

АНКИЛОЗИРУЮЩИЙ СПОНДИЛИТ И МИКРОБИОТА: ПАТОФИЗИОЛОГИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ ДЛЯ КЛИНИКИ

Еременко Иван Иванович

Международная Школа «Медицина Будущего»,
Сеченовский Университет, Москва
dvavani@mail.ru

ANKYLOSING SPONDYLITIS AND MICROBIOTA: PATHOPHYSIOLOGY AND CLINICAL PERSPECTIVES

I. Eremenko

Summary. Ankylosing spondylitis (AS, Bechterew disease, Struempel-Marie-Bechterew disease) is one of the common seronegative spondyloarthropathy with unclear etiology and complex pathogenesis. Studies of the role of microbiota in the pathophysiology of AS suggest an important role of dysbiosis, chronic intestinal inflammation and increased permeability of the intestinal wall in the occurrence, activity and rate of progression of AS. According to the “gut” theory, a vicious circle, triggered by dysbiosis of intestinal microbiota, which causes chronic inflammation of the intestinal wall, local and systemic dysregulation of the immune response, is recognized as a key mechanism initiating the development of AS. The elucidation of detailed mechanisms of the indicated interactions and search for effective therapies aimed at restoration of intestinal microbiota and intestinal wall integrity will allow to create a new direction for AS prevention and therapy in future. The purpose of this review is a detailed study of the most reliable experimental and clinical works devoted to pathophysiological interrelations between intestinal microbiota and AS. The review is based on articles published mainly between 2016 and 2022 in PubMed, Scopus, Web of Science and in peer-reviewed Russian journals.

Keywords: ankylosing spondylitis, microbiota, rheumatology.

Аннотация. Анкилозирующий спондилит (АС, болезнь Бехтерева, болезнь Штрюмпеля-Мари-Бехтерева) — одно из распространенных ревмато-логических заболеваний из группы серонегативных спондилоартропатий с невыясненной этиологией и сложным патогенезом. Исследования роли микробиоты в патофизиологии АС позволяют говорить о важном значении дисбиоза, хронического воспаления кишечника и повышенной проницаемости кишечной стенки в возникновении, степени активности и скорости прогрессирования АС. Ключевым механизмом, инициирующим развитие АС, согласно «кишечной» теории признан порочный круг, запускаемый дисбиозом кишечной микробиоты, который вызывает хроническое воспаление кишечной стенки, локальную и системную дисрегуляцию иммунного ответа. В совокупности с повышенной проницаемостью кишечной стенки для бактериальных метаболитов и «мимикрирующих» антигенов, первичные нарушения микрофлоры кишечника могут служить субстратом для развития аутоиммунных реакций. Выяснение детальных механизмов обозначенных взаимодействий и поиск эффективных средств, направленных на восстановление кишечной микробиоты и целостности кишечной стенки, в перспективе позволят создать новое направление для профилактики и терапии АС. Целью настоящего обзора является детальное изучение наиболее достоверных экспериментальных и клинических работ, посвященных патофизиологическим взаимосвязям между микробиотой кишечника и АС. Обзор базируется на статьях, опубликованных преимущественно за период 2016–2022 гг. в PubMed, Scopus и Web of Science, а также в рецензируемых российских журналах.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит, микробиота, ревматология.

Введение

Анкилозирующий спондилит (АС, болезнь Бехтерева, болезнь Штрюмпеля-Мари-Бехтерева) — хроническое аутоиммунное заболевание, относящееся к группе серонегативных спондилоартропатий и характеризующееся воспалительным по-

ражением суставов и околосуставных мягких тканей (сухожилий, связок и энтезов) позвоночника, крестцово-подвздошного сочленения, а также суставов конечностей [1]. В клинической картине заболевания могут наблюдаться экстраартикулярные поражения в виде патологических изменений сердечно-сосудистой системы (аортит, нарушения проводимости сердца), глаз

(передний увеит), почек и других систем органов. Для АС характерно хроническое течение с постепенным прогрессированием и утратой функций пораженных суставов с последующей инвалидизацией больного. Этиопатогенетические аспекты АС, как и многих других ревматологических заболеваний, остаются неясными: предполагается совместное участие экзогенных и эндогенных факторов (особая роль уделяется генетической предрасположенности в виде экспрессии HLA-B*27) в развитии стойкого аутоиммунного состояния, ведущего к развитию спондилоартрита и экстраартикулярных манифестаций АС [2, 3]. В последние годы многочисленные экспериментальные и клинические наблюдения позволили сделать вывод о наличии тесных патогенетических взаимосвязей между состоянием кишечной микробиоты с развитием АС, что открыло новое направление для исследований этиологии и патофизиологии данного заболевания, а также перспективы для его профилактики и лечения [4, 5].

Предпосылками к поиску инициального звена патогенеза АС могут служить многочисленные исследования, посвященные патофизиологии аутоиммунных болезней: одной из наиболее актуальных теорий развития аутоиммунных заболеваний является «*мозаичная теория аутоиммунитета*», согласно которой огромное количество экзогенных и эндогенных факторов, взаимодействуя между собой, при определенных условиях могут привести к сбою в функционировании иммунной системы, ее неадекватной активации и аутоагрессии против различных тканей организма [6]. Особенно значимым и потенциально обратимым предрасполагающим к развитию аутоиммунных реакций фактором, согласно исследованиям последних лет, следует считать нарушения микробиоты различных биотопов организма, особенно микробиоты кишечника, ротовой полости, кожных покровов [7]. Микробиота — это сообщество микроорганизмов, населяющих определенный биотоп и постоянно взаимодействующих между собой и с организмом-хозяином. Данные взаимодействия не ограничиваются локальными событиями, но характеризуются двусторонними системными влияниями, затрагивающими как микробное сообщество, так и все системы организма хозяина [8, 9]. Основными путями воздействия микробиоты на организм-хозяин являются гуморальные (посредством факторов, секретруемых микроорганизмами, а также компонентов их клеточной стенки), нервные (посредством воздействия на нервные окончания вегетативной, интрамуральной и соматической иннервации органов), а также иммунные (местные и системные влияния микробиоты на клетки лимфоидной ткани) [10, 11]. В свою очередь, организм-хозяин также влияет на состав и функционирование микробиоты: на состоянии микробиоты кишечника особенно сказываются такие факторы, как

наследственность, грудное или искусственное вскармливание в младенчестве, качество питания, пищевые привычки и употребление алкоголя [12]. Нарушения состава и функционирования кишечной микробиоты являются потенциальным инициальным звеном патогенеза АС [13, 14].

Анкилозирующий спондилит и кишечная микробиота: патофизиология взаимодействия

Ключевыми барьерами между организмом-хозяином и кишечной микробиотой служат кишечная стенка (ключевой ее компонент — кишечный цилиндрический эпителий и клетки Панета), а также лимфоидная ткань кишечника, представленная пейеровыми бляшками и солитарными фолликулами [15]. Формирование кишечной микробиоты начинается с первых дней жизни, в связи с чем интересным представляется ретроспективное исследование Montoya et al. (2016), по результатам которого было выяснено, что пациенты, страдающие АС, чаще находились на искусственном, а не на грудном вскармливании, в связи с чем авторы делают вывод о протективном значении грудного вскармливания в профилактике развития АС [16]. В исследовании Costello et al. (2015) было показано, что у больных АС по сравнению со здоровыми субъектами в микробиоте подвздошной кишки наблюдается преобладание *Bacteroidaceae*, *Lachnospiraceae*, *Porphyromonadaceae*, *Rikenellaceae*, и *Ruminococcaceae* и относительное снижение *Prevotellaceae* и *Veillonellaceae* [17]. Zhou et al. (2020) уточнили, что для больных АС характерно преобладание видов *Bacteroides coprophilus*, *Parabacteroides distasonis*, *Eubacterium siraeum*, *Acidaminococcus fermentans* и *Prevotella copri* [18]. Cardoneanu et al. (2021) также выяснили, что в микробиоте больных АС снижено содержание *Clostridium leptum* и повышено число *Escherichia coli* относительно микробиоты здоровых субъектов [19]. Помимо этого, отмечается, что кишечная микробиота больных АС по сравнению с микробиотой здоровых лиц отличается слабо выраженным разнообразием [19]. Для группы спондилоартритов, согласно работе Vreban et al. (2017), одним из маркеров активности заболевания следует считать увеличение содержания в фекалиях пациентов бактерий вида *Ruminococcus gnavus* [20].

Существуют исследования, посвященные взаимосвязям микробиоты ротовой полости с АС: как полагают авторы, дисбиоз в ротовой полости создает предпосылки для хронического воспаления, что проявляется увеличением уровней провоспалительных цитокинов в слюне [21, 22]. На данный момент выяснено, что у больных АС в слюне преобладают бактерии родов

Brucella, *Clostridia* и *Campylobacter*, в то время как число стрептококков снижено относительно здоровых субъектов [21]. Необходимо дальнейшее исследование дисбиоза микробиоты ротовой полости в качестве одного из звеньев патогенеза АС.

На состояние кишечной микробиоты может влиять экспрессия определенных аллелей генов главного комплекса гистосовместимости [23]. Asquith et al. (2019) было показано, что аллель HLA-B*27 (играющий роль в развитии АС) и аллель HLA-DRB*1 (являющийся фактором риска развития ревматоидного артрита) у здоровых субъектов отвечают за формирование определенного состава кишечной микробиоты, отличной от таковой у субъектов без экспрессии данных аллелей [23]. В нормальных условиях кишечная стенка ограничивает влияния микробиоты, однако любое изменение местных условий (воспаление кишечной стенки, нарушения артериального и/или венозного кровообращения, нарушение целостности кишечного эпителия и локальные иммунные нарушения) ведут к повышенной проницаемости кишечной стенки и состоянию, названного в англоязычной литературе *"leaky gut"* — *"дырявый кишечник"* [24, 25]. В данных условиях разнообразные микробные метаболиты (среди них особенно значимыми являются триметиламин-N-оксид (ТМАО), липополисахарид (LPS), а также короткоцепочечные жирные кислоты (SCFA) и среднецепочечные жирные кислоты (MCFA) и компоненты микробных клеток могут проникать в лимфатические и кровеносные сосуды, влияя на функционирование иммунной и других систем организма [26, 27].

Для пациентов, страдающих спондилоартритами, было показано наличие воспаления кишечной стенки (наиболее часто — в илеоцекальном сегменте) в 60% случаев [28]. Схема патогенеза АС, исходя из «кишечной теории», выглядит следующим образом: под воздействием экзогенных и генетических факторов (особенно экспрессии HLA-B*27) формируется определенная композиция микробиоты с преобладанием отдельных видов бактерий, описанных выше — наступает субклиническое состояние, называемое дисбиозом кишечной микробиоты [29, 30, 31]. С течением времени и при воздействии негативных факторов (неправильное и нерегулярное питание, употребление алкоголя) дисбиотические изменения нарастают, что вызывает реакцию клеток Панета, являющихся компонентами эпителиальной выстилки, с последующей секрецией ими таких цитокинов, как IL-23 и IL-7, которые, в свою очередь, воздействуют на ключевые для патофизиологии АС нативные лимфоидные клетки (innate lymphoid cells, ILC) ILC3, особенно ILC3 α 4 β 7 [32, 33]. В это же время нарастают неспецифические изменения в кишечной стенке и в эпителиальной выстилке, что приводит

к формированию *"leaky gut"*: как полагают Ciccia et al. (2017), важную роль в нарастании кишечной проницаемости при АС играет повышенная экспрессия зонулина, ответственного за снижение числа плотных контактов между эпителиальными клетками [29]. ILC3 α 4 β 7 дифференцируются в клетки, секретирующие либо IL-22 и IL-17, либо секретирующие только IL-22 [32]. Было показано, что секреция только IL-22 оказывает протективное влияние на течение воспаления кишечной стенки, вызывая гиперплазию бокаловидных клеток и усиление продукции муцина, но блокируя развитие хронического воспаления, в то время как совместная секреция IL-22 и IL-17 вызывает хроническое воспаление кишечной стенки [32, 34]. ILC3 α 4 β 7 способны мигрировать по кровеносному руслу и, взаимодействуя с молекулой адгезии Madcam-1, экспрессированной на эндотелии, могут проникать в суставы, энтезы и костный мозг, продолжая секретировать провоспалительные цитокины IL-17, IL-22 и стимулируя секрецию IL-23 макрофагами [32, 35]. В процесс включаются Th17 и другие CD4+ лимфоциты, а также Tr1-клетки, усиливающие и поддерживающие воспаление в указанных очагах, что ведет к началу клинической симптоматики АС [36].

Экстраартикулярные манифестации АС и кишечная микробиота

Хроническое состояние *"leaky gut"* может играть ключевую роль в повышенном риске развития *атеросклероза и ассоциированных сердечно-сосудистых заболеваний* у больных АС: так, показано, что повышенная проницаемость кишечника ассоциирована с увеличением уровня циркулирующих в кровотоке ТМАО и LPS, которые играют значимую роль в нарушении липидного обмена, развитии эндотелиальной дисфункции и поддержанию состояния системного воспаления, важного для развития системного атеросклероза, ИБС и артериальной гипертонии [37, 38]. Не менее значимую роль дисбиоз кишечника и состояние *"leaky gut"* играют в развитии нейровоспаления, что может обуславливать более частую встречаемость *депрессивных расстройств* у больных АС [39].

Неспецифическая активация иммунной системы сопутствующими метаболитами кишечной микробиоты, такими как ТМАО и LPS, является одним из звеньев патогенеза синдрома *интоксикации*, характерного для активного воспалительного процесса при АС: повышенной усталости, слабости, субфебрильной температуры тела [40].

Интересной представляется работа Rosenbaum et al. (2018), в которой авторы связывают патофизиологию *переднего увеита*, являющегося одним из наиболее частых и серьезных экстраартикулярных проявлений

АС, с микробиотой кишечника [41]. Авторы выдвигают две теории: согласно первой, дисбиоз кишечной микробиоты ведет к нарушению системной иммунной регуляции и нарушению функциональной целостности гематофтальмического барьера, что ведет к аутоантиген-зависимому аутоиммунному поражению сосудистой оболочки глаза [41, 42]. Согласно второй теории, передний увеит не является специфическим аутоиммунным процессом, а является аутоантиген-независимым побочным следствием системного воспаления, инициальным звеном которого было состояние "leaky gut" [41, 43]. Учитывая значимую для патогенеза переднего увеита при АС роль HLA-B*27, авторы говорят о нарушении его процессинга в эндоплазматическом ретикулуме как о причине неадекватной реакции CD8+ Т-лимфоцитов на увеит-ассоциированные антигены, что может играть роль в развитии переднего увеита у больных АС [41, 44]. Помимо этого, HLA-B*27, как полагают другие авторы, может быть ответственным за повышенную проницаемость кишечного барьера для микробных антигенов и метаболитов, которые при столкновении с иммунными клетками могут «мимикрировать» под аутоантигены тканей организма [45]. В пользу данного факта говорит работа Yin et al. (2020), в которой авторы выяснили, что дисбиоз кишечной микробиоты сопровождается увеличением в фекалиях больных АС числа бактериальных антигенов, гомологичных HLA-B*27-презентируемым эпитопам, что создает предпосылки для аутоиммунных реакций [46]. Показательно, что в этой работе также выявлен позитивный эффект ингибиторов TNF- α в уменьшении дисбиоза кишечной микробиоты и числа потенциальных артритогенных бактериальных антигенов в фекалиях пролеченных больных АС по сравнению с не получавшими лечения [46].

Как скелетно-мышечные, так и экстраартикулярные манифестации АС могут развиваться по схожему сценарию: нарушение локального иммунного ответа в кишечнике ведет, с одной стороны, к повышению кишечной проницаемости для микробных метаболитов, антигенов, и, возможно, непосредственно микробов, а с другой стороны вызывает системную дисрегуляцию иммунного ответа [47]. «Мимикрирующие» под аутоантигены микробные агенты в условиях неадекватной иммунной реакции и наличии HLA-B*27 ведут к нерегулируемой активации ключевых лимфоидных и миелоидных клеток (ICL3, CD4+ и CD8+ Т-клетки, Th17-лимфоциты, макрофаги и полиморфоядерные лейкоциты), синтезу и секреции цитокинов (особенно IL-23, IL-22, IL-17, IL-7, TNF- α) [48]. Специфичность органных поражений у каждого конкретного пациента, согласно данной теории, зависит от генетических особенностей индивидуума и от специфичности микробных антигенов, участвующих в феномене антигенной мимикрии.

Стратегии воздействия на микробиоту кишечника при АС

На данный момент описаны разнообразные стратегии воздействия на микробиоту, и по некоторым из них есть результаты в контексте их применения при АС. Наиболее простой и безопасный метод — изменение предпочтений в еде или переход на определенную диету (безглютеновая диета, диета с пониженным содержанием соли, жира и т.д.). В международном исследовании Pham et al. (2021) была сделана попытка охарактеризовать эффективность различных диет при ревматических болезнях, в том числе при АС: авторы показали, что изменение диеты может играть позитивную роль в уменьшении симптомов и улучшении самочувствия и физической формы пациентов [49]. В настоящее время идет исследование, посвященное эффективности безглютеновой диеты в комплексном лечении АС, результаты которого должны появиться в конце 2022 года [50]. Liu et al. (2020) на мышинных моделях АС продемонстрировали нормализацию кишечной микробиоты и уменьшение симптоматики АС при использовании биоактивного пептида IQW (изолейцин-глутамин-триптофан) [51]. Исследование Huang et al. (2020) продемонстрировало уменьшение дисбиоза кишечной микробиоты у пациентов с АС под действием китайского лечения на основе трав, что позволяет говорить о потенциальной пользе применения альтернативных методов лечения совместно с традиционными методами [52]. На основании результатов, полученных на животных моделях спондилоартритов, Jeong et al. (2021) делают выводы о потенциальной пользе селективных агонистов эстрогеновых рецепторов в нормализации кишечной микробиоты [53]. Для нормализации кишечной микробиоты также используются пре- и пробиотики, трансплантация кишечной микробиоты. На данный момент нет исследований, касающихся эффективности трансплантации кишечной микробиоты при АС, а имеющиеся исследования по эффективности пре- и пробиотиков у больных АС не продемонстрировали целесообразности данного подхода [54]. Еще одним перспективным методом воздействия на микробиоту может стать использование *рифаксимина* — антибиотика, максимальная активность которого проявляется в кишечнике: в работе Yang et al. (2019) продемонстрирована эффективность рифаксимина в нормализации кишечной микробиоты и замедлении прогрессирования АС на животных моделях [55]. Аналогичные результаты получены Guggino et al. (2021) на животных моделях АС: показано, что под воздействием антибиотиков в кишечнике крыс снижались уровни экспрессии компонентов инфалам-массы, которые изначально были повышены, как полагают авторы, под влиянием дисбиоза кишечной микробиоты [56].

Заключение

На основании подробного рассмотрения ключевых работ последних лет можно сделать вывод о наличии патогенетических взаимосвязей между кишечной микробиотой (и, возможно, микробиотой ротовой полости), дисбиозом и хроническим воспалением кишечной стенки (возможно, и ротовой полости) с развитием и течением АС. Первичные нарушения состава кишечной микробиоты могут провоцировать развитие хро-

ническое воспаление кишечной стенки (и феномен “leaky gut”), а также вызывать системную дисрегуляцию иммунной реактивности организма и создавать предпосылки для аутоиммунных реакций, лежащих в основе клинических проявлений АС. Необходимо продолжение фундаментальных и клинических исследований эффективности различных подходов, основанных на воздействии на кишечную микробиоту и воспаление кишечной стенки, которые могут стать основой для этиологической профилактики и терапии АС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Taurog JD, Chhabra A, Colbert RA. Ankylosing Spondylitis and Axial Spondyloarthritis. *N Engl J Med.* 2016;374(26):2563–2574. doi:10.1056/NEJMr1406182
2. Zhu W, He X, Cheng K, et al. Ankylosing spondylitis: etiology, pathogenesis, and treatments. *Bone Res.* 2019;7:22. Published 2019 Aug 5. doi:10.1038/s41413-019-0057-8
3. Voruganti A, Bowness P. New developments in our understanding of ankylosing spondylitis pathogenesis. *Immunology.* 2020;161(2):94–102. doi:10.1111/imm.13242
4. Lila A.M., Galushko E.A., Gordeev A.V., Semashko A.S. The role of microbiome in the pathogenesis of immune-mediated inflammatory diseases: controversial issues. *Modern Rheumatology Journal.* 2021;15(1):15–19. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2021-1-15-19>
5. Pedersen SJ, Maksymowych WP. The Pathogenesis of Ankylosing Spondylitis: an Update. *Curr Rheumatol Rep.* 2019;21(10):58. Published 2019 Nov 11. doi:10.1007/s11926-019-0856-3
6. Mahroum N, Zoubi M, Lavine N, Ohayon A, Amital H, Shoenfeld Y. The mosaic of autoimmunity — A taste for more. The 12th international congress of autoimmunity 2021 (AUTO12) virtual. *Autoimmun Rev.* 2021;20(11):102945. doi:10.1016/j.autrev.2021.102945
7. Ruff WE, Greiling TM, Kriegel MA. Host-microbiota interactions in immune-mediated diseases. *Nat Rev Microbiol.* 2020;18(9):521–538. doi:10.1038/s41579-020-0367-2
8. Gomaa EZ. Human gut microbiota/microbiome in health and diseases: a review. *Antonie Van Leeuwenhoek.* 2020;113(12):2019–2040. doi:10.1007/s10482-020-01474-7
9. Tong Y, Marion T, Schett G, Luo Y, Liu Y. Microbiota and metabolites in rheumatic diseases. *Autoimmun Rev.* 2020;19(8):102530. doi:10.1016/j.autrev.2020.102530
10. Mossad O, Erny D. The microbiota-microglia axis in central nervous system disorders. *Brain Pathol.* 2020;30(6):1159–1177. doi:10.1111/bpa.12908
11. Shaikh FY, Sears CL. Messengers from the microbiota. *Science.* 2020;369(6510):1427–1428. doi:10.1126/science.abe0709
12. Milani C, Duranti S, Bottacini F, et al. The First Microbial Colonizers of the Human Gut: Composition, Activities, and Health Implications of the Infant Gut Microbiota. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2017;81(4):e00036–17. Published 2017 Nov 8. doi:10.1128/MMBR.00036-17
13. Yang L, Wang L, Wang X, Xian CJ, Lu H. A Possible Role of Intestinal Microbiota in the Pathogenesis of Ankylosing Spondylitis. *Int J Mol Sci.* 2016;17(12):2126. Published 2016 Dec 17. doi:10.3390/ijms17122126
14. Sirufo MM, Ginaldi L, De Martinis M. Microbiota-miRNA interactions: Opportunities in ankylosing spondylitis. *Autoimmun Rev.* 2021;20(10):102905. doi:10.1016/j.autrev.2021.102905
15. Takiishi T, Fenero CIM, Câmara NOS. Intestinal barrier and gut microbiota: Shaping our immune responses throughout life. *Tissue Barriers.* 2017;5(4):e1373208. doi:10.1080/21688370.2017.1373208
16. Montoya J, Matta NB, Suchon P, et al. Patients with ankylosing spondylitis have been breast fed less often than healthy controls: a case-control retrospective study. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(5):879–882. doi:10.1136/annrheumdis-2015-208187
17. Costello ME, Ciccio F, Willner D, et al. Brief Report: Intestinal Dysbiosis in Ankylosing Spondylitis. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(3):686–691. doi:10.1002/art.38967
18. Zhou C, Zhao H, Xiao XY, et al. Metagenomic profiling of the pro-inflammatory gut microbiota in ankylosing spondylitis. *J Autoimmun.* 2020;107:102360. doi:10.1016/j.jaut.2019.102360
19. Cardoneanu A, Cozma S, Rezus C, Petrariu F, Burlui AM, Rezus E. Characteristics of the intestinal microbiome in ankylosing spondylitis. *Exp Ther Med.* 2021;22(1):676. doi:10.3892/etm.2021.10108
20. Breban M, Tap J, Leboime A, et al. Faecal microbiota study reveals specific dysbiosis in spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(9):1614–1622. doi:10.1136/annrheumdis-2016-211064
21. Lv L, Jiang H, Yan R, et al. The Salivary Microbiota, Cytokines, and Metabolome in Patients with Ankylosing Spondylitis Are Altered and More Proinflammatory than Those in Healthy Controls. *mSystems.* 2021;6(3):e0117320. doi:10.1128/mSystems.01173-20
22. Bisanz JE, Suppiah P, Thomson WM, et al. The oral microbiome of patients with axial spondyloarthritis compared to healthy individuals. *PeerJ.* 2016;4:e2095. Published 2016 Jun 9. doi:10.7717/peerj.2095
23. Asquith M, Sternes PR, Costello ME, et al. HLA Alleles Associated With Risk of Ankylosing Spondylitis and Rheumatoid Arthritis Influence the Gut Microbiome. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(10):1642–1650. doi:10.1002/art.40917

24. Rizzetto L, Fava F, Tuohy KM, Selmi C. Connecting the immune system, systemic chronic inflammation and the gut microbiome: The role of sex. *J Autoimmun.* 2018;92:12–34. doi:10.1016/j.jaut.2018.05.008
25. 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
26. Piccioni A, de Cunzio T, Valletta F, et al. Gut Microbiota and Environment in Coronary Artery Disease. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(8):4242. Published 2021 Apr 16. doi:10.3390/ijerph18084242
27. Yeh CF, Chen YH, Liu SF, et al. Mutual Interplay of Host Immune System and Gut Microbiota in the Immunopathology of Atherosclerosis. *Int J Mol Sci.* 2020;21(22):8729. Published 2020 Nov 19. doi:10.3390/ijms21228729
28. Zhang L, Hu Y, Xu Y, et al. The correlation between intestinal dysbiosis and the development of ankylosing spondylitis. *Microb Pathog.* 2019;132:188–192. doi:10.1016/j.micpath.2019.04.038
29. Ciccia F, Guggino G, Rizzo A, et al. Dysbiosis and zonulin upregulation alter gut epithelial and vascular barriers in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(6):1123–1132. doi:10.1136/annrheumdis-2016-210000
30. Sharip A, Kunz J. Understanding the Pathogenesis of Spondyloarthritis. *Biomolecules.* 2020;10(10):1461. Published 2020 Oct 20. doi:10.3390/biom10101461
31. Ciccia F, Rizzo A, Triolo G. Subclinical gut inflammation in ankylosing spondylitis. *Curr Opin Rheumatol.* 2016;28(1):89–96. doi:10.1097/BOR.0000000000000239
32. Ciccia F, Guggino G, Rizzo A, et al. Type 3 innate lymphoid cells producing IL-17 and IL-22 are expanded in the gut, in the peripheral blood, synovial fluid and bone marrow of patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(9):1739–1747. doi:10.1136/annrheumdis-2014-206323
33. Watad A, Bridgewood C, Russell T, Marzo-Ortega H, Cuthbert R, McGonagle D. The Early Phases of Ankylosing Spondylitis: Emerging Insights From Clinical and Basic Science. *Front Immunol.* 2018;9:2668. Published 2018 Nov 16. doi:10.3389/fimmu.2018.02668
34. Toussiroit É, Laheurte C, Gaugler B, Gabriel D, Saas P. Increased IL-22- and IL-17A-Producing Mucosal-Associated Invariant T Cells in the Peripheral Blood of Patients With Ankylosing Spondylitis. *Front Immunol.* 2018;9:1610. Published 2018 Jul 13. doi:10.3389/fimmu.2018.01610
35. Chisălău BA, Crînguș LI, Vreju FA, et al. New insights into IL-17/IL-23 signaling in ankylosing spondylitis (Review). *Exp Ther Med.* 2020;20(4):3493–3497. doi:10.3892/etm.2020.8981
36. McGinty J, Brittain N, Kenna TJ. Looking Beyond Th17 Cells: A Role for Tr1 Cells in Ankylosing Spondylitis?. *Front Immunol.* 2020;11:608900. Published 2020 Dec 2. doi:10.3389/fimmu.2020.608900
37. Din AU, Hassan A, Zhu Y, Yin T, Gregersen H, Wang G. Amelioration of TMAO through probiotics and its potential role in atherosclerosis. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2019;103(23–24):9217–9228. doi:10.1007/s00253-019-10142-4
38. Verhaar BJH, Prodan A, Nieuwdorp M, Muller M. Gut Microbiota in Hypertension and Atherosclerosis: A Review. *Nutrients.* 2020;12(10):2982. Published 2020 Sep 29. doi:10.3390/nu12102982
39. Yeh CF, Chen YH, Liu SF, et al. Mutual Interplay of Host Immune System and Gut Microbiota in the Immunopathology of Atherosclerosis. *Int J Mol Sci.* 2020;21(22):8729. Published 2020 Nov 19. doi:10.3390/ijms21228729
40. Lasselin J, Karshikoff B, Axelsson J, et al. Fatigue and sleepiness responses to experimental inflammation and exploratory analysis of the effect of baseline inflammation in healthy humans. *Brain Behav Immun.* 2020;83:309–314. doi:10.1016/j.bbi.2019.10.020
41. Rosenbaum JT, Asquith M. The microbiome and HLA-B27-associated acute anterior uveitis. *Nat Rev Rheumatol.* 2018;14(12):704–713. doi:10.1038/s41584-018-0097-2
42. Bu Y, Chan YK, Wong HL, et al. A Review of the Impact of Alterations in Gut Microbiome on the Immunopathogenesis of Ocular Diseases. *J Clin Med.* 2021;10(20):4694. Published 2021 Oct 13. doi:10.3390/jcm10204694
43. Xue W, Li JJ, Zou Y, Zou B, Wei L. Microbiota and Ocular Diseases. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021;11:759333. Published 2021 Oct 21. doi:10.3389/fcimb.2021.759333
44. Horai R, Caspi RR. Microbiome and Autoimmune Uveitis. *Front Immunol.* 2019;10:232. Published 2019 Feb 19. doi:10.3389/fimmu.2019.00232
45. Dumas E, Venken K, Rosenbaum JT, Elewaut D. Intestinal Microbiota, HLA-B27, and Spondyloarthritis: Dangerous Liaisons. *Rheum Dis Clin North Am.* 2020;46(2):213–224. doi:10.1016/j.rdc.2020.01.007
46. Yin J, Sternes PR, Wang M, et al. Shotgun metagenomics reveals an enrichment of potentially cross-reactive bacterial epitopes in ankylosing spondylitis patients, as well as the effects of TNFi therapy upon microbiome composition. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(1):132–140. doi:10.1136/annrheumdis-2019-215763
47. Simone D, Al Mossawi MH, Bowness P. Progress in our understanding of the pathogenesis of ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford).* 2018;57(suppl_6):vi4–vi9. doi:10.1093/rheumatology/key001
48. Costello ME, Elewaut D, Kenna TJ, Brown MA. Microbes, the gut and ankylosing spondylitis. *Arthritis Res Ther.* 2013;15(3):214. doi:10.1186/ar4228
49. Pham T, Sokol H, Halioua B, et al. Immune-mediated inflammatory diseases and nutrition: results from an online survey on patients' practices and perceptions. *BMC Nutr.* 2021;7(1):38. Published 2021 Jul 16. doi:10.1186/s40795-021-00446-y
50. Couderc M, Pereira B, Schaeveerbeke T, et al. GlutenSpA trial: protocol for a randomised double-blind placebo-controlled trial of the impact of a gluten-free diet on quality of life in patients with axial spondyloarthritis. *BMJ Open.* 2020;10(11):e038715. Published 2020 Nov 20. doi:10.1136/bmjopen-2020-038715
51. Liu G, Ma Y, Yang Q, Deng S. Modulation of inflammatory response and gut microbiota in ankylosing spondylitis mouse model by bioactive peptide IQW. *J Appl Microbiol.* 2020;128(6):1669–1677. doi:10.1111/jam.14588
52. Huang R, Li F, Zhou Y, et al. Metagenome-wide association study of the alterations in the intestinal microbiome composition of ankylosing spondylitis patients and the effect of traditional and herbal treatment. *J Med Microbiol.* 2020;69(6):797–805. doi:10.1099/jmm.0.001107
53. Jeong H, Kim IY, Bae EK, Jeon CH, Ahn KS, Cha HS. Selective estrogen receptor modulator lasofoxifene suppresses spondyloarthritis manifestation and affects characteristics of gut microbiota in zymosan-induced SKG mice. *Sci Rep.* 2021;11(1):11923. Published 2021 Jun 7. doi:10.1038/s41598-021-91320-1

54. Jenks K, Stebbings S, Burton J, Schultz M, Herbison P, Highton J. Probiotic therapy for the treatment of spondyloarthritis: a randomized controlled trial. *J Rheumatol.* 2010;37(10):2118–2125. doi:10.3899/jrheum.100193
55. Yang L, Liu B, Zheng J, et al. Rifaximin Alters Intestinal Microbiota and Prevents Progression of Ankylosing Spondylitis in Mice. *Front Cell Infect Microbiol.* 2019;9:44. Published 2019 Mar 4. doi:10.3389/fcimb.2019.00044
56. Guggino G, Mauro D, Rizzo A, et al. Inflammasome Activation in Ankylosing Spondylitis Is Associated With Gut Dysbiosis. *Arthritis Rheumatol.* 2021;73(7):1189–1199. doi:10.1002/art.41644

© Еременко Иван Иванович (dvavani@mail.ru).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»



Первый МГМУ им. И.М. Сеченова