані протягом останнього десятиліття експериментальні дані свідчать про тісний зв'язок між імунною системою та мікробіотою кишечника. У проаналізованій літературі знайдено додаткове підтвердження участі мікробіоти кишечника в імунорегуляції та розвитку імунопосередкованих захворювань: ревматоїдного артриту, псоріазу, синдрому Шегрена, розсіяного склерозу, метаболічного синдрому, аутоімунного гепатиту, цукрового діабету 1 типу, спондилоартриту, запальних захворювань кишечника. Дослідження останніх років продемонстрували, що кишкова мікробіота за допомогою численних мікробних сполучень, вегетативної нервової системи, продукування нейрометаболітів, сигнальних молекул та нейротрансмітерів чинить вплив на функціонування центральної нервової системи. Враховуючи це, запропоновано модель осі «кишечник — мозок», яка передбачає взаєморегуляцію між кишковою мікробіотою та центральною нервовою системою. Виявлення впливу кишкової мікробіоти на функціонування імунної та нервової систем зумовило підвищений науковий інтерес до мікробіоти кишечника як етіопатогенетичного фактора розвитку такого аутоімунного захворювання, як розсіяний склероз. Виявлено, що склад та особливості кишкової мікробіоти у хворих на розсіяний склероз порівняно зі здоровими особами відрізняються. Поки що точно не встановлено, який тип мікроорганізмів асоційований з розвитком цього захворювання та характером його перебігу. Тому для пошуку способів корекції порушень у пацієнтів із розсіяним склерозом необхідним є вивчення складу кишкової мікробіоти. Важливою складовою таких досліджень є оцінка моделі харчування, оскільки саме дієтичний патерн визначає енетеротип людини та впливає на концентрацію та розподіл мікроорганізмів у кишечнику. Тому необхідно зіставляти результати дослідження складу кишкової мікробіоти з типом дієтичного патерну пацієнта.

**Ключові слова:** розсіяний склероз, кишкова мікробіота, мікробіом кишечника, аутоімунні захворювання, дієтичний патерн.

### Вплив мікробіоти кишечника на імунітет і центральну нервову систему

Усі мікроорганізми, зокрема бактерії, археї (одноклітинні прокариоти), гриби та віруси, які існують у симбіозі з організмом людини, мають назву «мікробіота». Загальний склад геному, вміст білків та метаболітів усіх мікроорганізмів у цій екосистемі називають мікробіомом [13].

Мікробіота кишечника — складна екосистема, яка містить понад 1 тис. видів бактерій та мільярди

клітин, необхідних для процесу травлення, засвоєння їжі, синтезу вітамінів, підтримання метаболічної функції організму та імунних реакцій. Біомаса кишкової флори становить від 1,5 до 3,0 кг [1]. Загальний геном мікробіому кишечника кодує близько 3 млрд генів, тобто в 100 разів більше генів, ніж в організмі людини [14, 32]. Велика кількість кишкових мікроорганізмів є його невід'ємною складовою, яка забезпечує нормальне функціонування.

Проекти The Metagenomics of the Human Intestinal Tract і The Human Microbiome Project надали інформацію про 2172 види мікроорганізмів в організмі людини, які належать до 12 типів. Із них

© К. П. Потапова, 2019

93,5 % належать до типу *Proteobacteria*, *Firmicutes*, *Actinobacteria* та *Bacteroidetes* [19, 20, 35]. Найбільша кількість бактерій є представниками типів *Firmicutes* і *Bacteroidetes*, зокрема роди *Prevotella*, *Bacteroides* та *Ruminococcus*. Колонізація кишечника людини починається з моменту її народження і стає відносно стабільною у зрілому віці. Кишкова мікробіота не є сталою, оскільки на неї впливають численні чинники. Мікробіом у представників різних етнічних груп має певні відмінності.

Симбіози мікроорганізмів можуть утворювати мікробні сполучення, які пригнічують ріст патогенів та інвазивних мікроорганізмів, а також регулюють низку фізіологічних функцій: колонізаційну, детоксикаційну, біосинтетичну, травну, трофічну, фізико-хімічну, енергетичну та імуномодулювальну [2].

Лімфоїдна тканина, асоційована з кишечником (gut-associated lymphoid tissue — GALT), яка містить як організовані структури (пеєрові бляшки, апендикс, лімфатичні вузли), так і клітинні елементи імунної системи, є однією зі складових імунітету. Вона добре структурована і поділяється на індуктивну та ефекторну зони. В індуктивній зоні відбувається ідентифікація, презентація антигену, формування популяції антигенспецифічних Т- і В-лімфоцитів. Ефекторна зона складається з епітеліальних клітин слизової оболонки кишечника та лімфоцитів власної пластинки (*lamina propria*) [3]. У цій зоні синтезуються імуноглобуліни (Ig). Пеєрові бляшки покриває фолікул-асоційований епітелій — мікроскладчасті М-клітини, котрі входять до складу епітелію мигдаликів. М-клітина має короткі цитоплазматичні відростки та утворює внутрішньо-епітеліальну кишеню, в якій розташовані антигенпрезентувальні клітини, В-лімфоцити, Т-лімфоцити, макрофаги, дендритні клітини. Спеціалізовані М-клітини епітелію захоплюють антигени і транспортують їх до клітин імунної системи. Ітраепітеліальні Т-лімфоцити кишечника беруть участь у регулюванні кишкового гомеостазу, підтримують бар'єрну функцію епітелію та відповідають за протипатогенний захист. Фізіологічною функцією GALT є формування імунної толерантності до харчових антигенів та автоантигенів. Найбільш важливу роль у регуляції імунної відповіді та периферичної імунної автотолерантності до антигенів відіграють Т-клітини, особливо субпопуляції CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg-клітин. Вони супресують активацію та експансію потенційно патогенних автореактивних Т-клітин, які у нормі наявні в системі імунітету. У недавніх дослідженнях встановлено, що важливим чинником патогенезу аутоімунних захворювань є зрив імунної толерантності до автоантигенів та виникнення дисбалансу між Th1-, Th2-, Th17- і Treg-клітинами [23].

Таким чином, система імунітету слизової оболонки шлунково-кишкового тракту за умови формування здорової мікробіоти відіграє важливу роль у регуляції балансу між запаленням, інфек-

цією та імунною толерантністю до антигенів.

Наприклад, *Escherichia coli* може бути потужним індуктором запалення, посилюючи продукцію дендритними клітинами таких цитокінів, як фактор некрозу пухлини  $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ), інтерлейкіни (ІЛ) ІЛ-12, ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6 та ІЛ-23, які необхідні як для ранньої, так і для пізньої стадії розвитку автореактивних Th17-клітин. Встановлено, що *E. coli* підвищує рівень експресії молекули CD40 на дендритних клітинах [25].

Епітеліоцити, ендокринні та келихоподібні клітини слизової оболонки кишечника експресують низку патерн-розпізнавальних рецепторів (ППР), які відповідають за взаємодію з антигенами мікроорганізмів, їх загальна назва — «мікробо- або патоген-асоційовані молекулярні патерни» (МAMP або ПАМП). До ППР належать TLR (Toll-like receptors), RLR (retinoic acid inducible gene I (RIG-I)-like receptors), NLR (nucleotide oligomerization domain — NOD-like receptors), а також лектинові рецептори типу C та цитозольні ДНК-сенсори. Порушення експресії та регуляції ППР у кишечнику, генетично детерміновані або набуті, пов'язані з розвитком патологічних станів. У відповідь на взаємодію з МAMP мікробіоти епітеліоцити секретують низку біологічно активних медіаторів, котрі регулюють проліферацію та міграцію клітин імунної системи, опосередковують ізотипове переключення плазматичних В-клітин на синтез імуноглобуліну А (IgA), активують утворення виростів (дендритів) дендритними клітинами (ДК). Взаємодія ППР клітин епітелію з ПАМП мікробіоти необхідна не лише для ініціювання імунної відповіді та синтезу антибактеріальних субстанцій, а й для активації проліферації епітеліоцитів, запобігання їх апоптозу та підвищення синтезу молекул міжклітинної адгезії [21]. Серед Т-лімфоцитів у GALT переважають Th17- і Treg-клітини (індуковані регуляторні Foxp3<sup>+</sup>-клітини). Перші концентруються у тонкому кишечнику, другі — у товстому кишечнику [32]. Отже, у GALT можливе ініціювання двох протилежно спрямованих імунних реакцій: агресивної імунної відповіді для елімінації патогенів і формування імунної толерантності та імунорегуляції для забезпечення співіснування імунної системи та кишкової мікробіоти.

Надзвичайно важливу імунорегуляторну роль відіграють продукти метаболізму мікробіоти кишечника. Ацетат, пропіонат і бутират зв'язуються зі специфічними G-протеїновмісними рецепторами, які експресуються переважно на клітинах імунної системи. Ацетат і бутират стимулюють синтез секреторних муцинів та посилюють експресію протеїнів, які забезпечують щільні контакти між епітеліоцитами [11].

Окрім того, відомо, що різні бактеріальні компоненти можуть розпізнаватися TLR дендритних клітин та спричиняти їх дозрівання, стимулювати продукцію як прозапальних, так і протизапальних цитокінів. Існують численні дані про кілька субпопуляцій дендритних клітин кишечника, які здатні ініціювати

автоагресивну Th17-залежну імунну відповідь або направляти диференціювання Т-клітин у бік Treg-клітин і таким чином брати участь у підтриманні імунологічної толерантності [37].

Встановлено, що мікробіом кишечника має безпосередній вплив на Treg-клітини. Так, згідно з результатами дослідження К. Atarashi та співавт., вміст Treg-клітин у кишечнику в кілька разів більший, ніж в інших органах [6].

Є декілька шляхів регуляції імунної відповіді — нейронна, ендокринна та імунна регуляція.

#### Нейронна регуляція

Мікробіота кишечника має здатність секретувати нейромедіатори, які регулюють функції центральної та периферичної нервової системи [30]. Стимуляція лімфоцитів кишечника може бути зумовлена локальними змінами у просвіті кишки, зокрема зміною концентрації мікроорганізмів, що призводить до вивільнення цитокінів, які активують ендокринні або паракринні системи і, як наслідок, впливають на центральну нервову систему (ЦНС). Остання здатна безпосередньо впливати на кишечник через симпатичну або парасимпатичну нервову систему, насамперед за допомогою блукаючого нерва [21]. Кишкові мікроорганізми також продукують низку важливих компонентів, які беруть участь у нейроактивації та імунній регуляції, зокрема у секреції  $\gamma$ -аміномасляної кислоти (ГАМК), гістаміну, серотоніну, дофаміну тощо [8, 9].

#### Ендокринна регуляція

Гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникова вісь відіграє важливу роль в імунній регуляції. Коли організм людини піддається стресу або впливу інших стимулів, ці органи вивільняють глюкокортикоїди, мінералокортикоїди або катехоламіни. Усі гормони мають здатність змінювати склад мікробіоти кишечника і підвищувати проникність епітелію, а отже, регулювати імунну відповідь [10]. Підвищений рівень кортикостерону призводить до дисбактеріозу кишечника, який характеризується збільшенням кількості представників роду *Clostridium* і зменшенням вмісту представників роду *Bacteroides* [8].

#### Імунорегуляція

Мікробіота кишечника відіграє важливу роль у ферментації вуглеводів до ацетату, пропіонату і бутирату. У кишечнику людини ацетат продукують анаероби, пропіонат — переважно *Bacteroidetes*, а бутират — *Firmicutes* [16]. Ці молекули активують імунну відповідь мозку, яка може спричинити запалення у нервовій системі та низку неврологічних порушень [14]. Бутират має протизапальні та протипухлинні властивості, він є важливим джерелом енергії для колоноцитів, підтримує цілісність гематоенцефалічного бар'єра, модулює активність мікроглії [27].

### Кишкова мікробіота та автоімунні захворювання

Автоімунні захворювання розвиваються внаслідок атаки імунної системи організму людини на власні тканини. Близько 3—5 % хвороб спричиняють автоімунні порушення. Патогенез цієї групи захворювань остаточно не встановлений. Вважають, що чинники зовнішнього середовища (стиль життя, модель харчування, вживання наркотиків, інфекційні захворювання) та певні генетичні чинники впливають на автоагресивність імунної системи [4, 26]. У багатьох випадках декілька чинників діють одночасно.

Дисбаланс у складі мікробіоти кишечника в ранньому дитинстві зумовлює порушення розвитку GALT, негативно впливає на гомеостаз організму і може стати однією з причин розвитку низки імунозалежних патологій (хвороби Крона, цукрового діабету, ожиріння, atopічного дерматиту, алергії тощо) [18]. Вікові зміни складу кишкової мікробіоти асоційовані з розвитком нейродегенеративних захворювань [13].

Можна виділити три типи порушень мікробіоти кишечника:

- 1) зменшення кількості чи повна втрата корисних мікроорганізмів;
- 2) надмірне збільшення кількості потенційно патогенних мікроорганізмів;
- 3) втрата мікробного різноманіття.

Порушення усіх трьох типів можуть розвиватися одночасно [40]. Крім того, частка різних коменсалів може збільшуватися або зменшуватися залежно від захворювання, наприклад, при розсіяному склерозі вміст *Provatella* знижується, а при ревматоїдному артриті — підвищується [1].

Загальною ознакою порушень мікрофлори кишечника є зміна співвідношення двох основних груп мікроорганізмів — *Bacteroidetes* і *Firmicutes* [21]. Зсув балансу на користь *Firmicutes* супроводжується зменшенням видового різноманіття бактерій кишечника, переважанням метаболічних циклів, для яких характерна підвищена кількість ензимів, що відповідають за ферментацію полісахаридів, унаслідок чого посилюється ліпогенез.

Вживання продуктів харчування з високим вмістом вуглеводів і поліненасичених жирів призводить до зменшення відносної кількості біфідобактерій та лактобацил. Зменшення відносної кількості біфідобактерій супроводжується зниженням синтезу молекул, які забезпечують щільний контакт між епітеліоцитами [2].

Зміни складу мікрофлори кишечника впливають на проникність стінки кишечника. Посилення ліпогенезу супроводжується синтезом хіломікронів та активацією їх виходу у циркуляторне русло. Через підвищену проникність кишкової стінки разом із хіломікронами у циркуляторне русло потрапляють активні речовини, які стимулюють ефек-

торні клітини імунної системи. Із мікроциркуляторного русла бактерії потрапляють у віддалені інсулінзалежні тканини та органи, зокрема у жирову тканину, де спричиняють розвиток запальних реакцій. Запалення Th1-типу набуває системного характеру, знижується чутливість периферичних тканин до інсуліну, прогресує ожиріння [26]. Одним з органів, які є найбільш уразливими до системної прозапальної дії ПАМП, є печінка. Метаболічна ендотоксемія, зумовлена порушеннями мікрофлори кишечника, є патогенетичним чинником розвитку неалкогольного стеатозу печінки та інших її захворювань. Зміни окремих видів мікрофлори кишечника призводять до виникнення злоякісних пухлин у товстій та прямій кишці, що пов'язано з розвитком запалення Th1-типу [4]. Патологічні зміни мікробіоти кишечника супроводжуються розвитком харчових алергій. Характерною ознакою таких порушень є зменшення вмісту *Firmicutes* одночасно зі збільшенням кількості представників *Proteobacteria*, що супроводжується розвитком запалення Th2-типу [34].

Порушення складу кишкової мікробіоти сприяє виникненню цукрового діабету 1 типу, для якого характерне запалення Th1-типу [34]. Численні дослідження показали, що як хвороба Крона, так і виразковий коліт пов'язані зі зміною складу коменсальної мікробіоти та поступовим зсувом до дисбіотичного стану. Ці захворювання, так само як і гострі інфекції слизової оболонки, супроводжуються збільшенням кількості представників родин *Enterobacteriaceae* та *Fusobacteriaceae* [7, 20]. Агресивні інвазивні *E. coli*, *Yersinia* і *Clostridium difficile* набагато частіше трапляються у пацієнтів із хворобою Крона, ніж у здорових осіб.

### Кишкова мікробіота та розсіяний склероз

Розсіяний склероз (РС) — це аутоімунне запальне захворювання, яке уражає мієлінізовані аксони ЦНС, є найпоширенішим первинним неврологічним розладом в осіб молодого віку, особливо в Європі та Північній Америці, та призводить до фізичної непрацездатності протягом 20—25 років у понад 30% пацієнтів [41]. Захворювання може уражати різні частини ЦНС (спинний мозок, стовбур мозку, мозочок, головний мозок і зорові нерви) та гістологічно характеризується численними розсіяними дискретними ураженнями по всій ЦНС. За даними Міжнародної асоціації з вивчення РС, розрахункова кількість осіб із РС зросла з 2,1 млн у 2008 р. до 2,3 млн у 2013 р. [7].

В Україні налічується понад 21 тис. хворих на РС [7]. Останніми роками відзначається зростання захворюваності та поширеності цієї патології.

Згідно з сучасними науковими уявленнями РС відносять до багатофакторних захворювань. Демієлінізувальний процес розвивається у разі поєднання несприятливих внутрішніх та зовнішніх чинників. Як зазначено вище, мікробіота кишеч-

ника завдяки метаболічній активності може впливати на формування імунної відповіді, стимулюючи утворення аутоантитіл до мієліну. При РС спостерігається дисеміноване і гетерогенне периваскулярне запалення із залученням автореактивних Т-лімфоцитів, В-лімфоцитів, макрофагів та мікрогліальних клітин, яке охоплює білу речовину головного і спинного мозку [20].

Останнім часом значно збільшилась кількість досліджень з вивчення мікробіоти кишечника у хворих на РС. Сучасні експериментальні та клінічні дані свідчать про дисбаланс мікроорганізмів у кишечнику таких пацієнтів.

Показано збільшення частки *Methanobrevibacter* і *Akkermansia* та зниження концентрації *Butyricimonas* у хворих на РС [3, 11, 22]. *Butyricimonas* — це бактерії, котрі продукують бутират і чинять протизапальну дію шляхом індукції Treg-клітин у кишечнику [11]. Зменшення рівня Treg-клітин знижує імунну толерантність до аутоантигенів. У дослідженні за участю хворих із рецидивно-ремісивним типом перебігу РС виявлено дисбіоз у 31 пацієнта. У цих хворих встановлено підвищену кількість представників родів *Pseudomonas*, *Mycoplasma*, *Haemophilus*, *Blautia*, *Dorea* і зменшення концентрації *Parabacteroides*, *Adlercreutzia* і *Prevotella* [21]. Вважали, що *Dorea* належить до здорової мікробіоти кишечника, але велика кількість її представників у пацієнтів із РС свідчить про її прозапальну роль. Показано, що *Dorea cerat* здатна індукувати інтерферон- $\gamma$ , метаболізувати сіалові кислоти та розщеплювати муцин для реалізації його прозапального ефекту [18, 36].

У пацієнтів із РС зазвичай виявляють дисбактеріоз кишечника, часто — зменшення кількості представників *Faecalibacterium*, *Bacteroidaceae* та *Prevotella* (які здатні індукувати Treg-клітини), а також *Parabacteroides* і *Bacteroides* порівняно зі здоровими особами [40], збільшення кількості деяких *Firmicutes*, таких як *Akkermansia* і *Dorea* (які здатні метаболізувати муцин та індукувати прозапальні цитокіни), виснаження пулу цератинових *Actinobacteria* (протизапальних *Adlercreutzia*, *Collinsella* і *Slackia*) та *Proteobacteria* (*Sutterella*), підвищення вмісту *Acinetobacter calcoaceticus*, *Pseudomonas* і *Mycoplasma* [11]. Загалом результати дослідження з вивчення кишкової мікробіоти у хворих на РС свідчать про збільшення концентрації бактерій, які мають здатність індукувати прозапальні реакції [35].

### Дієтичний патерн та розсіяний склероз

Дієта — це основний чинник, який впливає на формування структури мікробіоти кишечника. Змінюючи споживання певних поживних речовин, можна модифікувати структуру та функцію мікробіоти кишечника. Наприклад, «західний» тип дієти, який характеризується вживанням великої кіль-

кості насичених жирів і вуглеводів, може призвести до розвитку хронічних запальних станів [28].

У дослідженні з оцінки впливу харчування на ризик розвитку PC Soodeh Razeghi Jahromi та спів-авт. виявили 7 основних моделей харчування: традиційна, «західна» дієта, дієта з великим вмістом тваринних жирів, вегетаріанська, лакто-вегетаріанська, змішана дієта та дієта з високим вмістом сухофруктів та приправ [21].

Традиційна модель харчування характеризується вживанням переважно нежирних молочних продуктів, червоного та органічного м'яса, рослинної олії, цибулі, продуктів із цільного зерна, сої, кави, бобових.

Західна дієта передбачає споживання великої кількості м'яса, вершкового масла, цукру, рафінованих продуктів, безалкогольних напоїв, маринованих огірків, часнику, а також жовтих овочів і сухофруктів.

Дієта з високим вмістом тваринних жирів характеризується споживанням великої кількості тваринних жирів, різноманітних м'ясних продуктів, картоплі, цукрів, гідрогенізованих жирів і низької кількості цільнозернових продуктів, спецій та м'яса птиці без шкіри.

Вегетаріанська дієта передбачає споживання у великій кількості зелених та жовтих овочів, томатів, цибулі, фруктових соків.

Лакто-вегетаріанська дієта — це дієта з високим вмістом різноманітних овочів та фруктів, молочних продуктів із високим вмістом жиру і цукру, горіхів, картоплі фрі, кави, солодоців та десертів.

Змішана дієта характеризується споживанням у великій кількості гідрогенізованих жирів, риби, м'ясних продуктів, рослинної олії, овочів і цільнозернових продуктів.

Дієта з високим вмістом сухофруктів та приправ передбачає споживання, крім зазначених інгредієнтів, яєць, молочних продуктів із високим вмістом жиру, фруктових соків і бобових.

Детальніший аналіз виявив, що чотири дієтичні патерни асоційовані з ризиком розвитку PC. Обернено пропорційну залежність встановлено між виникненням PC і традиційним типом харчування, вегетаріанською та лакто-вегетаріанською дієтами. Виявлено, що споживання свинини та хот-догів підвищує ризик розвитку PC [21]. З іншого боку, споживання рослинного білка, харчових волокон, зернових волокон, вітаміну С, тіаміну, рибофлавіну, кальцію та калію (які містяться переважно в рослинній їжі, зокрема у зернових продуктах, фруктах та овочах) обернено пропорційно пов'язане з ризиком розвитку PC. Дослідження показали, що

дієти з низьким вмістом тваринного жиру і високим вмістом рослинної їжі (зернові продукти у традиційній моделі харчування, фрукти та горіхи в лакто-вегетаріанській моделі, а також овочі у вегетаріанській моделі) знижують ризик розвитку PC.

Механізм, за допомогою якого зазначені дієтичні патерни запобігають виникненню PC, залишається незрозумілим. Високий вміст  $\omega$ 3-поліненасичених жирних кислот (ПНЖК) у рослинній олії, сої та горіхах інгібує продукцію прозапальних цитокінів, зокрема ІЛ-1, ІЛ-2, ФНП- $\alpha$ , інтерферону- $\gamma$ , і таким чином пригнічує демієлінізацію.  $\omega$ 3-ПНЖК також зменшують проліферацію та активацію Т-хелперних лімфоцитів 1 типу [38]. Молочні продукти, які є складовою традиційної дієти, мають високий вміст кальцію і вітаміну D, які знижують ризик розвитку PC [29]. Нещодавні дослідження встановили важливу імунорегуляторну роль вітаміну B<sub>12</sub>, зокрема у модуляції активності ФНП- $\alpha$ . Ізофлавоноїд кверцетин, який міститься у цибулі, споживання якої передбачають лакто-вегетаріанська і вегетаріанська дієти, знижує Т-клітинну проліферацію, індуковану ІЛ-12, і запалення Th1-типу [21].

Дослідження показали, що дієтичні патерни, які характеризуються вживанням молочних продуктів із низьким вмістом жиру, червоного м'яса, рослинної олії, цибулі, цільнозернових, рафінованих зернових продуктів, кави та бобових культур, асоційовані зі зниженим ризиком розвитку рецидивно-ремітивного PC, тоді як моделі харчування з високим вмістом тваринних жирів, м'ясних продуктів, картоплі, цукрів, гідрогенізованих жирів і низькою кількістю зернових продуктів підвищують ризик розвитку цього захворювання [21, 38].

## Висновки

Таким чином, мікробіом кишечника — важлива складова організму людини. Порушення кишкової мікробіоти є потенційним етіологічним чинником, який може запустити як місцеві, так і системні патологічні імунні реакції. Є припущення, що склад кишкової мікробіоти та енетротип людини визначають характер перебігу PC — первинно-прогресивний або рецидивно-ремітивний, а також термін трансформації однієї форми захворювання в іншу.

Вивчення енетротипів пацієнтів із PC та особливостей їх харчування, зокрема виділення дієтичних патернів, допоможе встановити причини розвитку захворювання та вплив дієти на його перебіг у різних категорій пацієнтів. Водночас це перспективний напрям досліджень для розроблення дієтичних рекомендацій з метою профілактики та лікування PC.

*Конфлікту інтересів немає.*

## Література

1. Подолинская Н. А., Выхристенко Л. Р. Роль кишечной микрофлоры в регуляции иммунного ответа при ревматоидном артрите // Иммунопатол., аллергол., инфектол. — 2017. — № 1. — С. 37—45. doi: 10.14427/jirai.2017.1.37.
2. Старовойтова С. О., Карпов О. В. Перспективи використання пробіотичних мікроорганізмів в функціональних продуктах харчування та медицині // Харчова промисловість. — 2015. — № 18. — С. 76—80.
3. Ткач С. М. и др. Кишечная микробиота и функциональные заболевания кишечника // Современная гастроэнтерология. — 2014. — № 1 (75). — С. 116—119.
4. Alkanani, Aimon K. et al. Alterations in Intestinal Microbiota Correlate With Susceptibility to Type 1 Diabetes // Diabetes. — 2015. — Vol. 64, 10. — P. 3510—3520. doi:10.2337/db14-1847.
5. Amini M., Esmailzadeh A., Shafaeizadeh S., Behrooz J., Zare M. Relationship between major dietary patterns and metabolic syndrome among individuals with impaired glucose tolerance // Nutrition. — 2010. — 26(10). — P. 986—992. doi: 10.1016/j.nut.2010.03.006. Epub 2010 Jul 10.
6. Atarashi K., Tanoue T., Shima T. et al. Induction of colonic regulatory T cells by indigenous Clostridium species // Science. — 2011. — 331 (6015). — P. 337—341. Epub 2010 Dec 23. https://doi.org/10.1126/science.1198469.
7. Atlas of Multiple sclerosis, Multiple Sclerosis International Federation, 2013.
8. Bailey M. T., Dowd S. E., Galley J. D., Hufnagle A. R., Allen R. G., Lyte M. Exposure to a social stressor alters the structure of the intestinal microbiota: implications for stressor-induced immunomodulation // Brain, Behavior, and Immunity. — 2011. — 25 (3). — P. 397—407. doi: 10.1016/j.bbi.2010.10.023.
9. Barrett E., Ross R. P., O'Toole P. W., Fitzgerald G. F., Stanton C.  $\gamma$ -Aminobutyric acid production by culturable bacteria from the human intestine // J. Appl. Microbiol. — 2012. — 113 (2). — 411—417. doi: 10.1111/j.1365-2672.2012.05344.x.
10. Bellavance M. A., Rivest S. The HPA — immune axis and the immunomodulatory actions of glucocorticoids in the brain // Frontiers in Immunology. — 2014. — 5. — P. 136.
11. Branton W. G., Lu J. Q., Surette M. G. et al. Brain microbiota disruption within inflammatory demyelinating lesions in multiple sclerosis // Scientific Reports. — 2016. — 6(1, article 37344) doi: 10.1038/srep37344.
12. Chen J., Chia N., Kalari K. R. et al. Multiple sclerosis patients have a distinct gut microbiota compared to healthy controls // Scientific Reports. — 2016. — 6(1, article 28484) doi: 10.1038/srep28484.
13. Chu F., Shi M., Lang Y. et al. Gut microbiota in multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis: current applications and future perspectives // Mediators Inflamm. — 2018. — P. 8168717. doi: 10.1155/2018/8168717. PubMed PMID: 29805314. — PubMed Central PMCID: PMC5902007.
14. De Luca F., Shoenfeld Y. The microbiome in autoimmune diseases // Clin. Exp. Immunol. — 2018. — 195. — P. 74—85.
15. Fleck A. K., Schuppan D., Wiendl H., Klotz L. Gut-CNS-Axis as possibility to modulate inflammatory disease activity-implications for multiple sclerosis // Int. J. Mol. Sci. — 2017. — 18 (7). — P. 1526.
16. Furusawa Y., Obata Y., Fukuda S. et al. Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells // Nature. — 2013. — 504 (7480). — P. 446—450. doi: 10.1038/nature12721.
17. Gill T., Asquith M., Rosenbaum J. T., Colbert R. A. The intestinal microbiome in spondyloarthritis // Curr. Opin. Rheumatol. — 2015. — 27 (4). — P. 319—325.
18. Giongo A. et al. Toward defining the autoimmune microbiome for type 1 diabetes // ISME J. — 2011. — 5. — P. 82—91.
19. Hugon P., Dufour J. C., Colson P., Fournier P. E., Sallah K., Raoult D. A comprehensive repertoire of prokaryotic species identified in human beings // Lancet. Infectious Diseases. — 2015. — 15 (10). — P. 1211—1219.
20. Human Microbiome Project C. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome // Nature. — 2012. — 486. — P. 207—214.
21. Jahromi S. R., Toghae M., Jahromi M. J., Aloosh M. Dietary pattern and risk of multiple sclerosis // Iran J. Neurol. — 2012. — 11 (2). — P. 47—53.
22. Jangi S., Gandhi R., Cox L. M. et al. Alterations of the human gut microbiome in multiple sclerosis // Nature Communications. — 2016. — 7, article 12015 doi: 10.1038/ncomms12015.
23. Kamdar K., Nguyen V., DePaolo R. Toll-like receptorsignaling and regulation of intestinal immunity // Virulence. — 2013. — Vol. 4, N 3. — P. 207—212.
24. Kirby T., Ochoa-Repáraz J. The Gut Microbiome in Multiple Sclerosis: A Potential Therapeutic Avenue // Med. Sci. (Basel). — 2018. — 6 (3). — P. 69. doi: 10.3390/medsci6030069.
25. Li J., Jia H., Cai X. et al. An integrated catalog of reference genes in the human gut microbiome // Nature Biotechnology. — 2014. — 32 (8). — P. 834—841. doi: 10.1038/nbt.2942.
26. Lin R. et al. Abnormal intestinal permeability and microbiota in patients with autoimmune hepatitis // Int. J. Clin. Exp. Pathol. — 2015. — Vol. 8. — P. 5153—5160.
27. Louis P., Flint H. J. Formation of propionate and butyrate by the human colonic microbiota // Environmental Microbiology. — 2017. — 19 (1). — P. 29—41. doi: 10.1111/1462-2920.13589.
28. Lyte M. Microbial endocrinology in the microbiome-gut-brain axis: how bacterial production and utilization of neurochemicals influence behavior // PLoS Pathogens. — 2013. — 9 (11, article e1003726) doi: 10.1371/journal.ppat.1003726.
29. Margherita T. Vitamin D and its role in immunology: multiple sclerosis, and inflammatory bowel disease // Prog. Biophys. Mol. Biol. — 2006. — Vol. 92 (1). — P. 60—64.
30. Mayer E. A., Tillisch K., Gupta A. Gut/brain axis and the microbiota // J. Clin. Invest. — 2015. — 125 (3). — P. 926—938.
31. Okun T., Kinoshita M., Ishikura T., Mochizuki H. Role of diet, gut microbiota, and metabolism in multiple sclerosis and neuromyelitis optica // Clin. Exp. Neuroimmunol. — 2019. — 10. — P. 12—19. doi:10.1111/cen3.12499.
32. 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. — 107. — P. 12204—12209. doi: 10.1073/pnas.0909122107.
33. Sachiko M., Sangwan K., Wataru S. et al. Dysbiosis in the Gut Microbiota of Patients with Multiple Sclerosis, with a Striking Depletion of Species Belonging to Clostridia XIVa and IV Clusters // PLoS One. — 2015. — 10 (9). — 0137429.
34. Salem I., Ramser A., Isham N., Ghannoum M. A. The gut microbiome as a major regulator of the gut-skin axis // Frontiers in Microbiology. — 2018. — Vol. 9. — 1459.
35. Schirmer M., Smeekens S. P., Vlamakis H. et al. Linking the Human Gut Microbiome to Inflammatory Cytokine Production Capacity // Cell. — 2016. — 167 (4). — P. 1125—1136. doi:10.1016/j.cell.2016.10.020.
36. Shahi S. K., Freedman S. N., Mangalam A. K. Gut microbiome in multiple sclerosis: The players involved and the roles they play // Gut Microbes. — 2017. — 8 (6). — P. 607—615. doi:10.1080/19490976.2017.1349041.
37. Steimle A., Frick J.-S. Molecular mechanisms of induction of tolerant and tolerogenic intestinal dendritic cells in mice // J. Immunol. Res. — 2016. — 1958650. Published online 2016 Feb 11. https://doi.org/10.1155/2016/1958650.
38. Tourtas T., Birke M. T., Kruse F. E., Welge-Lüssen U. C., Birke K. Preventive effects of omega-3 and omega-6 Fatty acids on peroxide mediated oxidative stress responses in primary human trabecular meshwork cells // PLoS One. — 2012. — 7 (2). — P. 313—340. doi:10.1371/journal.pone.0031340.
39. Tsigalou C., Stavropoulou E., Bezirtzoglou E. Current Insights in Microbiome Shifts in Sjogren's Syndrome and Possible Therapeutic Interventions // Front. Immunol. — 2018. — 9. — P. 1106. doi:10.3389/fimmu.2018.01106.
40. Umeton R., Eleftheriou E., Nedelcu S. et al. The gut microbiome in relapsing multiple sclerosis patients compared to controls // Neurology. — 2018. — 90 (suppl. 15). — P. 2355.
41. Warren S., Warren K. G. Multiple sclerosis. World Health Organization, Geneva, 2001.

Е. П. ПОТАПОВА

Національний медичний університет імені А. А. Богомольця, Київ

## Влияние микробиоты кишечника и модели питания на патогенез и течение рассеянного склероза

Изучение влияния микробиоты кишечника на патогенез аутоиммунных и демиелинизирующих заболеваний имеет важное значение. Полученные в последнее десятилетие экспериментальные данные свидетельствуют о тесной взаимосвязи между иммунной системой и микробиотой кишечника. В проанализированной литературе обнаружены дополнительные доказательства участия микробиома кишечника в иммунорегуляции и влияния кишечной флоры на развитие иммуноопосредованных заболеваний (рассеянного склероза, ревматоидного артрита, псориаза, синдрома Шегрена, метаболического синдрома, аутоиммунного гепатита, сахарного диабета 1 типа, спондилоартрита, воспалительных заболеваний кишечника). Исследования последних лет подтвердили, что кишечная микробиота с помощью многочисленных микробных соединений, вегетативной нервной системы, продукции нейрометаболитов, сигнальных молекул и нейротрансмиттеров влияет на функционирование центральной нервной системы. В связи с этим была предложена модель оси «кишечник — мозг», которая подразумевает взаиморегуляцию между микробиотой кишечника и центральной нервной системой. Установление влияния кишечной микробиоты на функционирование иммунной и нервной систем усилило научный интерес к микробиоте кишечника как этиопатогенетическому фактору развития такого аутоиммунного заболевания, как рассеянный склероз. Выявлено, что состав и характеристики микробиоты кишечника у больных рассеянным склерозом по сравнению со здоровыми лицами отличаются. Точно не установлено, какой именно тип микроорганизмов ассоциирован с развитием заболевания и утяжелением его течения. Поэтому для поиска способов коррекции нарушений у данной категории пациентов необходимо провести изучение микробного состава кишечной микробиоты. Важной составляющей этих исследований является оценка модели питания, так как именно диетический паттерн определяет энтеротип человека и влияет на концентрацию и распределение микроорганизмов в кишечнике. Поэтому необходимо сопоставлять результаты исследования микробного состава кишечной микробиоты с диетическим паттерном пациента.

**Ключевые слова:** рассеянный склероз, кишечная микробиота, микробиом кишечника, аутоиммунные заболевания, диетический паттерн.

K. P. POTAPOVA

O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

## The role of gut microbiota and nutrition features in the pathogenesis of multiple sclerosis and its course

The study of the role of microbiota in the pathogenesis of autoimmune and demyelinating diseases is of a particular importance. Experimental data obtained during the last 10 years shows a close connection between the immune system and the gut microbiota. In the analyzed literature, additional evidence was found that microbial involvement in immunoregulation and the influence of gut microbiota on the development of various immunomediated diseases: rheumatoid arthritis, psoriasis, Sjogren syndrome, multiple sclerosis, metabolic syndrome, autoimmune hepatitis, type 1 diabetes, spondylarthritis and inflammatory bowel disease. Studies from recent years have shown that intestinal microbiota with the help of numerical microbial compounds, autonomic nervous system of the allocation of neurometabolites, signaling molecules, neurotransmitters has an effect on the functioning of the central nervous system, in connection with which the model of the intestinal-cerebral axis was proposed, which involves the interregulation between CNS and intestinal microbiota. Detection of the influence of microbiota on the functioning of the immune and nervous systems raised the interest in microbiota of the intestine as an etiopathogenetic factor in the development of autoimmune diseases such as multiple sclerosis. However, during studies analysis, it was established that because of the nature and composition of microbiota in patients with multiple sclerosis, it is impossible to say with certainty which type of microorganisms is associated with the onset of the disease and its course. Therefore further research is aimed at the study of microbiota and the interdependence of the species composition of microorganisms necessary for clarification of the influence on methods of correction of disorders in patients with multiple sclerosis. It has been established that an important element of the study of microbiota composition is the study of the nutrition, as the dietetic pattern determines the enterotype of a person and affects the concentration and distribution of microorganisms in the intestine. That is why it is necessary to combine modern methods of studying the composition of microbiota and to compare with the type of dietary pattern found in the patient.

**Key words:** multiple sclerosis, microbiota, microbiome, autoimmune disease, dietary pattern