

DOI 10.34883/Pl.2021.24.1.009
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 2

How Microbiota Forms Rheumatic Diseases? Part 2

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 функции 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, среднецепочечные жирные кислоты, патобионты, лактобактерии.

Abstract

The human gut harbours a tremendously diverse and abundant microbial community that corrects and even modulates many health-related processes. The “interfaces” of the intestinal mucosa are particularly active sites of interaction between microorganisms and hosts. Growing insight into the characteristic composition and function of the gut microbiota has revealed that it is involved not only in maintaining the integrity of the mucous membrane, but also affects the homeostasis of the immune system with the formation of both local and systemic immune responses. This review considers 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, lactobacillus.

Микробиота и нарушение иммунной толерантности как индукция АИЗ

Как суммировано в предыдущих разделах (см. журнал «Рецепт», №6-2020), генетика, эпигенетика и факторы окружающей среды (ОС) способствуют иммунной дисрегуляции и нарушению периферической толерантности [1], что в свою очередь может привести к aberrантным иммунным ответам на микробиоту и дисбиоз. Эти эффекты могут развиваться в раннем детстве или могут быть вызваны во время гормональных изменений после полового созревания, когда проявляются многие аутовоспалительно-аутоиммунные заболевания (АИЗ) [2]. К примеру, известно, что половые гормоны могут формировать состав микробного сообщества кишечника. При этом двунаправленное взаимодействие между микробиотой кишечника (МБК) и половыми гормонами впервые было показано в исследованиях по гнотобиотике при сахарном диабете 1-го типа, а впоследствии продемонстрировано, как селективный по полу микробиом вовлечен в патогенез ревматоидного артрита (РА) [3].

Дисбиотическая микробиота также может передаваться последующим поколениям и потенциально способствовать быстрому росту АИЗ в соответствии с «гигиенической гипотезой» [см. ссылку 2 в части 1, «Рецепт» № 6, 2020: Bach, J.F. The hygiene hypothesis in autoimmunity: the role of pathogens and commensals. *Nat. Rev. Immunol.* 18, 105–120 (2018)]. Важно отметить, что микробный дисбиоз сам по себе вызывает нарушение регуляции иммунных ответов посредством различных механизмов, включая дисбаланс и изменение поляризации Т-хелперов (смещение/«перекос»), Bystander-активацию, транслокацию/распространение (spread) эпитопа, перекрестную реактивность и стимуляцию двойных Т-клеточных рецепторов (ТКР), которые, соответственно, влияют на восприимчивость, инициирование и распространение АИЗ. В итоге иммунологические механизмы при ревматических заболеваниях (РЗ) являются следствием нарушения ауто толерантности и появления аутореактивных Т-клеток или аутоантител (аутоАт) (определяющие признаки АЗИ), что аналогичным образом применимо и к аллергическим, и к аллоиммунным заболеваниям.

Поляризация иммунного ответа / «перекос» Т-хелперных клеток

Гомеостатические реакции системы иммунитета (СИ) на микрофлору в сторону поляризации оси Th1/Th17-ответа способствуют воспалению и повреждению ткани. Мышиный патоген *Citrobacter rodentium* индуцирует IFN γ ⁺-воспалительные Th17-клетки, регулирующие активацию устойчивых инфламмосомозависимых ответов при кишечной инфекции [4, 5], что является полезной моделью для исследования ВЗК человека, включая энтеропатогенные инфекции, вызванные *Escherichia coli* (EPEC), и энтерогеморрагические инфекции *E. coli* (EHEC), болезнь Крона, язвенный колит и онкогенез толстой кишки. Интересно, что апоптоз, индуцируемый инфекцией, также приводит к аутореактивным Th17-клеточным ответам (рис. 4) [6]. Как оказалось, ряд комменсалов, включая знаменитые «сегментированные нитчатые бактерии» (*Methylobacterium* spp., SFB), также могут индуцировать смещение дифференцировки Т-клеток слизистых оболочек в сторону Th1 и Th17 подтипа CD4⁺Т-клеток или цитотоксичных CD8⁺ Т-клеток, способствующих АИЗ у предрасположенных хозяев [см. ссылку 9 в части 1, «Рецепт» № 6, 2020: Ruff, W.E., & Krieger, M.A.

(2015). Autoimmune host-microbiota interactions at barrier sites and beyond. *Trends in molecular medicine*, 21 (4), 233–244]. Примечателен пример дискордантных эффектов комменсала *Akkermansia muciniphila* индуцировать у мышей (in vivo) Т-фолликулярные хелперы в условиях гомеостаза или Th17-клетки – в контексте воспаления [7]. У человека *A. muciniphila* может способствовать поляризации ответа Th17 (in vitro) с рассеянным склерозом [8]. Представленные примеры выдвигают на первый план только единичные из целого множества доказательства, подтверждающие влияние МБК на поляризацию Т-хелперных клеток. В целом сейчас широко известно, что клетки Th17 индуцируются и другими комменсалами, которые еще предстоит определить.

Благодаря недавней идентификации IL-23-чувствительных энтеро-резидентных Т-клеток (вызывающих при избыточной экспрессии IL-23 у мышей энтерит) и генетических доказательств о взаимодействии HLA-B27 и ERAP1 (endoplasmatic reticulum aminopeptidase – ген, кодирующий аминопептидазы эндоплазматического ретикула (ЭР)), начал постепенно проясняться путь от генотипа к необычному фенотипу спондилоартрита (СпА) с целым пластом исследований оси «кишечник – сустав». В норме Th23-клеточный ответ обеспечивает гомеостаз барьерной функции кишечника путем конститутивной или ранней продукции антимикробных пептидов. Однако избыточный сигналинг с рецептора на IL-23 активирует различные клеточные сигнальные молекулы, такие как JAK-2 и STAT3 (сигнальный путь JAK-STAT3), повышая транскрипцию генов цитокинов IL-17, -21 и -22 [9], связанные с нарушением слизистого барьера. Методом полногеномного анализа установлены общие генетические ассоциации, демонстрирующие несколько локусов восприимчивости для ВЗК и СпА, – это полиморфизмы генов IL23R, IL12B, в т. ч. ген каспаз-ассоциированного белка CARD9 (кодирует врожденный рецептор – «сенсор патогенности» dectin 1 / Syk с управляемой ДК трансдукцией и секрецией IL-23 при воздействии грибковых продуктов) [см. ссылку 21 в части 1, «Рецепт» № 6, 2020: Kabeerdoss, J., Sandhya, P., & Danda, D. (2016). Gut inflammation and microbiome in spondyloarthritis. *Rheumatology international*, 36 (4), 457–468]. Воспалительные инфекционные триггеры могут нарушать иммунный гомеостаз кишечника, вызывая патогенный ответ в виде стресса ЭР с усилением регуляции и активности IL-23 [10]. Помимо таксономического профилирования МБК появляются и первые результаты межомного многомерного сетевого анализа (Inter-omic analysis) дисбиотических кишечных микробов и иммунного ответа хозяина при экспериментальном СпА, также прочно доказывающего связанные дисрегулируемые пути IL-23, IL-17, IL-1, IFN-γ и TNFα [11].

Транслокация эпитопа

Некоторые кишечные комменсалы могут перемещаться за пределы кишечника, что приводит к аберрантным взаимодействиям иммунных клеток с тканями вне кишечника и нарушению толерантности. Вирусные и другие цитолитические инфекции могут приводить к высвобождению и распространению Аг с последующими внутри- и межмолекулярными взаимодействиями эпитопа (рис. 3) [12]. Указанному механизму может способствовать и МБК, обладающая свойствами разрушать ткани при воспалительных состояниях (таких как

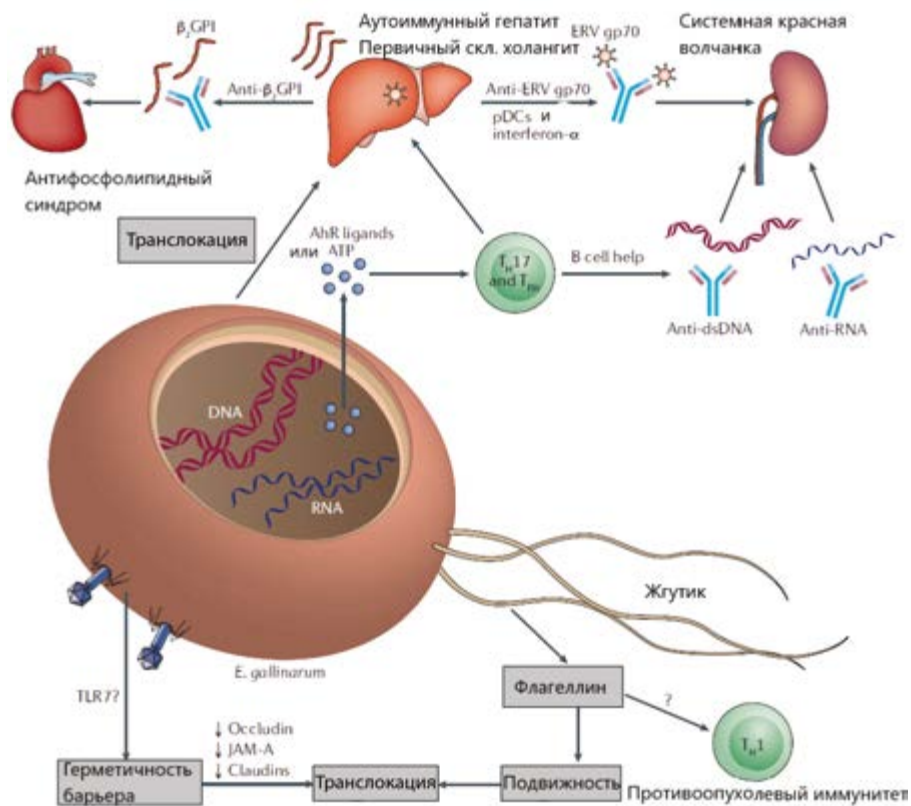


Рис. 3. Транслокация *Enterococcus gallinarum* и различные механизмы индукции органоспецифического и системного аутоиммунитета. Комментарий: представлены вероятные механизмы нарушения иммунной толерантности посредством аутоиммунного патобионта *E. gallinarum*. Жгутиковая бактерия, содержащая ДНК, РНК, фаги и метаболиты, может опосредовать определенные эффекты хозяина при транслокации во внутренние органы. Транслокация *E. gallinarum* в печень способствует органоспецифическому воспалению, связанному с аутоиммунным заболеванием печени (аутоиммунный гепатит и связанный с язвенным колитом первичный склерозирующий холангит) [13]. Кроме того, потенциальная индукция аутоАг β2 GPI (β-2 гликопротеин I) и gp70 эндогенного ретровируса (ERV) с одновременной стимуляцией врожденного иммунитета (например, плазматических дендритных клеток (pDCs)), способствует развитию системных АИЗ (системная красная волчанка (СКВ) и антифосфолипидный синдром). Точно так же индукция Т-хелперов 17 (Th17) и Т-фолликулярных хелперов (Т_{fh}) во вторичных лимфоидных органах посредством прямого взаимодействия с АПК или метаболитами, такими как лиганды арилуглеводородного рецептора (AhR) (и потенциально АТФ), способствует системному, а также органоспецифическому аутоиммунитету. Перекрестные реакции, как показано для других комменсальных бактерий, и транслокация эпитопа могут способствовать возникновению аутоАт к РНК и двухцепочечной ДНК (дцДНК), индуцированным транслоцированными *E. gallinarum*. Герметичность барьера индуцирована *E. gallinarum* посредством неопределенных путей, которые могут включать активацию Toll-подобного рецептора 7 (TLR7), который, как недавно было показано, изменяет барьерную функцию кишечника [14]. Колонизация *E. gallinarum* подавляет белки плотных контактов (окклюдин, соединительную молекулу адгезии-А (JAM-A) и клаудины) в тонком кишечнике. Наконец, некоторые штаммы *E. gallinarum* обладают противоопухолевой активностью, которая связана с активацией TLR5 через флагеллин [15]

вирусные инфекции) или изменении барьерной функции кишечника. Перемещение *E. gallinarum* из кишечника во внутренние органы может индуцировать аутоАт к РНК и двухцепочечной ДНК и, кроме того, против β 2-гликопротеина I (β 2 GPI – при антифосфолипидном синдроме) и Аг-рецептора эндогенного ретровируса (ERV, Endogenous Retrovirus), что способствует системным ответам против ERV, связанным с волчаночным нефритом мышей (рис. 3, 4) [13].

Посттрансляционная модификация аутоантигенов (аутоАг) – еще один механизм, с помощью которого комменсалы могут индуцировать реакцию с антигенными эпитопами. К примеру, посттрансляционная модификация антигенных эпитопов может быть опосредована их цитруллинированием в нейтрофилах хозяина оральным патобионтом *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* при РА [16]. Напомним, что цитруллинирование представляет собой биохимический процесс, опосредованный ферментом пептидил аргининдезаминазой (ПАД) 2 и 4, заключающийся в конверсии кодируемой ДНК положительно заряженной аминокислоты аргинин в аминокислоту цитруллин, обладающую нейтральным зарядом. *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* запускает дисрегулируемую активацию цитруллинирующих ферментов в нейтрофилах, имитируя мембранолитические пути, которые поддерживают цитруллинирование аутоантигена в суставе РА [16]. Более того, лейкотоксин (LtxA) индуцировал изменения в морфологии нейтрофилов, имитируя образование внеклеточной ловушки, тем самым высвобождая гиперцитруллинированный груз. Воздействие лейкотоксических штаммов *A. actinomycetemcomitans* было подтверждено у пациентов с РА и было связано как с антителами к антицитруллину, так и с ревматоидным фактором.

Bystander-активация

Патогены во время инфекции могут активировать аутореактивные Т- и В-лимфоциты Аг-независимым образом, создавая воспалительную среду, – механизм, известный как Bystander-активация или активация «стороннего наблюдателя» [17]. Похожий сценарий вероятен для патобионтов в составе МБК, которые вызывают провоспалительные, а не толерогенные сигналы. Было показано, что некоторые МAMP-производные комменсалов, такие как ЛПС, пептидогликан и пр., активируют врожденные сенсорные рецепторы, похожие на нуклеотид-связывающий домен олигомеризации (NOD) и TLR, которые в свою очередь способствуют АИЗ [18].

Перекрестная реактивность, называемая аутоиммунной молекулярной мимикрией, высоковероятна с учетом существования множества микробиотических Аг. Устойчивая колонизация перекрестно-реактивной МБК с соответствующими гаплотипами МНС хозяина может представлять собой постоянные триггеры АИЗ. Так, бактерии, экспрессирующие аутоАг ортолог Ro60 – комменсальный рибонуклеопротеин (ортолог – это гомологичные белки из разных организмов, разошедшиеся в процессе видообразования и выполняющие одну и ту же функцию), инициируют аутоиммунные реакции, стимулируя аутореактивные Т- и В-клетки [19] при СКВ. В данных условиях бактериальная транслокация уже не является определяющей для развития системных аутоиммунных реакций, особенно если существуют эффекты аномального самонаведения лимфоцитов в кишечнике [20].

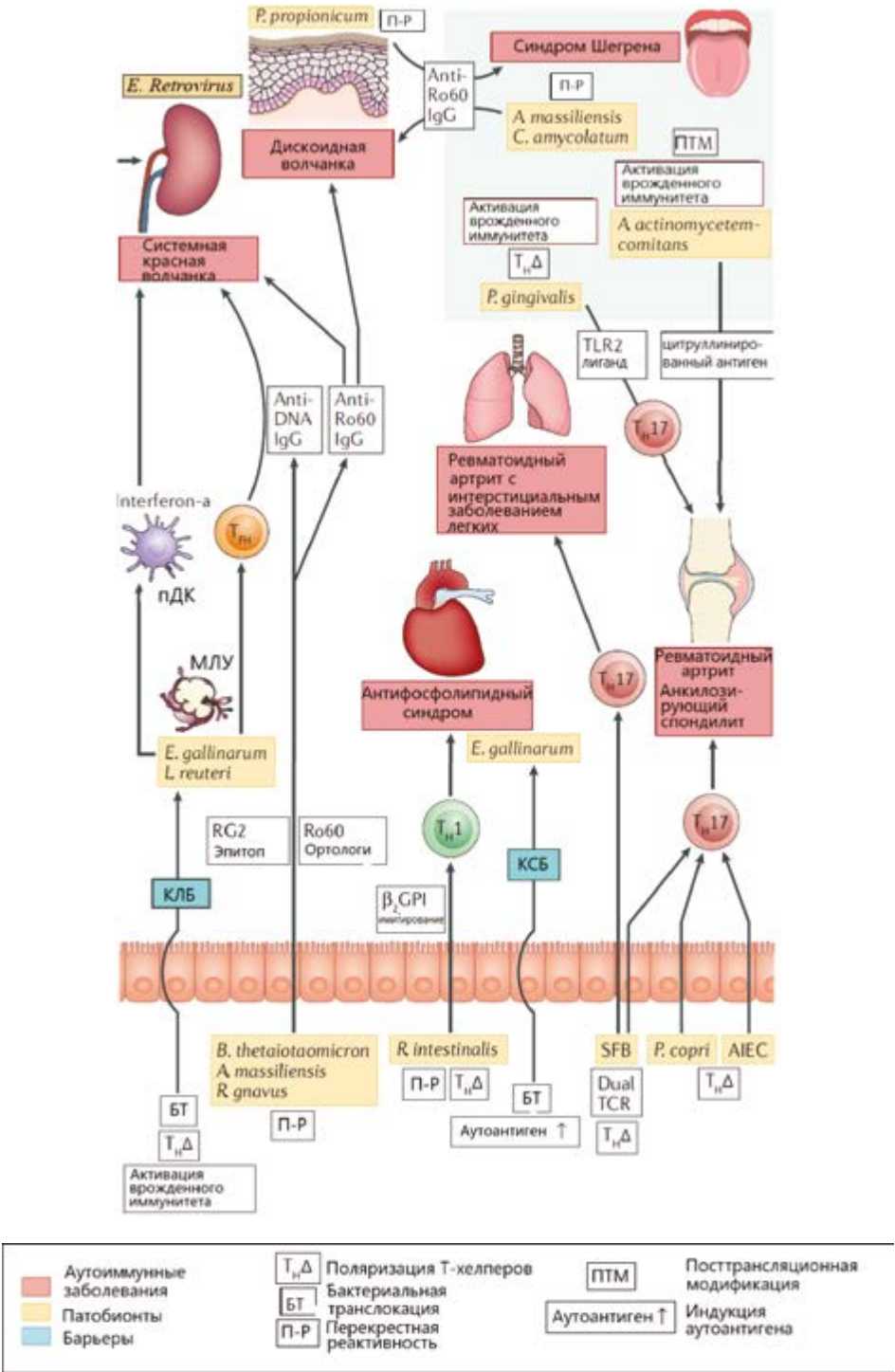


Рис. 4. Иммунные взаимодействия патобионт – хозяин в патогенезе РЗ. Комментарий: небактериальные триггеры, аллергические или аллогенные воспалительные заболевания с утратой полезных комменсалов не показаны. Взаимодействие хозяин – микробиота разделено несколькими барьерами, а именно кишечным эпителиальным барьером, кишечным лимфатическим барьером (КЛБ), кишечным сосудистым барьером (КСБ). Механизмы включают бактериальную транслокацию (БТ), активацию врожденного иммунитета, поляризацию Т-хелперов (T_H Δ), перекрестную реактивность (П-Р) и посттрансляционную модификацию (ПТМ) аутоантигенов (аутоАг) и двойных Т-клеточных рецепторов (dual TCR), распознающих микробные Аг и аутоАг. Не показана транслокация (распространение) эпитопа и Bystander-активация, которые могут происходить в любых условиях, когда патобионты перемещаются во внутренние органы. Перемещение *E. gallinarum* и *Lactobacillus reuteri* в мезентериальные лимфатические узлы (МЛУ), печень и селезенку в моделях СКВ активирует врожденные пути (плазматические дендритные клетки (пДК)), стимулирует Т-фолликулярные хелперы (T_{FH}) и продукцию аутоАт. Бактерии, экспрессирующие ортолог Ro60, инициируют аутоиммунные реакции Ro60 при СКВ; *Bacteroides thetaiotaomicron* в кишечнике, *Actinomyces massiliensis* и *Corynebacterium amycolatum* во рту или кишечнике, помимо СКВ потенциально способствуют развитию синдрома Шегрена; *Pseudopropionibacterium propionicum* при подострой кожной волчанке – поражению кожи за счет перекрестной реактивности. При волчаночном нефрите обнаруживают рост *Ruminococcus gnavus*, Ат против которого могут перекрестно реагировать с дцДНК при СКВ. *Roseburia* кишечника перекрестно реагирует с β2-гликопротеином I (β2 GPI) при антифосфолипидном синдроме, АИЗ свертываемости крови, которое также усугубляется *E. gallinarum*, индуцирующей аутоАг-β2 GPI в печени. Продемонстрирована поляризация оси Th1/Th17 для SFB, для парадонтальной *Porphyromonas gingivalis* и *Prevotella copri* толстой кишки, имеющих непосредственное отношение к патогенезу РА. Точно так же адгезивно-инвазивная кишечная палочка (AIEC) вызывает спондилит, связанный с болезнью Крона. SFB также поляризует CD4 + Т-клетки до T_{FH} клеток в модели артрита (не показаны) и провоцирует интерстициальное заболевание легких в той же модели через Th17-клетки, несущие двойные TCR. Оральный патобионт *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* во рту цитруллинирует системные аутоАг [16]

Двойные Т-клеточные рецепторы (ТКР) являются еще одним вероятным механизмом в контексте запуска аутоиммунитета, опосредованного кишечными комменсалами. В моделях гнотобиотического артрита обнаружено, что SFB дистанционно (т. е. в периферических тканях) вызывают SFB-зависимую патологию легких, избирательно увеличивают экспрессию ТКР клеток Th17, распознающих как эпитоп SFB, так и аутоАг. Аналогично идентифицированные в микробиомах пациентов с ВЗК-ассоциированным спондилоартритом (связанным с болезнью Крона) покрытые IgA адгезивно-инвазивные *E. coli* стимулируют системные комменсальные Аг-специфические Th17 клетки и продукцию аутоАг-специфических Ат [21].

На рис. 4 схематично представляются иммунные взаимодействия патобионт – хозяин в патогенезе АИЗ.

Генетика, окружающая среда и микробиота

Иммуноопосредованные заболевания (ИОЗ) обычно многофакторны и имеют многоступенчатый патогенез. Ключевой проблемой в понимании первопричины и следствия является взаимосвязь микробиоты,

образа жизни и факторов ОС, а также факторов, связанных с хозяином, таких как генетика и иммунные ответы. Данная парадигма «курицы или яйца» в настоящее время не решена.

Генетика составляет основу хронических АИЗ, однако для проявления фенотипа болезни часто необходимы триггеры ОС и микробный дисбиоз. Четко определенные генетические ассоциации охарактеризованы в первую очередь при HLA-полиморфизмах, включая незначительный ряд других генов врожденного и адаптивного иммунитета [22]. Однако исследования близнецов и бессимптомных носителей генетических вариантов из группы риска АИЗ подтверждают необходимость дополнительных факторов для пенетрантности заболевания. Только редкие дефекты центральной толерантности считаются независимыми от микробиоты или сигналов ОС и при этом только на мышиных моделях, тогда как тяжесть и клиническая гетерогенность моногенных АИЗ человека, скорее всего, также модулируются микробиотой. В противоположность полигенные мультифакториальные АИЗ видоизменяются микробиотой неизменно. Например, в моделях на животных функция гена аутофагии ATC16L1 как фактора риска болезни Крона и важного регулятора врожденного воспаления (врожденных воспалительных иммунных реакций в виде неконтролируемой активации иммунных клеток при транслокации бактерий из полости кишечника) оказалась под влиянием МБК [23]. Повышенная восприимчивость к микробной транслокации и развитию аутоиммунитета возможна и при генетических полиморфизмах в толл-подобном рецепторе TLR7, обеспечивающем функционирование врожденного иммунитета [14], что влияет на барьерную функцию кишечника и тем самым на СИ хозяина (рис. 3).

Существует целый пласт фундаментальных доказательств взаимной роли генетики и МБК в модуляции экспериментально индуцированного спондилоартрита в моделях на животных [24]. Например, различие в композиции микробиоты кишечника фекалий гуманизированной трансгенной мышью модели HLA-DRB1 между генетическим восприимчивым вариантом к артриту (DRB1 * 0401) и генетически устойчивым аналогом (HLA-DRB1 * 0402) определяет в первом случае повышенную проницаемость кишечника и отличную от второго транскрипцию генов регуляторной сети Th17 в тощей кишке [3]. У генетически восприимчивых животных HLA-гены могут играть роль в микробной колонизации кишечника с развитием дисбиоза [25]. К примеру, у трансгенных крыс, экспрессирующих человеческие HLA-B27, развивается спонтанное воспаление кишечника, периферических и позвоночных суставов [26], тогда как HLA-B27-трансгенные крысы, выращенные в стерильных условиях, не в состоянии развить артрит и колит. У экспериментальных по HLA-B27 трансгенных крыс, подвергавшихся воздействию конкретных патогенных бактерий или коктейля из бактерий, обнаружили, что за развитие колита и артрита в основном отвечает *Bacteroides* spp. [27]. И напротив, определенные полиморфизмы МНС могут определять проактивные свойства микробиоты при АИЗ.

Это лишь избранные примеры, иллюстрирующие различные сценарии, в которых генетические факторы риска предрасполагают к АИЗ в контексте влияния микробиоты.

Влияние окружающей среды на аутоиммунитет и микробиоту.

Лекарства, в частности АБ, являются очевидными факторами ОС, которые сильно влияют на микробиом; также хорошо известно, что АБ влияют на частоту или тяжесть животных моделей аутоиммунных и аллергических заболеваний соответственно [см. ссылку 9 в части 1, «Рецепт, № 6, 2020: Bach, J.F. The hygiene hypothesis in autoimmunity: the role of pathogens and commensals. *Nat. Rev. Immunol.* 18, 105–120 (2018)]. Реально оценить последствия модуляции микрофлоры с помощью АБ на животных крайне сложно из-за ограниченных размеров выборки и трудности имитировать комплексный многофакторный патогенез заболевания человека (табл. 1). Отдельные исследования показывают, что аналогичные эффекты могут наблюдаться и у человека на примере разрешения клинической картины РА при лечении системной подострой инфекции *A. actinomycetemcomitans* (лейкотоксического штамма) [28].

Метаанализ 35 РКИ (с использованием пробиотиков, пребиотиков и/или синбиотиков) указывает на индукцию показателей ремиссии при добавлении пробиотиков к стандартной терапии язвенного колита (ЯК), но не болезни Крона. Интересно, что в последнем случае отмечаются положительные эффекты АБ-терапии, тогда как роль при ЯК остается менее ясной [29].

Доказаны прямая ген-управляемая модификация и метаболизм лекарственных препаратов определенными кишечными бактериальными штаммами и сообществами. В частности, идентифицированы продукты микробных генов – закодированные микробиомом ферменты, которые могут напрямую и существенно влиять на метаболизм лекарств как в кишечнике, так и на системном уровне. Определены метаболиты лекарственных препаратов, представляющие собой прямые продукты бактериальной модификации лекарств или бактериальных реакций (производные от микроорганизмов). К примеру, определенные метаболиты сульфасалазина, палиперидона и пантопразола являются уникальными и специфичными для присутствия конкретных бактериальных штаммов. С 2019 года впервые появляются доказательства того, как неантибиотические препараты влияют на ИОЗ через МБК. Например, сульфасалазин – это пролекарство, которое должно быть активировано МБК, прежде чем оказывать иммуномодулирующее действие при РЗ [30].

Указанные причинно-следственные ассоциации между наличием гена и метаболической активностью МБК связывают межличностную изменчивость микробиомов с межличностными различиями в метаболизме лекарств, что имеет значение для АБ-терапии, разработки лекарств и их показаний к множеству заболеваний. В этом контексте определенный интерес вызывает противомаларийный препарат – гидроксихлорохин, обладающий антимикробной активностью и используемый при системных АИЗ [31].

Диеты, различающиеся содержанием клетчатки, триптофана или жирных кислот, могут модулировать ИОЗ с помощью различных механизмов (рис. 2, 6) (см. следующий номер журнала «Рецепт»).

Низкое содержание пищевых волокон и уменьшение микробиоты, способной ферментировать пищевые волокна в короткоцепочечные

жирные кислоты (КЦЖК), приводит к дисрегуляции иммунных толерогенных ответов с развитием воспаления и аллергии. У безмикробных мышей ограниченная продукция КЦЖК, воздействуя на метаболически-сентитивный рецептор свободных жирных кислот 2 (также известный как рецептор 43, связанный с G-белком), вызывает неадекватное воспаление и модуляцию артрита в экспериментальных IL-1 β патогенетически-зависимых моделях подагры [32] (рис. 6).

Чувствительные к диете виды *Lactobacillus* spp. выполняют протективную функцию при нейровоспалении (обсуждается ниже), одновременно способствуя воспалению или, напротив, противовирусному иммунитету через ответы на IFN I типа [33], тем самым модулируя АИЗ в зависимости от роли IFN I типа, например, способствуя развитию СКВ или, напротив, улучшению течения рассеянного склероза [34] (на животных моделях). Среди пищевых компонентов неожиданным сюрпризом стала соль, как оказалось, влияющая на иммунологические процессы. Повышенный уровень хлорида натрия посредством активации ионных каналов киназой 1 (serum/glucocorticoid regulated kinase 1, SGK1), как выяснилось, связан с индукцией аутоиммунного Th17-ответа в мышинной модели рассеянного склероза при уменьшении количества *L. murinus* [35].

Однонаправленное или многонаправленное взаимодействие?

Предполагаются две возможные модели, которые могли бы объяснить взаимосвязь между МБК и хозяином. В линейной модели основная причина вызывает односторонне направленный процесс на примере определенного генетического фона после воздействия триггера ОС. Это событие, в свою очередь, приведет к изменениям МБК, которые могут повлиять на локальные иммунные реакции в кишечном тракте, например, путем модуляции образования и созревания кишечного-ассоциированных лимфоидных тканей (GALT-системы). В свою очередь это вызовет изменения системных иммунных реакций, потерю толерантности и появление системной аутоиммунной реакции. Примером такой модели являются колонизированные SFB лимфотоксин-дефицитные (*Ltbr*–/*–Hox11*–/*–*) мыши, у которых блокирована передача сигналов с лимфотоксин- β -рецепторов, в норме контролирующих развитие вторичных лимфоидных органов, гомеостаз и структурную архитектуру тимуса и вторичных лимфоидных органов (фолликулов) у взрослых. В частности, на фоне резкого усиления Th17 в ответ на SFB у 25% мышей с отсутствием фолликулов спонтанно вырабатываются специфические АНА (с переменной специфичностью) против комплекса рибонуклеопротеинов U1 (U1RNP), SSA/Ro, ДНК-топоизомеразы I [см. ссылку 3 в части 1, «Рецепт» № 6, 2020: van Praet, J.T., Donovan, E., Vanassche, I. et al. (2015). Commensal microbiota influence systemic autoimmune responses. *The EMBO journal*, 34 (4), 466–474]. Данный фенотип заболевания вызван скорее дефектом периферической толерантности, чем центральной.

Альтернативной является многонаправленная модель, в которой взаимосвязь между генетикой, микробиотой, внешнесредовыми факторами и иммунными ответами не является однонаправленной и правомерно считается рационально обоснованной (рис. 5).

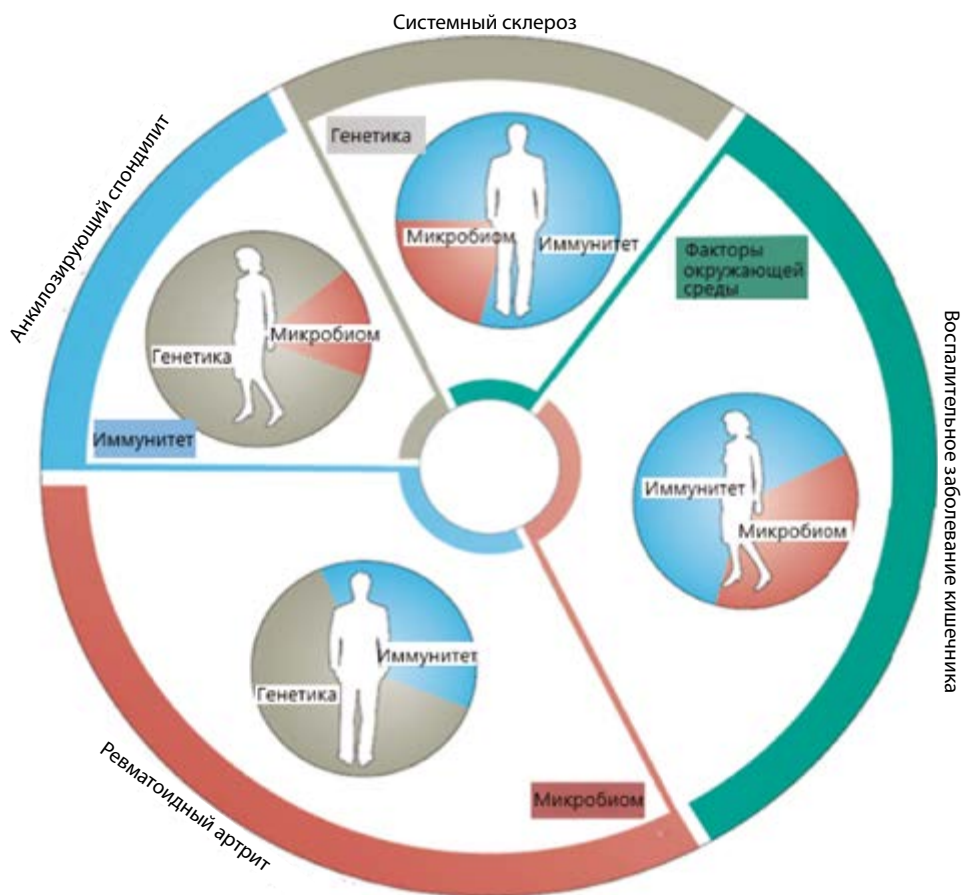


Рис. 5. Разнонаправленная модель взаимодействия хозяин – микроорганизм. Взаимодействие между генетикой хозяина, факторами окружающей среды, микробиотой и системой иммунитета пластично. Несбалансированность или отсутствие равновесия этих факторов способствует возникновению различных заболеваний, но относительный вклад каждого из этих четырех компонентов вариабелен. Например, генетический вклад в заболевание при анкилозирующем спондилите более определен, чем при ревматоидном артрите или воспалительном заболевании кишечника

В этой модели взаимодействие хозяин – микроорганизм достигает устойчивого состояния, которое зависит от равновесия, достигнутого между указанными переменными. При некоторых заболеваниях, таких как анкилозирующий спондилит, генетический компонент доминирует, но появление клинического начала зависит от ОС, образа жизни (например, диеты, статуса курения) или изменениях МБК. В других случаях, таких как ревматоидный артрит (РА), генетический компонент уже становится значительно менее заметным, причем микробный компонент уже является доминирующим триггером. Так, *A. actinomycetemcomitans*

представляет собой пероральный комменсал, Gr «-» коккобациллу, признанную патогеном при пародонтите и инфекционном эндокардите. *A. actinomycetemcomitans*, вырабатывая токсин (лейкотоксин A, LtxA), запускает глобальную гиперцитруллинизацию аутоАг нейтрофилов и непосредственно связана с патогенезом РА [16]. Аналогично Gr «-» бактерия *Porphyromonas gingivalis*, патобионт при периодонтите, является единственным прокариотом, синтезирующим пептидил-аргинин дезаминазу (PAD) – фермент, катализирующий посттрансляционную замену С-концевого аргинина на аминокислоту цитруллин. Появление высокоспецифичных для РА антицитруллиновых белковых Ат происходит задолго до начала заболевания. При этом пародонтальные патогены *P. gingivalis* и *P. nigrescans* заметно усугубляют тяжесть коллаген-индуцированного артрита у мышей [36].

Основное различие между многонаправленными и линейными моделями – это пластичность и обратимость. Поэтому повторное установление гомеостаза могло бы быть достигнуто с концептуальной точки зрения путем ориентации на любой из этих компонентов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Theofilopoulos A.N., Kono D.H., Baccala R. (2017) The multiple pathways to autoimmunity. *Nature immunology*, 18 (7), 716.
2. Billi A.C., Kahlenberg J.M., Gudjonsson J.E. (2019) Sex bias in autoimmunity. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 31, pp. 53–61.
3. Gomez A., Luckey D., Taneja V. (2015) The gut microbiome in autoimmunity: sex matters. *Clinical immunology*, 159 (2), pp. 154–162.
4. Collins J.W. (2014) *Citrobacter rodentium*: infection, inflammation and the microbiota. *Nature Reviews Microbiology*, 12 (9), pp. 612–623.
5. Omenetti S. (2019) The intestine harbors functionally distinct homeostatic tissue-resident and inflammatory Th17 cells. *Immunity*, 51, pp. 77–89.
6. Campisi L. (2016) Apoptosis in response to microbial infection induces autoreactive Th17 cells. *Nat. Immunol.*, 17, pp. 1084–1092.
7. Ansaldo E. (2019) *Akkermansia muciniphila* induces intestinal adaptive immune responses during homeostasis. *Science*, 364, pp. 1179–1184.
8. Berer K. (2017) Gut microbiota from multiple sclerosis patients enables spontaneous autoimmune encephalomyelitis in mice. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 114, pp. 10719–10724.
9. Brand S. (2009) Crohn's disease: Th1, Th17 or both? The change of a paradigm: new immunological and genetic insights implicate Th17 cells in the pathogenesis of Crohn's disease. *Gut*, 58, pp. 1152–1167.
10. Ahern H.S. (2006) Interleukin-23 drives innate and T cell-mediated intestinal inflammation. *J Exp Med*, 203, pp. 2473–83.
11. Gill T., Brooks S.R., Rosenbaum J.T., Asquith M., Colbert R.A. (2019) Novel Interomic Analysis Reveals Relationships Between Diverse Gut Microbiota and Host Immune Dysregulation in HLA-B27-Induced Experimental Spondyloarthritis. *Arthritis & Rheumatology*, 71 (11), pp. 1849–1857.
12. Munz C., Lunemann J.D., Getts M.T., Miller S.D. (2009) Antiviral immune responses: triggers of or triggered by autoimmunity? *Nat. Rev. Immunol.*, 9, pp. 246–258.
13. Manfredo V. (2018) Translocation of a gut pathobiont drives autoimmunity in mice and humans. *Science*, 359, pp. 1156–1161.
14. Zegarra-Ruiz D.F. (2019) A diet-sensitive commensal *Lactobacillus* strain mediates TLR7-dependent systemic autoimmunity. *Cell Host Microbe*, 25, pp. 113–127.
15. Konig D. (2019) The flagellin of candidate live biotherapeutic *Enterococcus gallinarum* MRx0518 is a potent immunostimulant. *Sci. Rep.*, 9, 801.
16. Konig M. (2016) *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*-induced hypercitruullination links periodontal infection to autoimmunity in rheumatoid arthritis. *Sci. Transl Med.*, 8, 369ra176.
17. Sanderson N. (2017) Cocapture of cognate and bystander antigens can activate autoreactive B cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 114 (4), pp. 734–739.
18. Huang Z. (2019) Antibody neutralization of microbiota-derived circulating peptidoglycan dampens inflammation and ameliorates autoimmunity. *Nat. Microbiol.*, 4, pp. 766–773.
19. Grelling T. (2018) Commensal orthologs of the human autoantigen Ro60 as triggers of autoimmunity in lupus. *Sci. Transl Med.*, 10, eaan2306.
20. Krebs C.F. (2016) Autoimmune renal disease is exacerbated by S1P-receptor-1-dependent intestinal Th17 cell migration to the kidney. *Immunity*, 45, pp. 1078–1092.
21. Bradley C. (2017) Segmented filamentous bacteria provoke lung autoimmunity by inducing gut-lung axis Th17 cells expressing dual TCRs. *Cell host & microbe*, 22 (5), pp. 697–704.
22. Marson A., Housley W. J., Hafler D.A. (2015) Genetic basis of autoimmunity. *J. Clin. Invest.*, 125, pp. 2234–2241.
23. Chu H. (2016) Gene-microbiota interactions contribute to the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Science*, 352, pp. 1116–1120.
24. Taurog J.D. (1994) The germfree state prevents development of gut and joint inflammatory disease in HLA-B27 transgenic rats. *The Journal of experimental medicine*, vol. 180, no 6, pp. 2359–2364.
25. Hacquard-Bouder C., Ittah M., Breban M. (2006) Animal models of HLA-B27-associated diseases: new outcomes. *Jt Bone Spine Rev Rhum*, 73, pp. 132–138.

26. Hammer R.E., Maika S.D., Richardson J.A. (1990) Spontaneous inflammatory disease in transgenic rats expressing HLA-B27 and human β 2m. *Cell*, 63, pp. 1099–1112.
27. Rath Heiko C. (1996) Normal luminal bacteria, especially *Bacteroides* species, mediate chronic colitis, gastritis, and arthritis in HLA-B27/human β 2m microglobulin transgenic rats. *The Journal of clinical investigation*, 98.4, pp. 945–953.
28. Mukherjee A. (2018) Rheumatoid arthritis-associated autoimmunity due to *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* and its resolution with antibiotic therapy. *Front. Immunol.*, 9, 2352.
29. Ghouri Y.A. (2014) Systematic review of randomized controlled trials of probiotics, prebiotics, and synbiotics in inflammatory bowel disease. *Clin. Exp. Gastroenterol.*, 7, pp. 473–487.
30. Zimmermann M. (2019) Mapping human microbiome drug metabolism by gut bacteria and their genes. *Nature*, 570, pp. 462–467.
31. Ben-Zvi I., Kivity S., Langevitz P., Shoenfeld Y. (2012) Hydroxychloroquine: from malaria to autoimmunity. *Clin. Rev. Allergy Immunol.*, 42, pp. 145–153.
32. Vieira A.T. (2015) A role for gut microbiota and the metabolite-sensing receptor GPR43 in a murine model of gout. *Arthritis Rheumatol.*, 67, pp. 1646–1656.
33. Kawashima T. (2018) Double-stranded RNA derived from lactic acid bacteria augments Th1 immunity via interferon-beta from human dendritic cells. *Front. Immunol.*, 9, 27.
34. Rothhammer V. (2016) Type I interferons and microbial metabolites of tryptophan modulate astrocyte activity and central nervous system inflammation via the aryl hydrocarbon receptor. *Nat. Med.*, 22, pp. 586–597.
35. Wu Chuan (2013) Induction of pathogenic TH 17 cells by inducible salt-sensing kinase SGK1. *Nature*, 496.7446, pp. 513–517.
36. Marchesan J.T. (2013) *Porphyromonas gingivalis* oral infection exacerbates the development and severity of collagen-induced arthritis. *Arthritis Res. Ther.*, 15, R186.

Поступила/Received: 02.12.2020

Контакты/Contacts: andrewrudoj@gmail.com