

Роль кишечной микрофлоры в регуляции иммунного ответа при ревматоидном артрите

Н.А. Подолинская, Л.Р. Выхристенко

Витебский государственный медицинский университет, Витебск, Беларусь

The role of the intestinal microflora in the regulation of the immune response in rheumatoid arthritis

N.A. Podolinskaya, L.R. Vykhrystsenka

Vitebsk State Medical University, Vitebsk, Belarus

Аннотация

В статье представлен обзор литературных данных о регуляторной роли кишечной микрофлоры в поддержании баланса иммунного гомеостаза, участии в модуляции врожденного и приобретенного иммунного ответа, возникновении и прогрессировании ревматоидного артрита.

Ключевые слова

Лимфоидная ткань, ассоциированная с кишечником, микробиота, ревматоидный артрит.

Summary

The article reviews the literature data on the regulatory role of the intestinal microflora in maintaining the balance of immune homeostasis, participation in modulation of the innate and acquired immune response, the onset and progression of rheumatoid arthritis.

Keywords

Gut-associated lymphoid tissue, microbiota, rheumatoid arthritis.

Ревматоидный артрит (РА) является хроническим иммуновоспалительным и аутоиммунным заболеванием, для которого характерно персистирующее прогрессирующее воспаление преимущественно периферических суставов по типу симметричного эрозивно-деструктивного полиартрита, нередко с внесуставными поражениями внутренних органов.

Согласно современной классификации, РА входит в группу классических аутоиммунных заболеваний, наряду с системной красной волчанкой, системной склеродермией, синдромом Шегрена, идиопатическими воспалительными миопатиями (дерматомиозит, полимиозит), антифосфолипидным синдромом и системными васкулитами, ассоциированными с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами [1]. В свою очередь, эти ревматические аутоиммунные болезни включены в континуум иммуновоспалительных заболеваний - группу клинически

разнородных болезней с общими механизмами иммунопатогенеза, сочетанием процессов аутовоспаления и аутоиммунитета, связанных с генетически детерминированными и индуцированными факторами внешней среды, дефектами активации врожденного и приобретенного иммунного ответа. В последние годы установлена тесная взаимосвязь между аутоиммунитетом (гиперпродукцией аутоантител) и аутовоспалением, опосредованным активацией врожденного звена системы иммунитета (макрофаги, дендритные клетки, цитокины, система комплемента и др.) при аутоиммунных классических заболеваниях.

РА страдает приблизительно 1% населения (от 0,2% до 5,3%). Этиология РА является многофакторной, а патогенез заболевания основан на взаимодействии между генетическими и экологическими факторами [2, 3]. Генетическая предрасположенность к РА ассоциирована с генами HLA-системы и реализуется через взаи-

модействие клеток системы иммунитета, клеток-мишеней и тропных к ним антигенов, имеющих общие эпитопы с аутологичными органоспецифическими молекулами. Антигенная мимикрия между инфекционными и неинфекционными антигенами, с одной стороны, и аутоструктурами организма, с другой стороны, приводит к развитию перекрестных реакций на гомологичные молекулы человека, то есть, служит основой аутоиммунного процесса. Генетически обусловленное наличие аффинных вариантов вариабельных цепей и активных центров рецепторов на Т- и В-лимфоцитах к органоспецифическим молекулам увеличивает потенциальную способность лимфоцитов образовывать клоны аутореактивных клеток. Срыв Т-клеточной толерантности приводит к дисбалансу между Th1 типа (Т-хелперы), Th17 и Th2 типа, вследствие чего преобладает синтез провоспалительных цитокинов – ФНО-а (фактор некроза опухоли альфа), ИЛ-1 (интерлейкин), ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12, ИЛ-17, ИЛ-23 над противовоспалительными цитокинами – ИЛ-10, ТФР-β (трансформирующий фактор роста бета). В нарушении иммунной толерантности к собственным антигенам большое значение придается дефектам Т-регуляторных клеток (Treg) [2, 3, 4].

Низкий уровень конкорданса РА у монозиготных близнецов указывает на участие не только генетических факторов риска, но и экологических (химических, физических, биологических) [5]. Показана тесная связь РА с курением и неправильным питанием, инфекцией, ожирением, пародонтитом, причем, курение в большей степени является фактором риска РА для людей, обладающих геном HLA-DRB1. В последние годы появилось много данных, указывающих на то, что кишечная микрофлора человека играет важную роль в патогенезе РА.

Целью обзора явилось изучение работ, посвященных нарушению микробиоты кишечника и влиянию его на возникновение и развитие РА.

Лимфоидная ткань, ассоциированная с кишечником

Система иммунитета желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) является составной частью мукосальной системы иммунитета человека, в которую входят также лимфоидные структуры дыхательной и мочеполовой систем. Лимфоидная ткань, ассоциированная с кишечником (gut-associated lymphoid tissue - GALT), а также брыжеечные лимфатические узлы, являются самым большим органом системы иммунитета

в организме человека. Площадь слизистой оболочки тонкой кишки составляет 300 м², а число лимфоцитов - 1012 на 1 метр. Лимфоидная ткань кишечника наиболее хорошо структурирована, поскольку подвергается выраженной антигенной нагрузке. В ней выделяют индуктивную и эффекторную зоны. Индуктивная зона представлена пейеровыми бляшками, которые располагаются в подслизистой зоне на протяжении всей тощей кишки, лимфоидными фолликулами аппендикса, солитарными фолликулами, брыжеечными лимфатическими узлами, а так же глоточными и небными миндалинами. В индуктивной зоне осуществляется идентификация, презентация антигена и формирование популяции антигенспецифических Т- и В-лимфоцитов. Эффекторная зона состоит из эпителиальных клеток слизистой оболочки кишечника и лимфоцитов собственной пластинки (lamina propria), в этой зоне осуществляется синтез иммуноглобулинов (Ig) В-лимфоцитами и цитокинов - моноцитами/макрофагами, Т-клетками и естественными киллерами, а также эпителиальными клетками слизистой оболочки.

Миндалины и пейеровы бляшки представляют собой организованную лимфоидную ткань, в которой имеются Т- и В-клеточные зоны. Пейеровы бляшки покрывает фолликул-ассоциированный эпителий – микроскладчатые М-клетки, они входят и в состав клеток эпителия миндалин. Эпителиоцит – М-клетка имеет короткие цитоплазматические отростки и образует внутриэпителиальный карман, в котором располагаются антигенпредставляющие клетки - В-лимфоциты, Т-лимфоциты, макрофаги, дендритные клетки. Антигены захватываются специализированными М-клетками эпителия, обладающими выраженными пиноцитарными свойствами, и транспортируются к клеткам системы иммунитета, которые ответственны за иммунный ответ - иммунитет или толерантность.

Интраэпителиальные Т-лимфоциты кишечника участвуют в регулировании кишечного гомеостаза и поддержании барьерной функции эпителия, отвечают за противoinфекционную защиту, регулируют адаптивный и врожденный иммунный ответ. Большинство интраэпителиальных лимфоцитов являются CD8+Т-клетками, несут αβ- или γδ-Т-клеточные рецепторы. Содержание Т-клеток, несущих γδ-антигенраспознающий рецептор, в слизистой тонкого кишечника составляет 40% по сравнению с 10% таких клеток в коже, и 10-20% - в слизистых оболочках дыхательной и мочеполовой систем. CD4+ клетки

слизистой оболочки кишечника дифференцируются главным образом в Th2. Т-клетки пейеровых бляшек и собственной пластинки, имеющие CD4+ фенотип, играют ведущую роль в синтезе IgA через секрецию ИЛ-5, ИЛ-6, TGF- β .

В-лимфоциты GALT также имеют свои особенности и подразделяются на обычные (конвенциональные) В-2 и В-1-лимфоциты. В-1 лимфоциты преобладают в брюшной полости и *L. propria* и имеют морфологические и функциональные особенности: Т-клеточный антиген CD5, высокую плотность поверхностного IgM и низкую плотность IgD, преимущественный синтез низкоаффинных IgM и IgA-антител. В *L. propria* кишечника сосредоточено до 80% Ig-продуцирующих клеток организма. Соотношение плазматических клеток, расположенных в собственной пластинке слизистой кишечника, секретирующих IgA, IgM и IgG, составляет 20:3:1, то есть, IgA является преобладающим иммуноглобулином в кишечнике. Кроме того, пейеровы бляшки являются важным источником плазматиков, синтезирующих IgA практически для всех слизистых оболочек и железистых органов. Секреторный IgA (sIgA) принимает участие в антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности и усилении фагоцитоза через Fc- α -рецептор фагоцитирующих клеток, а также во внедрении антигенного материала с помощью М-клетки в пейерову бляшку. Иммунные комплексы, образованные с участием sIgA, не связывают компоненты комплемента, и, вследствие этого, не оказывают деструктивного действия на слизистые оболочки. Антиадгезивные проявления sIgA характеризуют его антибактериальные, антивирусные и антиаллергические свойства. Таким образом, аллергические, аутоиммунные заболевания, как кишечника, так и других органов и тканей могут быть результатом селективного IgA-дефицита.

Различия строения Т - и В-клеток условно подразделяют систему иммунитета ЖКТ на 2 компонента – ранний (реликтовый) и поздний (современный). Т-лимфоциты с $\gamma\delta$ -антигенраспознающими рецепторами и В-1-клетки относятся к раннему компоненту, в свою очередь, Т-лимфоциты с $\alpha\beta$ -антигенраспознающими рецепторами и конвенциональные В-лимфоциты - к позднему. Реликтовый компонент отвечает за немедленную, первую линию защиты организма от воздействия микробов и аллергенов, обеспечивает идентификацию повреждений на поверхности эпителия. Т-лимфоциты с $\alpha\beta$ - рецепторами, и

конвенциональные В-лимфоциты, связаны с формированием клеток памяти, которые мигрируют в любые участки мукозальной системы. В случае повторного поступления антигена, в качестве антигенпрезентирующих клеток выступают эпителиоциты, которые активизируют Т-клетки памяти, в результате чего происходит пролиферация Т-клеток, распознавших данный антиген.

Физиологической ролью GALT является создание иммунной толерантности к пищевым антигенам и аутоантигенам, а также защита организма от патогенных микроорганизмов, попадающих в организм через пищеварительный тракт.

Наиболее важную роль в регуляции иммунного ответа и периферической ауто толерантности к антигенам играют Т-клетки, особенно субпопуляция CD4+CD25+Treg-клетки, которые супрессируют активацию и экспансию потенциально патогенных аутореактивных Т-клеток, которые присутствуют в норме в системе иммунитета [2]. Недавние исследования показывают, что важным моментом в развитии аутоиммунных заболеваний, является срыв толерантности к аутоантигенам и развитие дисбаланса между Th1, Th2, Th17 и Treg-клетками [6, 7]. Приобретение толерантности отражает перепрограммирование гиперергического иммунного ответа к антигену, что достигается участием Treg-клеток или других субпопуляций Т-клеток, и/или антиген-специфической анергии и делеции клона.

Таким образом, система иммунитета слизистой оболочки ЖКТ играет основную роль в регуляции баланса между воспалением, инфекцией и толерантностью к антигенам, в формировании здоровой микрофлоры кишечника. В свою очередь, кишечная флора является важным фактором для развития и поддержания функции GALT человека.

Кишечный микробиом человека

Микрофлора кишечника представляет собой сложную экосистему, которая содержит в себе более 1000 видов бактерий и миллиарды клеток, необходимых для процесса пищеварения, усвоения пищи, синтеза витаминов, поддержания метаболической функции организма, участия в иммунных реакциях. Биомасса кишечной флоры взрослого человека может составлять от 1,5 до 3,0 кг. Совокупность микроорганизмов и их геномов получило название микробиом. Коллективный геном микробиома кодирует около трех миллионов различных генов - это в 100 раз больше генов, чем у его хозяина - человека [8]. Симбиоз микроорганизмов может создавать микробные

соединения, подавляющие рост патогенов и инвазивных микроорганизмов. Используя новые научные технологии, возможно определение подавляющего большинства представителей кишечной микрофлоры. В состав нормальной микрофлоры толстого кишечника входит облигатные микроорганизмы (до 90%) - бифидобактерии, бактероиды, лактобациллы, факультативные (до 10%) - эшерихии, эубактерии, фузобактерии, различные кокки, и транзиторные - протей, клебсиелла, энтеробактер, стафилококки, дрожжеподобные грибы. Однако, учитывая сильную изменчивость и обилие кишечных микробов, трудно определить, что следует считать «нормальным» микробиомом, а идентификация фекального микробиома не отражает весь спектр флоры человека.

Многие защитные механизмы предохраняют кишечную микробиоту от разрушения. Физико-химический барьер состоит из антимикробных белков, секреторных антител IgA и толстого слоя слизи, состоящего из наружного и внутреннего слоя, последний так же обладает антибактериальным действием. Все это минимизирует контакт между синантропными микробами в просвете кишечника и кишечными эпителиальными клетками, которые выстилают стенки кишечника.

Клетки врожденного звена системы иммунитета (макрофаги, дендритные клетки и др.) и собственной пластинки слизистой оболочки кишечника (Т- и В-лимфоциты) постоянно контролируют антигенное содержимое просвета кишечника и представляют собой еще один защитный механизм, сохраняющий микробиоту [9].

Установлена регуляторная роль некоторых представителей кишечной микрофлоры в поддержании баланса местного и иммунного гомеостаза организма. Показано, что у мышей с гипоплазией пейеровых бляшек и отсутствием изолированных лимфоидных фолликулов в кишечнике, в сыворотке крови имеется низкий уровень IgM естественных антител, и что этот фенотип может быть отменен с помощью кишечной колонизации [10].

Выявлено значение колонизации дистального отдела тонкой кишки мышью сегментированными нитчатыми бактериями - симбиотическим кишечным комменсалом, который вызывает появление и активацию Th17 клеток в собственной пластинке слизистой оболочки ЖКТ [11]. Th17 клетки секретируют провоспалительный цитокин ИЛ-17, необходимый для защиты слизистых оболочек от бактериальных и грибковых инфекций, который является ключевым медиатором

аутоиммунных заболеваний. Показано, что накопление Th17-клеток в слизистой оболочке кишечника мышью, индуцированное колонизацией сегментированными нитчатыми бактериями, приводит к развитию аутоиммунного артрита [12]. Сегментированные нитчатые бактерии способны индуцировать образование Th1-клеток и Foxp3+Treg-клеток в пейеровых бляшках [13]. Как известно, белок Foxp3 является фактором транскрипции и ключевым геном, определяющим развитие и функционирование Treg-клеток, и является наиболее характерным маркером этих клеток. В свою очередь, Foxp3+Treg-клетки подавляют воспалительные реакции, секретируя противовоспалительные цитокины - ИЛ-10 и TGF- β .

Колонизация мышью микрофлорой, принадлежащей к Clostridium – роду грамположительных, облигатно анаэробных бактерий, также приводит к индукции Treg-клеток [14].

В недавних исследованиях установлено, что гомеостаз популяции Treg ободочной кишки в большей степени зависит от синергетического эффекта бактериального сообщества, формирующего микросреду, чем от одного вида бактерий [15].

Метаболиты бактерий-комменсалов могут модулировать иммунный ответ и принимают участие в формировании спектра микробиоты кишечника. Так, короткие цепи жирных кислот участвуют в регуляции воспалительного процесса при травмах кишечника, при артрите и аллергии, контролируя функцию эпителиальных и воспалительных клеток, способствуют развитию Th1 и Th17 клеток, накоплению Foxp3+Treg-клеток. Такой метаболит, как фолиевая кислота участвует в поддержании иммунного гомеостаза, способствуя выживанию в кишечнике Foxp3+Treg-клеток [16]. Доказано, что желчные кислоты, синтезируемые комменсалами подавляют выработку провоспалительных цитокинов ИЛ-6, ФНО- α , ИЛ-1 β и ИФН- γ путем ингибирования активности нуклеарного фактора каппа В (NF- κ B) через G-рецептор желчных кислот (G protein-coupled bile acid receptor - GPBAR1) и ядерный рецептор NR1H4 (nuclear receptors subfamily 1, group H, member4 - NR1H4,) в макрофагах [17, 18].

Антигены микроорганизмов, заселяющих кишечник, являются неспецифическими стимуляторами иммуногенеза, усиливают инфильтрацию ткани лимфоцитами и макрофагами, индуцируют продукцию ИЛ-12, который способствует дифференцировке Th0 в Th1 и подавлению синтеза IgE,

что способствует ингибированию реакций в отношении диетических белков и бактериальных компонентов нормальной микрофлоры [19]. Нормальная микрофлора кишечника стимулирует созревание лимфоидного аппарата кишечника и синтез секреторного IgA, активирует врожденное звено системы иммунитета (фагоцитоз, синтез лизоцима, пропердина, белков комплемента), оказывая, тем самым, иммуномодулирующий, антимутагенный, антиканцерогенный эффекты.

Баланс гомеостаза микрофлоры кишечника может быть нарушен при некоторых патологических состояниях, что определяет восприимчивость к иммуновоспалительным и аутоиммунным заболеваниям. Так, у генетически предрасположенных лиц, факторы окружающей среды (инфекции, курение, неправильное питание, лекарственные средства), вызывают нарушение состава микробиома (дисбактериоз) и формируют дисбаланс между врожденной и адаптивной иммунной системой человека, что может привести к срыву толерантности к собственным белкам [20, 21]. Врожденный иммунитет в значительной степени ответственен за поддержание гомеостаза кишечника, и чрезмерная его активация может привести к развитию эффекторных Th1- и Th17-клеток. Полагают, что ключевая роль в формировании аутовоспаления и аутоиммунитета связана с высокой экспрессией на клетках Toll- и NOD-подобных рецепторов, распознающих определенные последовательности (паттерны) микроорганизмов, компонентов ядра и других клеточных структур [22, 23].

Накапливаются данные об участии микрофлоры кишечника в патогенезе таких аутоиммунных заболеваний, как РА [24], аутоиммунного гепатита [24] сахарного диабета 1 типа [25], рассеянного склероза [26] и спондилоартрита [27].

Микробиом кишечника и РА

Несмотря на то, что точная этиология РА неизвестна, многие данные подтверждают гипотезу о том, что местные аутоиммунные процессы, приводящие к РА, могут происходить с участием GALT.

Показано, что оральный микробиом при РА коррелирует с клиническими симптомами заболевания и отличается от микробиома здоровых лиц [28]. Так, обнаружено присутствие в большом количестве *Lactobacillus salivarius* при очень активном течении РА.

В других исследованиях подтверждена тесная взаимосвязь между увеличением распространенности периодонтита и тяжестью РА, а также меж-

ду обнаружением анаэробов и высоких титров антител против бактерий, сопряженных с заболеваниями периодонта, как в сыворотке крови, так и в синовиальной жидкости пациентов с РА [29]. Выявление патогена *Porphyromonas gingivalis*, особенно у пациентов с периодонтитом, имело важное значение в возникновении РА у восприимчивых лиц. Известно также, что *P. gingivalis* стимулирует производство антицитруллинированных белковых антител, повышение уровня которых предшествует первым клиническим симптомам заболевания [30, 31].

Кроме того, ДНК *P. Gingivalis* может индуцировать синтез ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО- α через Toll-подобные рецепторы 9 [32].

1. У пациентов с РА могут изменяться симбиотические отношения между кишечными микроорганизмами [33]. Показано, что общее количество бифидобактерий, бактероидов и лактопозитивных колибактерий при РА было снижено, в то время как присутствие оппортунистических энтеробактерий и стафилококков было повышено [34].

Выявлена сильная положительная корреляция между грамотрицательной бактерией *Prevotella COPRI* (класс *Bacteroidetes*) и вновь выявленными случаями заболевания РА [35]. Геном *P. COPRI* кодирует фосфоаденозинфосфосульфат-редуктазу и оксидоредуктазу, которые участвуют в производстве тиоредоксина. В свою очередь тиоредоксин задействован в патогенезе РА, поскольку его концентрация значительно повышается в сыворотке крови и синовиальной жидкости пациентов с РА [36]. Данная информация подтверждает, что у чрезмерно быстрого роста *P. COPRI* может быть патогенная роль в развитии РА. Это также обосновывает гипотезу, что нормальная кишечная флора и продукты ее распада могут принимать участие в развитии аутоиммунного артрита у генетически предрасположенных лиц [37]. Было отмечено, что чрезмерное присутствие *P. COPRI* у пациентов с РА после адекватного лечения может быть снижено до уровня, который наблюдался у здоровых лиц [36].

Нормальная симбиотическая бактерия кишечника человека *Bacteroides fragilis* опосредует превращение CD4 + Т-клеток в ИЛ-10 продуцирующие клетки Foxp3 + Treg через специфическую молекулу - полисахарид А [38]. Полученная из микробиома молекула полисахарида А способствовала достижению иммунологической толерантности, воздействуя непосредственно на Foxp3+Treg- клетки через сигнальные пути, опосредуемые Toll-подобными рецепторами 2 [39].

2. В другом исследовании было обнаружено заметное увеличение бактерий рода *Lactobacillus* у пациентов с РА. Сравнивая фекальную микрофлору пациентов с РА и здоровых лиц, было обнаружено изменение сообществ *Lactobacillus* на ранних стадиях заболевания [40]. При РА обнаружено низкое разнообразие общих комменсалов, включая бифидобактерии и бактероиды [41].

В нескольких экспериментальных работах доказано, что бактерии-комменсалы и их метаболиты способствуют развитию Th1 и Th17-клеток [12, 13, 16]. Увеличение популяции циркулирующих Th17 выявлено и у пациентов с РА [42]. Как известно, Th-17 клетки представляют собой субпопуляцию Т-лимфоцитов, секретирующих ИЛ-17, а также другие провоспалительные цитокины - ИЛ-21, ИЛ-22, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор и ФНО- α . Эти клетки и цитокины участвуют в остеокластогенезе и синовиальном неоангиогенезе, опосредуя рост паннуса. Так, ИЛ-17 может увеличивать выработку сосудистого эндотелиального фактора роста, способствуя ангиогенезу [43], стимулирует появление ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α и других провоспалительных цитокинов, матричных разрушающих ферментов, в частности, матричной металлопротеиназы-1, -2, -9, -13 в синовиальной ткани, синовиальных фибробластах, хряще, что способствует воспалительному процессу, матричной перестройке и разрушению хряща при РА [44].

Терапия РА и микробиота

На сегодняшний день лечение аутоиммунных заболеваний, в том числе и РА, в основном, направлено на облегчение симптомов. Используются нестероидные противовоспалительные лекарственные средства, неспецифическая элиминация активированных клеток системы иммунитета глюкокортикостероидами, терапия болезнь-модифицирующими противоревматическими препаратами (метотрексат, сульфасалазин, лефлуномид и др.), в том числе биологическими агентами (ингибиторы ФНО- α , антицитокины и др.).

Как правило, нестероидные противовоспалительные препараты, которые применяются пациентами с РА, травмируют слизистую оболочку кишечника, вызывают различные энтеропатии и могут оказывать неблагоприятное воздействие на гомеостаз кишечной флоры хозяина. Показано, что введение пробиотиков, содержащих *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* и *Faecalibacterium prausnitzii* мышам и крысам с артритом, ока-

зывало защитный эффект в отношении повреждения слизистых оболочек ЖКТ нестероидными противовоспалительными препаратами [45].

Имеются экспериментальные данные, указывающие на то, что изменения кишечной микрофлоры под действием антибактериальной терапии усугубляют клинику артрита, предположительно, из-за частичного изменения состава кишечной флоры [46]. Напротив, насыщение полезным кишечным микробиомом и уменьшение количества патогенов уменьшало его симптоматику [47]. Сообщается, что введение пробиотика или микробиом-производных молекул с иммуномодулирующими свойствами имело иммунорегуляторное воздействие за счет снижения в сыворотке крови провоспалительных цитокинов и увеличения противовоспалительных цитокинов [48].

Пероральный прием пробиотического штамма *Bacillus Coagulans* и пребиотика инулина способствовал модуляции иммунного ответа и уменьшению симптомов индуцированного РА у крыс [49]. Противовосполительный эффект достигался за счет снижения уровня ФНО- α и простагландинов. Полагают, что это имеет важное значение при планировании использования пробиотиков и пребиотиков в качестве диетической стратегии у пациентов с РА. Стоит отметить и такие пробиотики, как *Lactobacillus GG*, *L. casei*, *L. fermentum*, *L. Delbrueckii*, *L. rhamnosus GR-1* и *Lactobacillus Reuteri RC-14*, прием которых пациентами с РА оказал положительное влияние на клиническое течение заболевания [50].

Показано, что баланс микробиома у пациентов с РА может быть частично восстановлен после лечения базисными противовоспалительными препаратами [51]. При этом дисбаланс микробиома (дисбактериоз) был связан с некоторыми лабораторными показателями - титрами иммуноглобулинов, наличием ревматоидного фактора и антител к циклическому цитруллин-ированному пептиду.

Учитывая доказанную роль оральной микрофлоры при РА, представляют интерес работы, в которых изучали эффективность терапии РА при сопутствующем периодонтите. Продемонстрирован лучший результат лечения у пациентов, получавших лечение периодонтита в дополнение к стандартным базисным противоревматическим и биологическим (анти-ФНО- α) препаратам [52]. Показано, что наличие периодонтита у пациентов с РА является прогностическим фактором плохого ответа на анти-ФНО- α терапию [53]. Имеется сообщение о первом случае полного и длитель-

ного выздоровления после лечения пародонта у пациента мужского пола с недавно выявленным РА. Авторы делают вывод, что в отдельных случаях на ранней стадии РА, быстрое лечение инфекций пародонта может вызывать регрессию заболевания и избежать развития хронического и прогрессирующего артрита [54].

В последние годы большое внимание уделяется иммунотерапии аутоиммунных заболеваний, не требующей применения иммуносупрессантов. Индукция Foxp3+Treg-клеток рассматривается в качестве перспективного подхода к лечению аутоиммунных заболеваний человека. Основные цели такого подхода состоят в «выключении» иммунного ответа против собственных клеток, тканей хозяина и достижении максимальной сбалансированности взаимоотношений между эффекторными клетками системы иммунитета для предотвращения рецидивов хронического воспаления. В некоторых из этих исследований продемонстрированы обнадеживающие результаты при лечении ревматоидного артрита [55], системного склероза [56], язвенного колита [57], сахарного диабета [58].

Сообщается, что многие вакцины, разработанные для лечения мышей с коллаген-индуцированным артритом, обладали иммуномодулирующим действием, при котором происходило замедление клинических симптомов и снижение частоты развития артрита [59, 60, 61].

Гельминтные инфекции и использование продуктов, полученных на основе гельминтов, например, гликопротеина ES-62, секретируемого нематодой, также могут модулировать иммунный ответ. Показано, что ES-62 снижает продукцию ИЛ-17 $\gamma\delta$ -Т-клетками и Th17 - лимфоцитами при коллаген-индуцированном артрите [62], подавляет синтез провоспалительных цитокинов мононуклеарными клетками периферической крови и синовиальными клетками пациентов с РА [63].

Сообщается, что мезенхимальные стволовые клетки также обладают некоторыми полезными для лечения экспериментального артрита свойствами, включая противовоспалительное и иммуномодулирующее действие [64, 65], способность реконструировать поврежденную костную и хрящевую ткань [66, 67].

Заключение

Нормальная микрофлора кишечника человека, является неспецифическим стимулятором иммуногенеза, усиливает созревание лимфоидного аппарата кишечника, синтез секреторного IgA, активирует фагоцитоз, секрецию цитокинов и интерферонов, других факторов иммунной защиты. Нарушение гомеостаза микрофлоры кишечника определяет восприимчивость к иммуновоспалительным и аутоиммунным заболеваниям.

Текущие данные свидетельствуют о том, что изменения в микрофлоре кишечника связаны с развитием РА. Подтверждена тесная взаимосвязь оральноего микробиома с тяжестью РА, значение изменений сообществ фекальной микрофлоры и низкое разнообразие комменсалов на ранних стадиях РА. Дисбактериоз может играть важную роль в патогенезе РА через множество молекулярных механизмов, в частности, стимуляцию синтеза провоспалительных цитокинов через Toll- и NOD-подобные рецепторы, увеличение популяции Th17 лимфоцитов, подавление индукции Foxp3+Treg-клеток и др.

Постепенное понимание динамического взаимодействия микрофлоры кишечника и хозяина может привести к открытию новых терапевтических мишеней, созданию высоко индивидуализированного подхода к лечению ревматоидного артрита и, возможно, разработке превентивных мер, направленных на предотвращение развития и прогрессирования заболевания.

Литература

1. McGonagle D, McDermott MF. A proposed classification of the immunological diseases. *PLoSMed*. 2006;(3):1242–8.
2. Новиков Д.К., Новиков П.Д. Клиническая иммунопатология. Руководство. М.: медлит., 2009, 464 с.
3. Catrina A.I., Deane K.D., Scher J.U. Gene, environment, microbiome and mucosal immune tolerance in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2016;55:391–402. doi: 10.1093/rheumatology/keu469.
4. Насонов Е.Л., Александрова Е.Н., Авдеева А.С., Рубцов Ю.П. Т-регуляторные клетки при ревматических заболеваниях. Научно-практическая ревматология. 2014; 52:430–437.
5. Linn-Rasker SP, van der Helm-van Mil AH, van Gaalen FA., et al. Smoking is a risk factor for anti-CCP antibodies only in rheumatoid arthritis patients who carry HLA-DRB1 shared epitope alleles. *AnnRheumDis*. 2006;65:366–371. doi: 10.1136/ard.2005.041079.
6. Taylor A. T regulatory cells in allergy and health: a question of allergen specificity and balance. *Int. Arch. Allergy. Immunol*. 2004; 135 (1): 73–82.
7. MiossecP, KornT., KuchrooV. K. Interleukin-17 and type 17 helper T cells. *TheNewEnglandJournalofMedicine*. 2009;361(9):888–898.

8. Bäckhed F., Ley R.E., Sonnenburg J.L. et al. Host-bacterial mutualism in the human intestine. *Science*. 2005;307:1915–1920. doi: 10.1126/science.1104816.
9. Kelsall B. Recent progress in understanding the phenotype and function of intestinal dendritic cells and macrophages. *Mucosal Immunol*. 2008;1:460–469.
10. Rhee KJ, et al. Role of commensal bacteria in development of gut-associated lymphoid tissues and preimmune antibody repertoire. *J Immunol*. 2004;172(2):1118–1124.
11. Ivanov I.I., Atarashi K., Manel N., et al. Induction of intestinal Th17 cells by segmented filamentous bacteria. *Cell*. 2009;139:485–498. doi: 10.1016/j.cell.2009.09.033.
12. Wu H.J., Ivanov, Darce J., et al. (2010) Gut-residing segmented filamentous bacteria drive autoimmune arthritis via T helper 17 cells. *Immunity* 32, 815–827.
13. Gaboriau-Routhiau V., Rakotobe S., Lecuyer E., et al. (2009) The key role of segmented filamentous bacteria in the coordinated maturation of gut helper T cell responses. *Immunity* 31, 677–689.
14. Atarashi K., Tanoue T., Shima T., et al. Induction of colonic regulatory T cells by indigenous *Clostridium* species. *Science*. 2011;331(6015):337–341.
15. Atarashi K, et al. Treg induction by a rationally selected mixture of clostridia strains from the human microbiota. *Nature*. 2013;500(7461):232–236.
16. Kinoshita M., Kayama H., Kusu T., et al. (2012) Dietary folic acid promotes survival of Foxp3+ regulatory T cells in the colon. *J. Immunol*. 189, 2869–2878.
17. Vavassori P., Mencarelli A., Renga B., et al. (2009) The bile acid receptor FXR is a modulator of intestinal innate immunity. *J. Immunol*. 183, 6251–6261.
18. Wang Y.D., Chen W.D., Yu D., et al. (2011) The G-protein-coupled bile acid receptor, Gpbar1 (TGR5), negatively regulates hepatic inflammatory response through antagonizing nuclear factor kappa light-chain enhancer of activated B cells (NF-kappaB) in mice. *Hepatology* 54, 1421–1432.
19. Sonnenburg E.D., Smits S.A., Tikhonov M et al. Diet-induced extinctions in the gut microbiota compound over generations. *Nature*. 2016;529:212–215. doi: 10.1038/nature16504.
20. Lunney P.C., Leong R.W. Review article: Ulcerative colitis, smoking and nicotine therapy. *Aliment. Pharmacol. Ther*. 2012;36:997–1008. doi: 10.1111/apt.12086.
21. Sonnenburg E.D., Smits S.A., Tikhonov M., et al. Diet-induced extinctions in the gut microbiota compound over generations. *Nature*. 2016;529:212–215. doi: 10.1038/nature16504.
22. Abdollahi-Roodsaz S., Koenders M. I., Walgreen B., et al. Toll-like receptor 2 controls acute immune complex-driven arthritis in mice by regulating the inhibitory Fcγ receptor IIB. *Arthritis and Rheumatism*. 2013;65(10):2583–2593.
23. Do J.S., Vesperas A., Freeman M.L., et al. (2014) Colitogenic effector T cells: roles of gut-homing integrin, gut antigen specificity and gammadelta T cells. *Immunol. Cell Biol*. 92, 90–98.
24. Lin R., Zhou L., Zhang J., et al. Abnormal intestinal permeability and microbiota in patients with autoimmune hepatitis. *Int. J. Clin. Exp. Pathol*. 2015;8:5153–5160.
25. Alkanani A.K., Hara N., Gottlieb P.A., et al. Alterations in intestinal microbiota correlate with susceptibility to type 1 diabetes. *Diabetes*. 2015;64:3510–3520. doi: 10.2337/db14-1847.
26. Miyake S., Kim S., Suda W., et al. Dysbiosis in the gut microbiota of patients with multiple sclerosis, with a striking depletion of species belonging to clostridia XIVA and IV clusters. *PLoS ONE*. 2015;10:431.
27. Gill T., Asquith M., Rosenbaum J.T., et al. The intestinal microbiome in spondyloarthritis. *Curr. Opin. Rheumatol*. 2015;27:319–325. doi: 10.1097/BOR.0000000000000187.
28. Zhang X, et al. The oral and gut microbiomes are perturbed in rheumatoid arthritis and partly normalized after treatment. *Nat Med*. 2015;21(8):895–905.
29. Scher JU, et al. Expansion of intestinal prevotellacopri correlates with enhanced susceptibility to arthritis. *Elife*. 2013;2:e01202. doi: 10.7554/eLife.01202.
30. Kharlamova N, Jiang X, Sherina N, et al. Antibodies to *Porphyromonas gingivalis* indicate interaction between oral infection, smoking and risk genes in rheumatoid arthritis etiology. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68:604–13.
31. Wegner N, Wait R, Sroka A, et al. Peptidylarginine deiminase from *Porphyromonas gingivalis* citrullinates human fibrinogen and alpha-enolase: implications for autoimmunity in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2010;62:2662–72. doi: 10.1002/art.27552.
32. Sahingur SE, Xia XJ, Alamgir S, et al. DNA from *Porphyromonas gingivalis* and *Tannerella forsythia* induce cytokine production in human monocytic cell lines. *Mol Oral Microbiol*. 2010;25:123–135. doi: 10.1111/j.2041-1014.2009.00551.x.
33. Zhang X., Zhang D., Jia H., et al. The oral and gut microbiomes are perturbed in rheumatoid arthritis and partly normalized after treatment. *Nat. Med*. 2015;21:895–905. doi: 10.1038/nm.3914.
34. Gul'neva M.I.U., Noskov S.M. Colonic microbial biocenosis in rheumatoid arthritis. *Klin. Med*. 2011;89:45–48.
35. Scher J.U., Sczesnak A., Longman R.S., et al. Expansion of intestinal *Prevotella copri* correlates with enhanced susceptibility to arthritis. *Elife*. 2013;2:431 doi: 10.7554/eLife.01202.
36. Maurice M.M., Nakamura H., Gringhuis S., et al. Expression of the thioredoxin-thioredoxin reductase system in the inflamed joints of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1999;42:2430–2439. doi: 10.1002/1529-0131(199911)42:11<2430::AID-ANR22>3.0.CO;2-6.
37. Toivanen P. Normal intestinal microbiota in the aetiopathogenesis of rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum Dis*. 2003;62:807–811. doi: 10.1136/ard.62.9.807.
38. Telesford K.M., Yan W., Ochoa-Reparaz J., et al. A commensal symbiotic factor derived from *Bacteroides fragilis* promotes human CD39+ Foxp3+ T cells and Treg function. *Gut Microbes*. 2015;6:234–242. doi: 10.1080/19490976.2015.1056973.
39. Round J.L., Lee S.M., Li J., et al. The Toll-like receptor 2 pathway establishes colonization by a commensal of the human microbiota. *Science*. 2011;332:974–977. doi: 10.1126/science.1206095.
40. Liu X., Zou Q., Zeng B., et al. Analysis of fecal *Lactobacillus* community structure in patients with early rheumatoid arthritis. *Curr. Microbiol*. 2013;67:170–176. doi: 10.1007/s00284-013-0338-1.
41. Vaahtovuori J, et al. Fecal microbiota in early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2008;35(8):1500–1505.
42. Zhang Y., Li Y., Lv T.T., et al. Elevated circulating Th17 and follicular helper CD4+ T cells in patients with rheumatoid arthritis. *APMIS*. 2015;123:659–666. doi: 10.1111/apm.12399.
43. Ryu S., Lee J.H., Kim S.I. IL-17 increased the production of vascular endothelial growth factor in rheumatoid arthritis synoviocytes. *Clin. Rheumatol*. 2006;25:16–20. doi: 10.1007/s10067-005-1081-1.
44. Moran E.M., Mullan R., McCormick J., et al. Human rheumatoid arthritis tissue production of IL-17A drives matrix and cartilage degradation: Synergy with tumour necrosis factor-α, Oncostatin M and response to biologic therapies. *Arthritis Res. Ther*. 2009;11:R113. doi: 10.1186/ar2772.
45. Syer S.D., Blackler R.W., Martin R., et al. NSAID enteropathy and bacteria: A complicated relationship. *J. Gastroenterol*. 2015;50:387–393. doi: 10.1007/s00535-014-1032-1.
46. Dorożyńska I., Majewska-Szczepanik M., Marcińska K., et al. Partial depletion of natural gut flora by antibiotic aggravates

- collagen induced arthritis (CIA) in mice. *Pharmacol. Rep.* 2014;66:250–255. doi: 10.1016/j.pharep.2013.09.007.
47. Xu J., Lian F., Zhao L., et al. Structural modulation of gut microbiota during alleviation of type 2 diabetes with a Chinese herbal formula. *ISME J.* 2015;9:552–562. doi: 10.1038/ismej.2014.177.
48. So J.S., Kwon H.K., Lee C.G., et al. Lactobacillus casei suppresses experimental arthritis by down-regulating T helper 1 effector functions. *Mol. Immunol.* 2008;45:2690–2699. doi: 10.1016/j.molimm.2007.12.010.
49. K. Abhari, S.S. Shekarforoush, S. Hosseinzadeh et al. The effects of orally administered Bacillus coagulans and inulin on prevention and progression of rheumatoid arthritis in rats. *Food Nutr Res.* 2016; 60: 10.3402/fnr.v60.30876.PMCID: PMC494783 4. doi: 10.3402/fnr.v60.30876
50. Pineda Mde L, Thompson SF, Summers K, et al.. A randomized, double-blinded, placebo-controlled pilot study of probiotics in active rheumatoid arthritis. *Med SciMonit.* 2011; 17(6):347–54.
51. Zhang X., Zhang D., Jia H., Feng Q., et al. The oral and gut microbiomes are perturbed in rheumatoid arthritis and partly normalized after treatment. *Nat. Med.* 2015; 21:895–905. doi: 10.1038/nm.3914.
52. Ortiz P, et al. Periodontal therapy reduces the severity of active rheumatoid arthritis in patients treated with or without tumor necrosis factor inhibitors. *J Periodontol.* 2009; 80(4):535–540. doi: 10.1902/jop.2009.080447.
53. Savioli C, et al. Persistent periodontal disease hampers anti-tumor necrosis factor treatment response in rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol.* 2012;18(4):180–184.
54. Salemi S, et al. Could early rheumatoid arthritis resolve after periodontitis treatment only?: case report and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2014;93(27):e195.
55. Park K.S., Park M.J., Cho M.L. et al. Type II collagen oral tolerance; mechanism and role in collagen-induced arthritis and rheumatoid arthritis. *Mod. Rheumatol.* 2009; 19: 581–9.
56. Postlethwaite A.E., Wong W.K., Clements P. et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of oral type I collagen treatment in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis: I. oral type I collagen does not improve skin in all patients, but may improve skin in late-phase disease. *Arthritis Rheum.* 2008; 58: 1810–22.
57. Kraus T.A., Cheifetz A., Toy L. et al. Evidence for a genetic defect in oral tolerance induction in inflammatory bowel disease. *Inflamm. Bowel. Dis.* 2006; 12: 82–8.
58. Skyler J.S. Update on worldwide efforts to prevent type 1 diabetes. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2008; 1150: 190–6.
59. Hasselberg A, Schön K, Tarkowski A, et al. Role of CTA1R7K-COL-DD as a novel therapeutic mucosal tolerance-inducing vector for treatment of collagen-induced arthritis. *Arthritis Rheum.* 2009;60:1672–82.
60. Dzhambazov B, Nandakumar KS, Kihlberg J, et al. Therapeutic vaccination of active arthritis with a glycosylated collagen type II peptide in complex with MHC class II molecules. *J Immunol.* 2006;176:1525–33. Demonstration of therapeutic vaccination of glycosylated collagen peptide complex after disease induction to downregulate disease in collagen-induced arthritis model.
61. Zimmerman DH, Taylor P, Bendele A, et al. CEL-2000: a therapeutic vaccine for rheumatoid arthritis arrests disease development and alters serum cytokine/chemokine patterns in the bovine collagen type II induced arthritis in the DBA mouse model. *Int Immunopharmacol.* 2010;10:412–21.
62. Pineda MA, McGrath MA, Smith PC et al. The parasitic helminth product ES-62 suppresses pathogenesis in collagen-induced arthritis by targeting the interleukin-17-producing cellular network at multiple sites. *Arthritis Rheum* 2012; 64:3168–3178.
63. McInnes IB, Leung BP, Harnett M, et al. A novel therapeutic approach targeting articular inflammation using the filarial nematode-derived phosphorylcholine-containing glycoprotein ES-62. *J Immunol* 2003; 171:2127–2133.
64. Mao F. et al. Immunosuppressive effects of mesenchymal stem cells in collagen-induced mouse arthritis. *Inflamm Res.* 59, 219–225 (2010).
65. Augello A., Tasso R., Negrini S. M., et al. Cell therapy using allogeneic bone marrow mesenchymal stem cells prevents tissue damage in collagen-induced arthritis. *Arthritis Rheum.* 56, 1175–1186 (2007).
66. Gao J. et al. Tissue-engineered fabrication of an osteochondral composite graft using rat bone marrow-derived mesenchymal stem cells. *Tissue Eng.* 7, 363–371 (2001).
67. Murphy J. M., Fink D. J., Hunziker E. B. & Barry F. P. Stem cell therapy in a caprine model of osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 48, 3464–3474 (2003).

Сведения об авторах:

Подолинская Наталья Александровна - магистрант кафедры внутренних болезней №2 УО "Витебский государственный медицинский университет"
 Выхристенко Людмила Ростиславовна - д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней №2 УО "Витебский государственный медицинский университет"
 210602 Беларусь, Витебск, пр-т Фрунзе, 27

Поступила 13.02.2017 г.