

DOI: 10.34883/PL.2021.24.2.004  
УДК 616-002.77-06:616.345-008.87

Рудой А.С.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Rudoy A.

Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

## Как микробиота формирует ревматические заболевания? Часть 3

How Does Microbiota Form Rheumatic Diseases? Part 3

---

### Резюме

---

В кишечнике человека обитает чрезвычайно разнообразное и обильное микробное сообщество, которое корректирует и даже модулирует многие процессы, связанные со здоровьем. «Интерфейсы» слизистой оболочки являются особенно активными участками взаимодействия микроорганизмов и хозяев. Возрастающее понимание характерного состава и функций микробиоты кишечника выявило, что она не только участвует в поддержании целостности слизистой оболочки, но и затрагивает гомеостаз системы иммунитета с формированием как локальных, так и системных иммунных реакций. В представленном обзоре рассмотрена роль нарушений устойчивого состояния и взаимодействия хозяин – микроорганизм, которые могут потенциально влиять на развитие и прогрессирование ревматических заболеваний. В заключение будут рассмотрены вопросы новых терапевтических целей коррекции микробиоты.

**Ключевые слова:** микробиота кишечника, врожденный и адаптивный иммунитет, аутоиммунитет, иммунологическая толерантность, дендритные клетки, ревматические заболевания, иммуноопосредованные заболевания, воспалительные заболевания кишечника, пробиотики, антибиотики, среднеподвздошные жирные кислоты, патобионты, лактобактерии.

---

### Abstract

---

The human gut harbors a tremendously diverse and abundant microbial community that corrects and even modulates many health-related processes. The “interfaces” of the intestinal mucous membrane are particularly active sites of interaction between microorganisms and hosts. The increasing understanding of typical composition and function of the gut microbiota revealed that it is involved not only in maintaining the integrity of the mucous membrane, but also it affects the homeostasis of the immune system with the formation of both local and systemic immune responses. This review describes the host–microorganism interplay, which can potentially affect the development and progression of rheumatic diseases. In conclusion, the issues of new therapeutic goals of microbiota correction will be considered.

**Keywords:** gut microbiota, innate and adaptive immunity, autoimmunity, immune tolerance, dendritic cells, rheumatic diseases, immune-mediated diseases, inflammatory bowel diseases, probiotics, antibiotics, medium-chain fatty acids, pathobionts, lactobacilli.

**Модуляции микробиоты кишечника – терапевтический потенциал в лечении иммуноопосредованных заболеваний. Как можно восстановить гомеостаз: синопсис и терапевтические пути?**

Как суммировано в предыдущих разделах, неонатальные влияния (например, способ родоразрещения и АБ-терапия в детстве), гормональные изменения в период полового созревания и старения влияют на микробные сообщества, способствуя возникновению, прогрессированию и хроническому течению или ремиссии АИЗ с течением времени. Так, рост некоторых комменсалов (синантропных бактерий) кишечника в период перечисленных изменений может снижать барьерные функции кишечника за счет разрушения слизи или IgA либо увеличения проницаемости эпителия кишечника; другие «искажают» дифференцировку Т-хелперных клеток в сторону провоспалительного фенотипа, а третий обеспечивают врожденную стимуляцию и активацию резидентных иммунных клеток слизистой оболочки через провоспалительные MAMPs и метаболиты. Все указанные механизмы могут действовать согласованно и одновременно, или последовательно вовлекать несколько патобионтов, или вызывать потерю множества полезных микроорганизмов с активацией эндогенной микрофлоры (табл. 1, 2).

Метагеномное исследование МБК путем секвенирования микробных нуклеиновых кислот позволило идентифицировать ряд микробных таксонов и их функции в кишечнике у пациентов с СпА (табл. 2). Таким

**Таблица 1**  
**Влияние микробиоты на возникновение, распространение и улучшение исходов АИЗ, не связанных с кишечником**

Table 1  
Impact of microbiota on the occurrence, distribution and improvement of outcomes of AD not related to the intestines

Категория АИЗ	АИЗ	Инициация	Распространение	Иммунологические механизмы	Улучшение / разрешение
Системные ревматические заболевания	РА	Aggregatibacter actinomycetemcomitans; Porphyromonas gingivalis	A. actinomy-cetemcomitans; Prevotella copri; SFB (у мышей)	ТЭ; ТНД	Prevotella histicola (у мышей); ванкомицин или ампициллин (у мышей)
	СКВ	Enterococcus gallinarum; Ro60 микробиота ( <i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> , <i>Pseudopropionibacterium propionicum</i> , <i>Corynebacterium amycolatum</i> , <i>Actinomyces massiliensis</i> ); <i>Lactobacillus reuteri</i> (у мышей)	E. gallinarum; L. reuteri (у мышей); <i>Ruminococcus gnavus</i>	ТЭ, «Bystander» активация; П-Р; ТНД	Ферментеры резистентного крахмала или продуценты КЦЖК (у мышей); ванкомицин или ампициллин (у мышей); вакцинация против E. Gallinarum (у мышей)
Кровь	АФС	Roseburia кишечника и микробиота, содержащая мимотоп DNMT	Не определено	П-Р	Ванкомицин или ампициллин (у мышей)

Примечание: РА – ревматоидный артрит; АФС – антифосфолипидный синдром; СКВ – системная красная волчанка; SFB – *Methylobacterium* spp. (сегментированные нитчатые бактерии); DNMT – ДНК-метилтрансфераза; ТЭ – транслокация эпипотопа; П-Р – перекрестная реактивность; Т<sub>H</sub>Δ – поляризация Т-хелперов.

**Таблица 2**

**Влияние микробиоты на возникновение, распространение и улучшение исходов АИЗ, связанных с кишечником**

Table 2

**Impact of microbiota on the occurrence, distribution and improvement of outcomes of AD related to the intestines**

Заболевание	Методы	Образец	Выводы
АС	Флуоресцентная гибридизация (FISH)	Фекалии	Увеличение сульфатредуцирующих бактерий
АС	GWAS	Биопсия терм. отделов подвздошной кишки	Высокое обилие: Veillonellaceae, Prevotellaceae, Porphyromonadaceae, Bacteroidaceae
Псориатический артрит	GWAS	Фекалии	Снижение распространенности: Coproccus видов Akkermansia, Ruminococcus и Pseudobutyribrio
РеА и НдфСпА	16s рPHK секвенирование методом Sanger	Синовиальная ткань	Shigella flexneri Shigella sonnei
РеА и НдфСпА	16s рPHK секвенирование методом Sanger	Синовиальная жидкость	виды Shigella, Escherichia, Stenotrophomonas maltophilia и Achromobacter xylosoxidans
Энтеропатический артрит	GWAS	Фекалии	Увеличение и относительное обилие энтеробактерий и снижение обилия клоストридиев группы XIVa

Примечание: АС – анкилозирующий спондилит; РеА – реактивный артрит; НдфСпА – недифференцированный СпА; GWAS, genome-wide association studies – полногеномный ассоциативный анализ с секвенированием последовательностей 16s рPHK.

образом, новые технологии «глубокого» секвенирования революционизировали наше понимание «критических» микробов, которые могут даже выступать в качестве диагностических и прогностических маркеров РЗ [Kabeerdoss J., Sandhya P., & Danda D. (2016) Gut inflammation and microbiome in spondyloarthritis. *Rheumatology international*, 36(4), pp. 457–468].

Данные события приводят к усиленным ответам на перекрестно-реактивные комменсальные Аг, которые в остальном безвредны и могут широко распространяться среди здорового населения. К тому же бактериальная транслокация способствует дальнейшей активации СИ и, в зависимости от транслокационных штаммов, системной аутоиммунной патологии [1]. Последовавшая постановка вышеупомянутых вопросов о существовании специфических «микробиомных предикторов» привела к постулату теории патологии внутренних органов, связанной с активацией «терапевтических инфекций» или развитием синдрома «эндоэкологической недостаточности». Соответственно, неоднородность хронических ИОЗ требует индивидуального подхода к пониманию, диагностике и лечению РЗ.

#### **Индивидуальные методы лечения на основе микробиома**

Доказательства существования связи между дисбиозом/ВЗК и РЗ отражают этиопатогенетические отношения, и, соответственно, стратегии, которые препятствуют воспалению, могут модулировать иммуноопосредованные заболевания. Учитывая сложность взаимодействий между хозяином и МБК у генетически предрасположенных лиц,

модуляция факторов ОС, модуляция иммунного ответа и нацеливание на МБК – более эффективные стратегии влияния на взаимодействие хозяин – микроорганизм, которые должны быть идеально персонализированы. Профилирование микробов вместе с генетическими картами человека с РЗ потенциально позволяет провести стратификацию риска и выбрать тех, кому может быть полезна таргетная, направленная на МБК, терапия.

За последние 20 лет большое количество исследований было сосредоточено на модуляции МБК и связанных с ней метаболических процессов пребиотиками и пробиотиками. Пребиотическая концепция была определена как «селективная стимуляция роста и/или активности одного или ограниченного числа микробных родов (фил) / видов в МБК, которые приносят пользу здоровью хозяина. Несомненно, что диетические фрукты и арабиноксиланы уменьшают жировую массу, стеатоз, липемию, гиперхолестеринемию и -гликемию, проницаемость кишечника и системное воспаление. Однако концепция пребиотиков была в целом основана на том факте, что инулинсодержащие фрукты способны увеличить обилие бифидобактерий в кишечнике. Как оказалось, актуальность диетического бифидогенного эффекта как такового является спорной. Несмотря на то что пребиотический подход является привлекательным, поскольку это касается диетической модуляции более 100 видов бактерий, филогенетически адаптированных к хозяину (*Roseburia* spp., *A. muciniphila*, *F. prausnitzii* и пр.), он в основном использовался превентивным образом.

Систематический обзор данных об использовании пробиотиков в клиническом контексте показал, что они имеют самую сильную клиническую эффективность по наибольшей способности восстанавливать МБК через влияние на композиционный или на функциональные уровни [2]. Предложено несколько терапевтических применений для такого подхода. Сильно нарушенная МБК выиграла бы либо от введения ключевых видов микроорганизмов, таких как *Lactobacillus casei* 01 у пациентов с РА [3, 4], либо от переноса фекальной микробной суспензии от здорового донора больному реципиенту при тяжелом дисбиозе в случаях рецидивирующей инфекции *C. difficile*. Однако эффективность и безопасность таких подходов еще должны быть подтверждены в контролируемых испытаниях.

Введение *L. casei* снижает количество провоспалительных молекул (IL-1 $\beta$ , -2, -6, -12, -17, IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$  и Cox-2) при экспериментальном СПА, РА [5]. Аналогичным образом *Lactobacillus* spp. и *L. reuteri* могут оказывать положительное влияние на функцию почек у мышей, страдающих волчаночным нефритом, уменьшая воспаление с восстановлением кишечного барьера, тем самым увеличивая экспрессию в кишечнике молекул адгезии, TREG и противовоспалительных цитокинов (IL10, TGF $\beta$ ) [6]. Употребление ферментированного молока *L. casei* предотвращает сальмонеллезный реактивный артрит в экспериментальной мышиной модели путем модуляции экспрессии IL-23 / IL-17 [7]. Улучшение почечной недостаточности при СКВ также вызвано за счет снижения INF $\gamma$  (основополагающий механизм агрессии) и уровня IgG2a (одного из основных иммунных отложений). Azad K. с китайскими коллегами представляет современный обзор по кисломолочным бактериям (*Lactobacillus* spp.),

бифидобактериям (*Bifidobacterium spp.*), а также другим колиформным бактериям с доказательствами их как наиболее перспективных пробиотических видов. Рассматривается и доказана положительная роль *Lactobacillus spp.* в профилактике таких заболеваний, как ожирение, диабет, рак, сердечно-сосудистые заболевания, злокачественные новообразования, заболевания печени [8].

**Трансплантаты фекальной микробиоты (ТФМ) и пробиотики** являются относительно неспецифическими средствами замены всей дисбиотической микробиоты реципиента / доставки полезных микроорганизмов и приводят к различным индивидуальным ответам. Данная форма бактериотерапии в основном используется для лечения АБ-резистентных инфекций, таких как *C. difficile-associated diarrhea* (CDAD). В 2018 году анонсировано первое двойное слепое РКИ по ТФМ у пациентов с псориатическим артритом (с активным периферическим ответом), резистентных к метотрексату. Ограничение исследования заключается в том, что содержание суспензии фекальных трансплантатов не может быть полностью стандартизировано [9]. Таким образом, плохо охарактеризованный характер ТФМ связан с риском передачи других заболеваний, что вызывает вопросы об их широко распространенной применимости.

Промежуточным решением между использованием отдельных бактериальных штаммов и ТФМ является использование синтетических (пробиотических) консорциумов, которые включают основные таксоны кишечных бактерий или обладают наиболее представленными функциональными возможностями. Примером такого подхода является использование синтетической смеси микроорганизмов, выделенных из индивидуума на основе их способности к культивированию, в качестве терапевтического агента для лечения CDAD. Другим примером является потенциальное использование коктейля – 17-штаммной смеси из рационально выбранных штаммов *Clostridia*, индуцирующих TREG-регуляторные штаммы МБК человека [10]. Клострдиальные коктейли – довольно приемлемая тема для лечения колитов и соответственно ВЗК-ассоциированных артритов; даже могут модулировать течение псориатического артрита.

Тем не менее доказательство эффективности и производства фармацевтической продукции требует больших усилий в будущем, начиная с точного определения причинно-следственной связи между изменениями состава и активности микробиоты и развитием данной патологии.

Еще более футуристический подход – это управления метаболическими взаимодействиями между МБК и хозяином путем разработки специфических бактериальных штаммов. Следует понимать, что модулирование СИ и предотвращение системных воспалительных реакций хозяина вызывают не только таксономические различия в микробиоте, но и специфические метаболиты, вырабатываемые кишечными бактериями. Данный подход может быть использован для усиления лекарственной терапии, получения метаболитов с лекарственной активностью, для переустройства «умных» бактерий и включения/исключения продукции противовоспалительных молекул или для коррекции нарушений в сигнальных путях, участвующих в патогенезе заболевания [11].

В дополнение к экспрессии MAMPs для модуляции иммунного ответа МБК выделяет большие количества гормоноподобных метаболитов (hormone-like metabolites) – молекулы <1 кДа [12]. Систематическая идентификация «малых молекул» в КМБ, которые опосредуют противовоспалительные эффекты, предпочтительна и быстро развивается [13; Chen H, Nwe P.K, Yang Y. (2019) A forward chemical genetic screen reveals gut microbiota metabolites that modulate host physiology. Cell, 177(5), 1217–1231]. Изучение метаболитов микробных сообществ и хозяев (т. е. метаболомы) позволит в ближайшем будущем разгадать ключевые

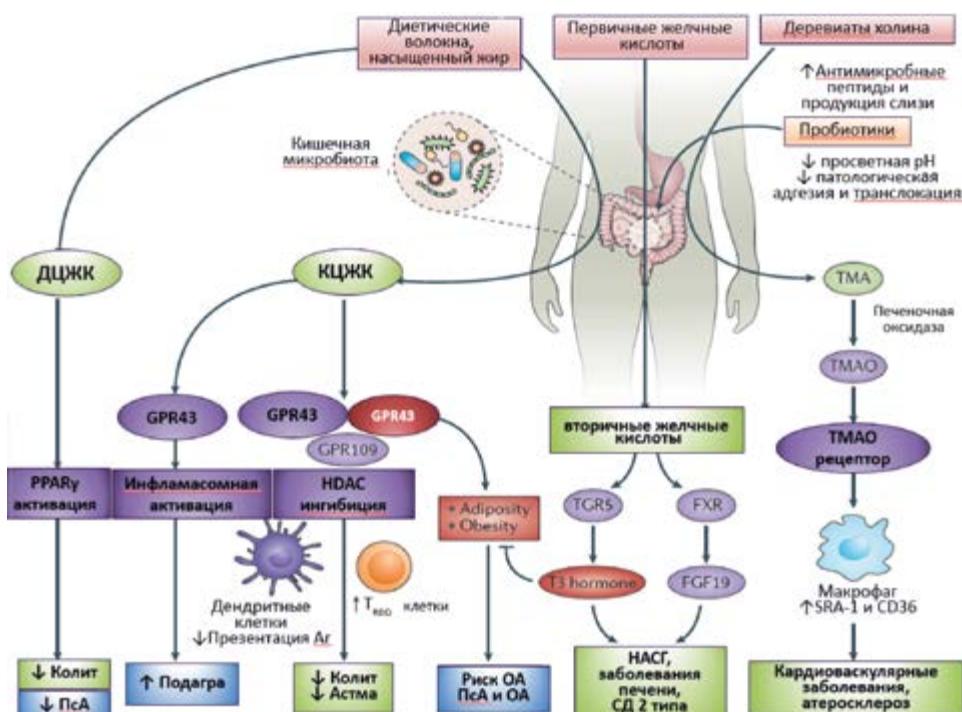


Рис. 6. Иммунные и болезнь-модулирующие способности кишечных микробных метаболитов и пробиотиков

Fig. 6. Immune and disease-modulating abilities of intestinal microbial metabolites and probiotics

Комментарий. Микробиота кишечника превращает пищевые волокна в короткоцепочечные и среднепепочечные жирные кислоты (КЦЖК и СЦЖК), первичные желчные кислоты во вторичные желчные кислоты, а производные холина в триметиламин (TMA). КЦЖК действуют через различные рецепторы, связанные с G-белком (GPR), чтобы ингибировать гистоновые деацетилазы (HDAC) и изменять биологию регуляторных Т-клеток (TREG) и дендритных клеток или активировать инфламмасомы. Вторичные желчные кислоты активируют трансмембранный GPCR, TGR5 и фарнезоидный X-рецептор (FXR) печени, индуцируя тироидный гормон T3 и фактор роста фибробластов 19 (FGF19) соответственно. Эти пути и конечные продукты модулируют множество воспалительных, метаболических и АИЗ. Пробиотики поддерживают иммунную систему хозяина, усиливают барьерную функцию кишечника и ограничивают количество кишечных патогенов. В темно-синих прямоугольниках выделены РЗ, на которые может повлиять КМБ. Эти заболевания включают подагру, псориатический артрит (PsA), ревматоидный артрит (RA) и остеоартрит (OA).

Сокращения: НАСГ – неалкогольный стеатогепатит; PPAR $\gamma$ , receptor  $\gamma$ , активируемый пролифератором пероксидом; SRA – 1 – скавенджер («мусорщик») receptor A-1; TMAO – триметиламин N-оксид.

пути, модулирующие АИЗ. В целом сложная система метаболического взаимодействия человека и МБК хорошо описывается осью «микро-биота – кишечник – мозг», включающей в себя эндокринные, иммунные и нейрогуморальные пути.

В контексте данного обзора микробный метаболизм кишечника оказывает как прямое влияние на патофизиологию РА, псoriатического артрита и остеоартрита путем воздействия на биологию ДК, макрофагов и Т-клеток, так и косвенное, посредством модуляции энергетического метаболизма и индукции ожирения, факторов риска АИЗ (рис. 6).

Среди триллионов микробов, обитающих в кишечнике, ярким примером, иллюстрирующим ключевую роль в поддержании СИ, представляется *Faecalibacterium prausnitzii*, Гр (+) анаэробная бактерия, считающаяся «миротворцем с признанными противовоспалительными свойствами» [14]. Данный вид, составляя около 5% от числа всех бактерий толстого кишечника, к настоящему времени обнаруживается только у человека и является одним из основных продуцентов масляной кислоты (бутиратов) в толстой кишке. Бутират играет большую роль в физиологии кишечного гомеостаза, являясь основным энергетическим материалом для эпителиоцитов (до 80%); одновременно с другими бактериальными метаболитами, включая КЦЖК, улучшает функцию TREG и макрофагов, подавляя экспрессию гена гистондеацетилазы (HDAC) (рис. 6); может выполнять потенциальную роль эпигенетической регуляции в нейронной клетке и пр.

Помимо разработки методов лечения с использованием бактериальных метаболитов или консорциумов, также привлекательной является концепция подавления ключевого патобиона для более избирательного удаления иммуногенных триггеров из микробиома. Устранение постоянных триггеров, таких как «краеугольные патобионы», может вызвать ремиссию или даже предотвратить развитие АИЗ у предрасположенных лиц [Mukherjee A. (2018) Rheumatoid arthritis-associated autoimmunity due to *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* and its resolution with antibiotic therapy. *Front. Immunol.*, 9, 2352].

### Использование селективных АБ

Исследования на животных показали преимущества использования обычных АБ для уменьшения проявлений или профилактики РЗ (табл. 1). Имеются также редкие примеры клинических исследований на людях с использованием обычных АБ [Mukherjee A. (2018) Rheumatoid arthritis-associated autoimmunity due to *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* and its resolution with antibiotic therapy. *Front. Immunol.*, 9, 2352]. К сожалению, даже целенаправленное удаление патобионтов может иметь непредвиденные последствия из-за косвенных изменений в микробной экосистеме, в связи с чем в настоящее время рассматривается создание таких альтернативных подходов, как инженерия микробного сообщества *in situ* [15].

### Вакцинация против патобионтов

Прививки от инфекционных заболеваний произвели революцию в здравоохранении и продлили жизнь миллионов людей. Учитывая, что патобионы представляют собой такие же мишени для вакцинации, как и инфекционные агенты, этот подход может быть полезен при ИОЗ, вызванных КМБ. Однако эрадикация патобионтов формирует риск

устранения их полезных свойств в других моделях заболеваний или у здорового хозяина. Тем не менее в модели на животных внутримышечная вакцинация против транслокационного патобиона *E. gallinarum* оказалась безопасной и эффективной для предотвращения транслокации во внутренние органы и развития системного аутоиммунитета [16]. Оральные вакцинации сложнее разработать с учетом толерантной среды слизистой оболочки кишечника, но ее можно предусмотреть для нетранслокационных комменсалов, таких как перекрестно-реактивные триггеры в кишечнике, хотя следует проявлять осторожность, чтобы избежать реакции на перекрестно-реактивные эпигопты.

**Диетическое регулирование микробиоты кишечника.** Экспериментальные модели продемонстрировали явную пользу от диетических вмешательств, которые изменяют микробиоту при ИОЗ. Однако диета как терапевтический метод все еще далека от использования на практике, учитывая ограниченное количество исследований на человеке и сложность оценки факторов, участвующих в опосредовании терапевтических реакций. Кроме того, остается вопрос о том, сохраняется ли вызванная диетой реструктуризация микробиома кишечника и имеет ли она долгосрочные эффекты. У здоровых людей состав микробиоты кишечника легко изменяется с помощью диеты, но возвращается к исходной конфигурации после прекращения диеты [17]. Интересно, что диета может быстро воздействовать не только на кишечные бактерии человека, но и на виром кишечника [18], который также может оказывать влияние на ИОЗ.

#### **Целевая фаговая терапия**

В вироме преобладают бактериофаги, которые эволюционировали вместе с бактериальными микроорганизмами. В настоящем обзоре влияние терапии бактериофагами и сообществами комменсальных грибов не рассматривается. Остается также понять, могут ли вирусы действительно считаться комменсалами, учитывая их неотъемлемую потребность в репликации в клетках-хозяевах, хотя, если рассматривать их с точки зрения многоорганной системы-хозяина, вирусы могут приносить пользу, способствуя развитию СИ, влияя на архитектонику ткани и поддерживая иммунный противоопухолевый надзор [19, 20].

**«Trans-kingdom» взаимодействия.** Новые данные свидетельствуют о прямых и косвенных (т. е. через иммунитет хозяина) взаимодействиях между бактериями, вирусами, грибами, археями и эукариотами, такими как гельминты и простейшие. Это может объяснить значительную вариабельность иммунных ответов у человека-хозяина.

Пример зарождающегося «транскингдома» относится к бактериофагам в *Lactobacillus reuteri* на основании двух несвязанных исследований. Штамм *L. reuteri* ассоциирован с волчанкой в TLR7-трансгенной мышью модели, значительно активируя плазмоцитоидные ДК и IFNy-сигнализацию [Zegarra-Ruiz D.F. (2019) A diet-sensitive commensal *Lactobacillus* strain mediates TLR7-dependent systemic autoimmunity. *Cell Host Microbe.*, 25, pp. 113–127]. Диета с высоким содержанием резистентного крахмала (это крахмал, который не расщепляют ферменты поджелудочной железы, и он достается бактериям толстого кишечника) приводила к ферментации крахмала до КЦЖК, которые подавляли IFNy-промотирующий штамм *L. reuteri*, и защищала мышей от проявлений

болезни. Одновременно, подавляя рост патобиона, КЦЖК также укрепляют барьер кишечника, тем самым предотвращая транслокацию данного штамма во внутренние органы. Как оказалось, механически, КЦЖК-опосредованное подавление может быть опосредовано фагом, который продуцируется в *L. reuteri* и в других *Lactobacillus* spp. в ответ на КЦЖК микробиотного происхождения [21]. Литический цикл фагов, в свою очередь, может убивать бактерии-хозяев, тем самым влияя на воспаление в организме-хозяине. Хотя это еще предстоит официально оценить, но при данных условиях взаимоотношения «диета – бактерии – фаги» могут играть роль в регуляции системного аутоиммунитета.

Стоит отметить, что в Республике Беларусь накоплен пятилетний положительный опыт применения препарата «Лактофлор» – это 2 миллиарда лактобактерий, в их состав входят самые изученные виды *L. acidophilus*, *L. casei*, *L. rhamnosus*, имеющие весомую доказательную базу [Azad Md. (2018) Probiotic Species in the Modulation of Gut Microbiota: An Overview. BioMed research international].

## ■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Углубление понимания, как содействовать гомеостазу микроорганизмов и хозяев, может раскрыть новые стратегии профилактики или облегчения течения ревматических заболеваний.

## ■ ЛИТЕРАТУРА

1. Neurath M.F. (2014) New targets for mucosal healing and therapy in inflammatory bowel diseases. *Mucosal immunology*, 7(1), pp. 6.
2. McFarland L.V. (2014) Use of probiotics to correct dysbiosis of normal microbiota following disease or disruptive events: a systematic review. *BMJ Open*, 4, e005047.
3. Alipour B. (2014) Effects of *Lactobacillus casei* supplementation on disease activity and inflammatory cytokines in rheumatoid arthritis patients: a randomized double-blind clinical trial. *Int. J. Rheum. Dis.*, 17, pp. 519–527.
4. Vaghef-Mehraban E. (2014) Probiotic supplementation improves inflammatory status in patients with rheumatoid arthritis. *Nutrition*, 30, pp. 430–435.
5. So Jae-Seon. (2008) *Lactobacillus casei* suppresses experimental arthritis by down-regulating T helper 1 effector functions. *Molecular immunology*, 45(9), pp. 2690–2699.
6. Mu Q. (2017) Control of lupus nephritis by changes of gut microbiota. *Microbiome*, 5 (1), pp. 1–12.
7. Llana M.N., Sarnacki S.H. (2013) Consumption of *Lactobacillus casei* fermented milk prevents *Salmonella* reactive arthritis by modulating IL-23/IL-17 expression. *PLoS One*, 8(12), e82588.
8. Azad Md. (2018) Probiotic Species in the Modulation of Gut Microbiota: An Overview. *BioMed research international*.
9. Kragsnaes Maja Skov. (2018) Efficacy and safety of faecal microbiota transplantation in patients with psoriatic arthritis: protocol for a 6-month, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *BMJ open*, 8(4), e019231.
10. Atarashi K. (2013) Treg induction by a rationally selected mixture of Clostridia strains from the human microbiota. *Nature*, 500.
11. Abdollahi-Roodsaz S., Abramson S.B., Scher J.U. (2016) The metabolic role of the gut microbiota in health and rheumatic disease: mechanisms and interventions. *Nature Reviews Rheumatology*, 12 (8), pp. 446–455.
12. Clarke G. (2014) Minireview: gut microbiota: the neglected endocrine organ. *Mol. Endocrinol.*, 28, pp. 1221–1238.
13. Skelly A.N., Sato Y., Kearney S., Honda K. (2019) Mining the microbiota for microbial and metabolite-based immunotherapies. *Nat. Rev. Immunol.*, 19, pp. 305–323.
14. Eckburg P.B. (2005) Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science*, 308, pp. 1635–1638.
15. Sheth R.U., Cabral V., Chen S.P., Wang H.H. (2016) Manipulating bacterial communities by *in situ* microbiome engineering. *Trends Genet.*, 32, pp. 189–200.
16. Vieira S.M., Hiltensperger M., Kumar V., Zegarra-Ruiz D., Dehner C., Khan N., Barbieri A. (2018) Translocation of a gut pathobiont drives autoimmunity in mice and humans. *Science*, 359 (6380), pp. 1156–1161.
17. David L. (2014) Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature*, 505 (7484), pp. 559–563.
18. Minot S. (2011) The human gut virome: inter-individual variation and dynamic response to diet. *Genome Res.*, 21, pp. 1616–1625.
19. Pfeiffer J.K., Virgin H.W. (2016) Viral immunity. Transkingdom control of viral infection and immunity in the mammalian intestine. *Science*, 351, aad5872.
20. Strickley J.D. (2019) Immunity to commensal papillomaviruses protects against skin cancer. *Nature*, 575, pp. 519–522.
21. Oh J.H. (2019) Dietary fructose and microbiota-derived short-chain fatty acids promote bacteriophage production in the gut symbiont *lactobacillus reuteri*. *Cell Host Microbe*, 25, pp. 273–284.

Поступила/Received: 28.02.2021  
Контакты/Contacts: andrewrudoj@gmail.com\