https://doi.org/10.17116/jnevro201711710211-19

Кишечная микробиота человека и рассеянный склероз

М.Х. КОЖИЕВА[1]*, М.В. МЕЛЬНИКОВ[1, 2], В.С. РОГОВСКИЙ[1], А.В. ОЛЕСКИН[3], М.Р. КАБИЛОВ[4], А.Н. БОЙКО[1]

[1]ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», Москва, Россия; [2]ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва, Россия; [3]ФБГОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия; [4]Центр коллективного пользования «Геномика» Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск, Россия

Недавно была установлена связь между изменением кишечной микробиоты и развитием иммуноопосредованных заболеваний ЦНС. В обзоре представлены основные данные о влиянии кишечной микробиоты на функционирование иммунной и нервной системы. Обсуждаются возможные механизмы связи между изменением кишечной микробиоты и заболеваний ЦНС на модели рассеянного склероза (РС).

Ключевые слова: *кишечная микробиота, рассеянный склероз, кишечно-мозговая ось, нейротрансмиттеры.*

Gut human microbiota and multiple sclerosis

M.KH. KOZHIEVA, M.V. MELNIKOV, V.S. ROGOVSKY, A.V. OLESKIN, M.R. KABILOV, A.N. BOYKO

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia; Institute of Immunology, Moscow, Russia; Moscow State University, Moscow, Russia

Recently the relationship between gut microbiota changes and the development of immune-mediated diseases of the central nervous system (CNS) has been reported. This review presents literature data on the effect of gut microbiota on the function of the immune and nervous systems. The authors discuss possible mechanisms of the relationship between gut microbiota changes and CNS diseases on the model of multiple sclerosis (MS).

Keywords: *gut microbiota, multiple sclerosis, microbiome-gut-brain axis, neurotransmitters.*

Введение

Рассеянный склероз (РС) — хроническое демиелинизирующее и нейродегенеративное заболевание ЦНС с аутоиммунным механизмом развития [1]. Этиология РС до конца не уточнена. Полагают, что РС является мультифакторным заболеванием, в развитии которого определенную роль играют генетическая предрасположенность, инфекционные агенты (прежде всего вирусы), воздействие психоэмоционального стресса, недостаточность витамина D и курение [2—9]. В последнее время особое внимание среди этиологических факторов заболевания привлекает изменение кишечной микробиоты организма [10].

Кишечная микробиота человека представляет собой сообщества микроорганизмов, населяющих поверхность и полости его тела. Согласно последним данным, в организме взрослого человека находится примерно 100 триллионов бактерий и более квадриллиона вирусов, что во много раз превышает собственное количество клеток организма [11—13]. Микробиота человека индивидуальна и рассматривается как генетически обусловленный признак, различающийся и на видовом, и на штаммовом уровнях [14]. Состав и численность кишечной микробиоты во многом зависят от отдела пищеварительного тракта. Так, в желудке видовой состав представлен преимущественно бактериями родов *Lactobacillus*, *Stomatococcus*, *Sarcina*, тогда как в двенадцатиперстной кишке он главным образом состоит из лактобактерий, бифидобактерий, бактероидов, энтерококков, дрожжеподобных грибов. Микробиота толстого кишечника составляет 60% всей микробиоты организма и представлена более чем 1000 видов бактерий [15, 16]. Кроме различий, связанных с локализацией в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), существуют значительные различия в составе между микробиотой просвета кишечника и микробиотой, обитающей на слизистой оболочке кишки. На особенности кишечной микробиоты могут оказывать влияние такие факторы, как возраст, пол, раса, диета, заболевания ЖКТ, лекарственные препараты (особенно антибиотики), стресс и курение [17, 18].

© Коллектив авторов, 2017

*e-mail: k.madina-1986@mail.ru

Кишечная микробиота и ЦНС

Исследования последних лет показали, что кишечная микробиота посредством вегетативной нервной системы, многочисленных микробных соединений, нейрометаболитов, сигнальных молекул, нейротрансмиттеров может оказывать существенное влияние на функционирование ЦНС, в связи с чем была предложена модель кишечно-мозговой оси, предполагающей взаиморегуляцию между ЦНС и кишечной микробиотой [19—21]. Показано, что изменение кишечной микробиоты может влиять не только на такие процессы, как миелинизация, нейрогенез и активация микроглии, но и на нейропсихологические функции (поведение, настроение, познание) [22]. Так, у пациентов с депрессией обнаружено увеличение *Eggerthellab Holdemania*, *Gelria*, *Turicibacter*, *Paraprevotella*, *Anaerofilm* и снижение *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Prevotella* и *Dialister*, тогда как введение пробиотического коктейля, включающего штаммы *Lactobacillus rhamnosus* и *L. helveticus*, снижает выраженность депрессии и тревожного поведения у животных [23, 24]. Схожие данные получены и в отношении различных штаммов рода *Bifidobacterium*, лечение которыми ослабляло депрессию, демонстрируя увеличение активности во время принудительного тестирования (плавание у грызунов). Аналогичный эффект наблюдался и при лечении штаммами *Bifidobacterium longum* и *B. breve* [24]. Установлено влияние кишечной микробиоты и на когнитивные функции [25—27], что может быть связано с изменением уровня нейротрофических факторов. Так, пероральное введение противомикробных препаратов беспатогенным грызунам вместе с изменением кишечной микробиоты приводит к повышению уровня нейротрофического фактора мозга (Brain-derived Neurotropic Factor — BDNF) в гиппокампе [28].

Таким образом, влияние кишечной микробиоты на функционирование ЦНС подтверждено многочисленными данными. В то же время механизмы этой взаимосвязи не вполне ясны. Полагают, что ключевое значение в этом взаимодействии может принадлежать влиянию кишечной микробиоты на иммунную и нервную систему через опосредованные нейроиммунные механизмы, такие как нейротрансмиттерные системы.

Влияние микробиоты кишечника на функционирование иммунной системы

Известно, что лимфоидная ткань кишечника, включающая в себя как организованные структуры (пейеровы бляшки, аппендикс, лимфатические узлы), так и отдельные клеточные элементы иммунной системы, является одной из наиболее значимых составляющих иммунитета. Существуют многочисленные данные о влиянии микробиома на клетки врожденной и адаптивной иммунной системы [29—34]. Было показано влияние *E. coli Schaedler*, *Morganella morganii* и *Bacillus subtilis* на дендритные клетки. Было установлено, что *Escherichia coli Schaedler* может являться мощным индуктором воспаления, усиливая продукцию дендритными клетками таких цитокинов, как фактор некроза опухоли α (ФНО-α), ИЛ-12, ИЛ-1-β и ИЛ-6 и ИЛ-23, которые необходимы как для ранней, так и для поздней стадии развития аутореактивных Th17-клеток. Было также установлено, что *E. coli Schaedler* повышает уровень экспрессии молекулы CD40 на дендритных клетках. Схожий эффект наблюдался для *M. morgani*, тогда как *B. subtilis*, напротив, ингибировала этот эффект [29]. В свою очередь дендритным клеткам может принадлежать ключевое значение в поддержании гомеостаза кишечника. Известно, что разные бактериальные компоненты могут распознаваться Toll-подобными рецепторами дендритных клеток и вызывать их созревание, стимулировать продукцию как про-, так и противовоспалительных цитокинов. В настоящее время получено много данных о наличии нескольких субпопуляций дендритных клеток кишечника, которые способны инициировать аутоагрессивный Th17-зависимый иммунный ответ или направлять дифференцировку Т-клеток в сторону Treg-клеток и таким образом участвовать в поддержании иммунологической толерантности [29—31].

Установлено влияние микробиома и непосредственно на Treg-клетки. Так, по результатам исследования K. Atarashi и соавт. [32] было выявлено, что содержание Treg в кишечнике в несколько раз выше, чем других органах. Было также установлено, что у мышей, выросших в стерильной среде, или у мышей после лечения антибиотиками уменьшается количество циркулирующих Treg-клеток, а также их противовоспалительная активность, выражающаяся в уменьшении продукции противовоспалительных цитокинов, особенно ИЛ-10. В то же время колонизация таких мышей специфической микробиотой, в частности клостридиями, повышала количество циркулирующих Treg-клеток, а также их функциональную активность [33]. Полагают, что модуляция Treg-клеток может являться одним из основных механизмов действия пробиотиков [34].

Сходные с изложенными выше данные получены I. Ivanov и соавт. [33] при исследовании у таких мышей и Th17-клеток. Было показано снижение процента циркулирующих Th17-клеток у стерильных мышей, тогда как колонизация этих мышей микробиотой от беспатогенных мышей приводила к развитию Th17-клеток. В этом же исследовании было установлено, что Th17-клетки в большом количестве содержатся в *lamina propria* тонкого кишечника. Дальнейшие эксперименты с проведением антибиотикотерапии показали ингибирующий эффект антибиотиков на Th17-клетки. Известно, что наряду с участием в аутоиммунных процессах Th17-клетки

являются важным компонентом иммунной системы в защите от бактериальных и грибковых патогенов [36]. Таким образом, Th17-клетки, так же как и Treg-клетки, с одной стороны, имеют важное значение для функционирования кишечной микробиоты, с другой — играют существенную роль в развитии иммуноопосредованных заболеваний (развитие аутоиммунного воспаления для Th7-клеток и поддержание иммунологической толерантности для Treg-клеток). Интересно, что у стерильных мышей одновременно снижено содержание как Treg-клеток, так и Th17-клеток, что может объясняться тем, что на ранних стадиях эти субпопуляции развиваются из одних и тех же предшественников и при участии общих факторов дифференцировки (ИЛ-6 и трансформирующий ростовой фактор-β). Показано также влияние кишечной микробиоты и на развитие Th1-, Th2-клеток, гуморального иммунного ответа [37, 38].

Полученные на протяжении последних 10 лет экспериментальные данные указывают на тесное взаимодействие между иммунной системой и микробиотой кишечника. Установлено влияние кишечной микробиоты на развитие иммунной системы, особенности функционирования [39]. Дополнительным подтверждением участия микробиома в иммунорегуляции является влияние кишечной микробиоты на развитие различных иммуноопосредованных заболеваний, включая ревматоидный артрит, псориаз, синдром Шегрена, РС [40].

Влияние микробиома на функционирование нейротрансмиттерных систем

Взаиморегуляция микробиома и ЦНС также может быть опосредована изменением активности ключевых нейротрансмиттерных систем под влиянием кишечной микробиоты [41]. В настоящее время биогенные амины, имеющие рецепторы на клетках как нервной, так и иммунной системы, рассматриваются ключевыми медиаторами нейроиммунного взаимодействия, в том числе и при РС. Установлено прямое участие серотонина, дофамина и нораденалина не только в развитии нейропсихологических нарушений при РС, но в иммунопатогенезе заболевания [2, 42, 43]. В то же время биогенные амины являются главными регуляторами кишечной секреции и моторики, тогда как сама кишечная микробиота может влиять не только на синтез нейротрансмиттеров путем воздействия на уровни метаболитов, необходимых для их продукции, но и самостоятельно синтезировать их [44—49]. Так, показано, что *Lactobacillus* spp. и *Bifidobacterium* spp. продуцируют ГАМК; *Escherichia* spp., *Bacillus* spp. и *Saccharomyces* spp. — норадреналин; *Candida* spp., *Streptococcus* spp., *Escherichia* spp. и *Enterococcus* spp. — серотонин; *Bacillus* spp. — дофамин; *Lactobacillus* spp. — ацетилхолин [50].

Среди нейромедиаторов, способных регулировать взаимодействие кишечник—головной мозг, наибольшее внимание привлекает серотонин. Установлено, что более 90% всего серотонина в организме человека вырабатывается именно в кишечнике, где экспрессируется более 10 разных типов серотониновых рецепторов. При этом кишечная микробиота способна влиять на этот процесс и таким образом участвовать в регуляции обмена серотонина [51, 52]. Серотонин синтезируется в различных симбиотических и паразитических микроорганизмах животных и человека (*Rhodospirillum rubrum*, *B. subtilis*, *S. aureus*) [41, 52, 53]. Он ускоряет рост некоторых бактерий, в частности симбиотического штамма *E. coli*, а также *S. cerevisiae*, которые могут быть использованы в качестве протекторов кишечника от патогенной микробиоты [41, 54]. В то же время стерильные животные обладают сниженным уровнем серотонина в толстом кишечнике и плазме крови по сравнению с контрольными животными (например, беспатогенные мыши), тогда как колонизация кишечника таких животных бактериями нормальных животных, в частности спорообразующими штаммами, полностью восстанавливает сниженные уровни серотонина, что указывает на важную роль микробиоты в стимуляции серотонинового биосинтеза. Также установлено, что применение антибиотикотерапии снижает уровень серотонина в плазме крови и кишечнике, в то время как пероральный прием *B. infantis* приводит к увеличению уровней предшественника серотонина — триптофана в плазме крыс [51, 55].

Кроме того, было показано влияние кишечной микробиоты и на серотонинергическую систему ЦНС [55—58]. Так, у безмикробных мышей-самцов наблюдается выраженное увеличение концентрации серотонина в гиппокампе [55]. Применение препаратов, модулирующих серотониновую передачу, например антидепрессантов группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), также способно влиять на кишечную микрофлору, в частности ингибировать рост некоторых бактерий (в основном грамположительных) [52]. Вероятно, в связи с этим СИОЗС могут быть эффективны в отношении терапии синдрома раздраженного кишечника и других гастроинтестинальных расстройств, связанных в том числе с нарушением состава кишечной микробиоты [59].

Таким образом, обмен серотонина и кишечная микробиота оказывают существенное взаимное влияние. Однако механизмы этого взаимодействия остаются не ясными. Возможно, влияние кишечной микробиоты на продукцию серотонина опосредовано короткоцепочечными жирными кислотами (short chain fatty acids — SCFA), например, пропионовая, масляная кислоты, которые с одной стороны, являются продуктом метаболизма различных бактерии, с

другой — способны увеличивать экспрессию триптофангидроксилазы, одного из ключевых ферментов биосинтеза серотонина [60]. В то же время этот вопрос нуждается в уточнении.

Дофамин, норадреналин и адреналин (а также их предшественники), являющиеся важнейшими нейромедиаторами и входящие в группу катехоламинов, также могут синтезироваться кишечной микрофлорой. С одной стороны, известно, что катехоламины в кишечнике разрушаются кишечной моноаминоксидазой (МАО), предохраняющей организм от влияния чужеродных биологически активных моноаминов [61]. С другой стороны, бактерии, помимо самих катехоламинов, синтезируют также и их предшественники, в частности диоксифенилаланин (ДОФА), который не подвержен действию МАО, но способен проникать в кровоток и далее проходить через гематоэнцефалический барьер. Кроме того, катехоламины, синтезированные кишечной микробиотой, до своего разрушения могут воздействовать на недавно обнаруженные специфические рецепторы кишечных энтерохромафинных клеток с последующей передачей серотонинергических афферентных импульсов. Таким образом, энтерохромафинные клетки могут играть роль хемосенсоров желудочно-кишечного содержимого. В случае катехоламинов показано, что на поверхности энтерохромафинных клеток содержатся α_2A-адренорецепторы, реагирующие на эфферентную катехоламиновую импульсацию. Сигнальные пути этих рецепторов ассоциированы с афферентной серотониновой передачей посредством 5-НТ3-рецепторов [62].

Некоторые бактерии, в частности *B. animalis*, способны ингибировать МАО [63, 64]. Если этот эффект справедлив и для кишечной формы МАО, то данный феномен также может играть роль в реализации эффекта катехоламинов, синтезированных микробиотой, на организм хозяина. Таким образом, представляет интерес изучение двустороннего взаимодействия катехоламинов и кишечной микробиоты.

Катехоламины в свою очередь могут напрямую стимулировать рост различных патогенных, оппортунистических и сапротрофных бактерий, включая *Yersinia enterocolitica*, *E. coli*, *Helicobacter pylori* и др. [65]. Катехоламины также хелируют ионы железа, связанные с белками сыворотки (трансферрин и др.), переводя его в доступную для утилизации микробными клетками форму, что дополнительно стимулирует рост микроорганизмов [66].

Дофамин в концентрации 0,5—2 мкМ обнаруживается в биомассе разных тестированных прокариотических организмов [67]. В заквасочных культурах лактобацилл также выявлена продукция катехоламинов. Так, дофамин синтезируют штаммы *L. helveticus* NK-1 и *L. delbrueckii* ssp. *bulgaricus*. Практически все штаммы образовывают достаточно высокие концентрации норадреналина. Предшественник катехоламинов, ДОФА, в микромолярных концентрациях обнаружен как в клетках, так и в культуральной жидкости кишечных палочек и лактобацилл [65, 52, 68].

Как уже было отмечено, бактерии не только способны секретировать катехоламины, но и обладают рецепторным аппаратом для них. Бактериальные рецепторы типа QseC у *E. coli* функционально аналогичны (несмотря на структурные отличия) α-адренергическим рецепторам эукариот, так как их взаимодействие с норадреналином и адреналином в основном блокируется α-адреноблокаторами (например, фентоламином), но не β-адреноблокаторами пропранолом и лабеталолом (*E. coli* O157:H7, *Salmonella enterica*, *Ye. enterocolitica*) [69, 70]. Дофамин также утрачивает свое действие (стимуляция роста на среде с сывороткой) на указанные бактерии в том случае, если наряду с ним добавляют хлорпромазин, избирательно блокирующий D_2-дофаминовые рецепторы. Эффект дофамина по-прежнему наблюдается при добавлении специфического блокатора рецепторов D_1-типа, а также галоперидола, который неизбирательно блокирует оба типа рецепторов к дофамину в эукариотических организмах [70]. Тот факт, что дофамин и норадреналин требуют разных рецепторных антагонистов для подавления своих эффектов, может указывать на то, что они связываются с разными рецепторными участками на бактериальных клетках. Это предположение соответствует и данным о различии в действии этих двух катехоламинов на рост микроорганизмов и формирование ими микроколоний [71].

Воспринимающие катехоламины рецепторные системы микрофлоры ЖКТ могут выполнять две различные функции: 1) опосредовать взаимодействие микроорганизмов между собой, так как бактерии могут синтезировать норадреналин и дофамин и выделять их в среду (например, патогенные штаммы *E. coli* могут воспринимать стимулирующие рост, вирулентность и формирование биопленок сигналы от непатогенной флоры, включая комменсальные штаммы того же вида) [72]; 2) опосредовать взаимосвязь между микроорганизмами и организмом-хозяином, выбрасывающим в кровоток в ответ на инфекцию катехоламины, в первую очередь норадреналин и адреналин, которые затем в достаточно высоких концентрациях попадают в просвет кишечника.

Катехоламины стимулируют адгезию микрофлоры ЖКТ к слизистой оболочке кишечника и формирование биопленок. Биопленка — сообщество бактерий, которые прикреплены к поверхности или друг к другу, при этом у них появляются новые свойства, отличные от их свойств в составе обычных колоний. Известно, что биопленки непатогенных бактерий играют важную, в частности защитную, роль в ЖКТ и других системах организма. У пато-

генных бактерий катехоламины, кроме пролиферации клеток, стимулируют образование токсинов, адгезинов и других факторов вирулентности [69].

Необходимо подчеркнуть различие в воздействии катехоламинов на патогенную и непатогенную микрофлору. По данным литературы [73, 74], рост ряда патогенных энтеробактерий в наибольшей степени стимулируется норадреналином, характерным для ответа макроорганизма на инфекцию. Дофамин — минорный компонент инфекционного ответа действует лишь в сравнительно высоких концентрациях. Так, норадреналин и дофамин в концентрации 3 и 100 мкМ соответственно стимулируют рост культуры патогенного штамма *E. coli* JPN10 (O44:H18) в жидкой среде SAPI с кровяной сывороткой.

В случае непатогенного штамма *E. coli* K-12 MC 4100 дофамин стимулирует пролиферативную активность (по числу KOE) и накопление биомассы значительно эффективнее, чем мажорный компонент инфекционного ответа — норадреналин [71]. Это позволило установить, что патогенные микроорганизмы сильнее реагируют на норадреналин, чем на дофамин. В то же время непатогенная *E. coli* K-12 активнее реагирует на дофамин, а также ряд веществ, которые характерны не для системного инфекционного ответа организма, а для локальной хронической воспалительной реакции. Известно, что вялотекущая хроническая воспалительная реакция как в ЖКТ, так и в других забарьерных органах может способствовать возникновению иммунологической толерантности [41, 75]. Кроме того, нормальная кишечная микрофлора также может вносить вклад в формирование нормальной иммунологической толерантности в ЖКТ.

Таким образом, биогенные амины могут рассматриваться не только как ключевые медиаторы нейроиммунного взаимодействия, но и в как регуляторы функци иммуно-кишечно-мозговой оси.

Кишечная микробиота и экспериментальный аутоиммунный энцефаломиелит

На участие кишечной микробиоты в развитии иммуноопосредованных заболеваний ЦНС указывает влияние микробиома на развитие и течение экспериментального аутоиммунного энцефаломиелита (ЭАЭ), а также изменения иммунной системы кишечника под воздействием ЭАЭ. Так, результаты исследования M. Nouri и соавт. [76] выявили повышение Th1- и Th17-клеток и снижение Treg-клеток в *lamina propria* (собственная пластинка) кишечника, пейеровых бляшках и мезентериальных (брыжеечных) лимфатических узлах у мышей с ЭАЭ. Сходные данные были получены в исследовании S. Stanisavljević и соавт. [77, 78].

В работе Y. Lee и соавт. [79] было установлено, что выраженность симптомов ЭАЭ, воспроизведенного у стерильных мышей, существенно ниже, чем в контрольной группе. В экспериментах *in vitro* было установлено, что у таких мышей значительно снижены как количество интерлейкина 17 (ИЛ-17) и интерферона-γ (ИФН-γ) продуцирующих Т-клеток, так и уровни продукции ИЛ-17 и ИФН-γ, но при этом повышено количество $CD4^+CD25^+FoxP3^+$-регуляторных Т-клеток, участвующих в поддержании иммунологической толерантности и подавлении аутоиммунного воспаления. Дальнейшие эксперименты с активацией Т-клеток дендритными клетками (смешанная лейкоцитарная реакция) показали, что дендритные клетки стерильных мышей обладают сниженной способностью инициировать провоспалительный Th1- и Th17-зависимый иммунный ответ. В то же время колонизация грызунов бактериями приводила к более агрессивному течению ЭАЭ, что было связано с усиленным Th1- и Th17-иммунным ответом.

При изучении динамики качественного и количественного состава кишечной микробиоты у крыс с симптомами ЭАЭ и при бессимптомном течении болезни было установлено, что на фоне появления клинических симптомов увеличивается количество грамотрицательных условно-патогенных бактерий: *Citrobacter* spp., *Proteus* spp., *Klebsiella* spp. и атипичных *E. coli*, тогда как крысы без клинических проявлений ЭАЭ имеют более высокое содержание бактерий вида *Faecalibacterium prausnitzii* [80].

Получены данные [81, 82] об эффективности применения пробиотиков при ЭАЭ — введения *B. animalis*, а также лактобацилл. В частности *Pediococcus acidilactici* усиливает продукцию ИЛ-10 и уменьшает выраженность симптомов ЭАЭ. Кроме того, было показано [82], что введение *P. acidilactici* может оказывать не только терапевтический, но и профилактический эффект при ЭАЭ, что связано с ингибированием продукции ИЛ-17, ИФН-γ и подавлением клеточной инфильтрации в ЦНС. В то же время, по данным других авторов [83, 84], использование пробиотиков, в том числе и на основе лактобацилл, не оказывает какого-либо влияния на ЭАЭ или же, напротив, может усугублять его течение. Этот вопрос требует уточнения.

Изучалось влияние и антибиотикотерапии на ЭАЭ. Так, в исследовании J. Ochoa-Reparaz и соавт. [85] было отмечено, что пероральная антибиотикотерапия смягчает течение ЭАЭ. Выделенные из селезенки, мезентериальных и шейных лимфатических узлов лимфоциты стерильных мышей в ответ на стимуляцию антителами анти-CD3/анти-CD28 продуцировали меньшее количество провоспалительных цитокинов ИЛ-6, ИЛ-17 и ИФН-γ и больше противовоспалительного ИЛ-10. Оценка содержания клеточных популяций показала снижение $CD4^+$ Т-клеток. Однако при изучении соотношения различных субпопуляций Т-хелперов было установ-

лено повышение $CD4^+CD25^+$ Т-регуляторных клеток в мезентериальных и шейных лимфатических узлах. В последующей работе этих авторов [86] было показано влияние пероральной антибиотикотерапии и на гуморальный ответ иммунной системы при ЭАЭ. Положительный эффект терапии антибиотиками при ЭАЭ был подтвержден в исследовании S. Colpitts и соавт. [87].

Кишечная микробиота и РС

Несмотря на то что эффекторная стадия иммунопатологического процесса при РС в настоящее время достаточно изучена, этиология, а также механизмы запуска и поддержания аутоиммунного воспалительного процесса при РС остаются неясными, что не позволяет проводить эффективную профилактику заболевания и снизить частоту заболеваемости. Эпидемиологические исследования РС показали связь заболевания с рядом генетических факторов. Значение наследственной предрасположенности в этиологии РС было подтверждено данными обследования близнецов [88], показавшими, что у монозиготных близнецов конкордантность по РС существенно выше (15—30%), чем у дизиготных (3%). Тем не менее относительно низкий процент конкордантности у монозиготных близнецов может свидетельствовать о вкладе в развитие РС пока не установленных внешних воздействий.

Обнаружение влияния микробиома на функционирование иммунной и нервной систем, а также выделение кишечно-мозговой оси повысило интерес к микробиоте кишечника как к этиопатогенетическому фактору РС [89]. При изучении видового состава микробиома у больных РС в стадии обострения обнаружены отличия от больных в стадии ремиссии или группы здоровых. Так, было показано, что при обострении РС кишечная микробиота менее обогащена актинобактериями родов *Adlercreutzia* и *Collinsella*. Обогащение бактероидами родов *Pedobacter* и *Flavobacterium* было больше у больных РС, тогда как бактероидами рода *Parabacteroides*, напротив, меньше. Содержание фирмикутных бактерий родов *Blautia* и *Dorea* было выше у больных РС, в то время как содержание других фирмикутов *(Erysipelotrichaceae, Lachnospiraceae, Veillonellaceae)* было ниже. Содержание протеобактерий *Pseudomonas* и *Mycoplana* было выше у больных РС, а содержание *Haemophilus* — в группе здоровых [90].

Несколько иные данные были получены в исследовании M. Sachiko и соавт. [91], в котором было обнаружено, что актинобактерии более распространены в образцах, полученных от больных РС, в то время как бактероиды и фирмикуты — в группе здоровых. В работе E. Cekanaviciute и соавт. [92] было установлено увеличение содержания *Acinetobacter calcoaceticus* и *Akkermansia* и снижение *Parabacteroides* у больных РС. Дальнейшие эксперименты показали, что внесение *A. calcoaceticus* в культуру мононуклеарных клеток периферической крови снижает процент содержания $CD25^+FoxP3^+$ Treg-клеток, но увеличивает процент содержания Th1-клеток. Также было показано, что колонизация стерильных мышей микробиотой от больных РС вызывает более агрессивное течение ЭАЭ, что могло быть связано с отсутствием в брыжеечных лимфатических узлах у таких мышей ИЛ-10-продуцирующих Т-клеток. Близкие к этим результаты были получены этими же исследователями и в другой работе K. Berer и соавт. [93].

В целом влияние кишечной микробиоты на течение РС не вызывает сомнений. Однако данных о различии между составом микробиома здоровых и пациентов с РС пока недостаточно, так как в отношении многих видов бактерий получены противоречивые результаты [89]. Это может быть обусловлено разными факторами (пол, возраст, особенности питания и др.), среди которых особое значение может иметь проводимая патогенетическая терапия иммуномодулирующими препаратами, влияние которых на кишечную микробиоту только начинает изучаться [94, 95].

Таким образом, несмотря на то что особенности состава и функционирования кишечной микробиоты при РС еще мало изучены, полученные в настоящее время данные позволяют предположить важное значение кишечно-мозговой оси в иммунорегуляции при РС. Возможно, дальнейшие исследования позволят более точно определить роль изменений кишечной микробиоты в развитии и течении РС, а также методы воздействия на микробиом с целью терапии иммуноопосредованных заболеваний ЦНС.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Stys PK, Zampani GW, van Minnen J, Geurts JJ. G. Will the real multiple sclerosis please stand up? *Nat Rev Neurosci.* 2012;13:7:507-514.
2. Мельников М.В., Пащенков М.В., Бойко А.Н. Психонейроиммунология и рассеянный склероз. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2015;115:2-2:8-15. [Melnikov MV, Paschenkov MV, Boyko AN Psychoneuroimmunology and multiple sclerosis. *Journal of Neurology and Psychiatry im. S.S. Korsakov.* 2015;115:2-2:8-15. (In Russ.)].
3. Ramagopalan SV, Dobson R, Meier UC, Giovannoni G. Multiple sclerosis: risk factors, prodromes, and potential causal pathways. *Lancet Neurol.* 2010;9:727-739.

4. Huynh JL, Casaccia P. Epigenetic mechanisms in multiple sclerosis: implications for pathogenesis and treatment. *Lancet Neurol.* 2013;12:195-206.
5. Fernandes O, Alvarez-Cermeno JC, Arnal-Garcia C, Arroyo-Gonzalez R, Brieva L, Callas-Hernandes MC, et al. Revision de las novedades presentadas en el XXIX Congreso del Comite Europeo para el Tratamiento e Investigacion en Esclerosis Multiple (ECTRIMS) (I). *Rev Neurol.* 2014;59:269-280.
6. Arruti M, Castillo-Trivino T, Egues N, Olascoaga J. Tabaco y sclerosis multiple. *Rev Neurol.* 2015;60:169-178.
7. Ascherio A, Munger KL, Simon KC. Vitamin D and multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2010;9:599-612.
8. Fragoso YD. Modifiable environmental factors in multiple sclerosis. *Arq Neuropsiquiatr.* 2014;72:889-894.
9. Hedstrom AK, Hillert J, Olsson T, Alfredsson L. Alcohol as a modifiable lifestyle factor affecting multiple sclerosis risk. *JAMA Neurol.* 2014;71:300-305.
10. Blasco-Quilez MR, Sanchez-Lopez AJ, Bermejo-Velasco PE, Carcia-Merino A. Esclerosis multiple. Factores etiolologicos, modelos experimentales, mecanismos patogenicos e inmunopatologia. *Medicin*. 2011;10:5069-5078.
11. Gryan JF, Dinan TJ. Mind-altering microorganisms: the impact o the gut microbiota on brain and behavior. *Nature Rev Neuroscience.* 2012. https://doi.org/10.1038/nrn3346
12. Lozupone CA. Stombaugh JI, Gordon JI, Jansson JK, Knight R. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature.* 2012;489:220-230.
13. Weinstock GM. Genomic approaches to studing the human microbiota. *Nature.* 2012;489:250-256.
14. Goodrich JK, Davenport ER, Clark AG, Ley RE.The Relationship Between the Human Genome and Microbiome Comes into View. *Annu Rev Genet.* 2017. https://doi.org/10.1146/annurev-genet-110711-155532
15. Ботина С.Г., Коробан Н.В., Климина К.М., Глазова А.А., Зинченко В.В., Даниленко В.Н. Генетическое разнообразие бактерий рода *Lactobacillus* из гастроинтестинальной микробиомы людей. *Генетика*. 2010;46(12):1589-1597. [Botina SG, Koroban NV, Klimina KM, Glazova AA, Zinchenko VV, Danilenko VN. Genetic diversity of bacteria of the genus *Lactobacillus* from gastrointestinal microbioma of humans. *Genetics.* 2010;46(12):1589-1597. (In Russ.)].
16. Elson CO, Alexander KL. Host-microbiota interactions in the intesons in intestine. *Dig Dis.* 2015;33(2):131-136.
17. Falana K, Knight R, Martin CR, Goldszmid R, Greathouse KL, Gere J, Young H, Kuo WP. Short Course in the Microbiome. *J Circ Biomark*. 2015;4:8. eCollection 2015 Jan-Dec. https://doi.org/10.5772/61257
18. Dave M, Higgins PD, Middha S, Rioux KP. The human gut microbiome: current knowledge, challenges, and future directions. *Transl Res J Lab Clin Med.* 2012;160:246-257.
19. Foster JA. Gut feelings: bacteria the brain. *Cerebrum*. 2013;9. PMCID: PMC3788166.
20. Heitz RD, Wang S, Anuar F.Qian Y, Bjorkholm B, Samuelsson A, Hibberd ML, Forssberg H, Pettersson S. Normal gut microbiomamodulates brain development and behavior. *Proc Nati Acad Sci USA.* 2011;108(7):3047-3052.
21. Бондаренко В.М., Рябиченко Е.В. Кишечно-мозговая ось. Нейрогенные и иммуновоспалительные механизмы патологии мозга и кишечника. *Микробиол.* 2013;2:112-120. [Bondarenko VM, Ryabichenko EV. The intestinal-cerebral axis. Neurogenic and immunoinflammatory mechanisms of the pathology of the brain and intestine. *Microbiol.* 2013;2:112-120. (In Russ.)].
22. Foster JA, Lyte M, Meyer E, Cryan JF. Gut Microbiota and Brain Function: An Evolving Field in Neuroscience. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2016;19(5):114. Published online 2015 Oct 4. https://doi.org/10.1093/ijnp/pyv114
23. Jiang H, Ling Z, Zhang Y, Mao H, Ma Z, Yin Y, Wang W, Tang W, Tan Z, Shi J, et al. Altered fecal microbiota composition in patients with major depressive disorder. *Brain Behav Immun*. 2015;48:186-194.
24. Dinan TG, Cryan JF. Melancholic microbes: a link between gut microbiota and depression? *Neurogastroenterol Motil.* 2013;25:713-719.
25. Manderino L, Carroll I, Azcarate-Peril MA, Rochette A, Heinberg L, Peat C, Steffen K, Mitchell J, Gunstad J. Preliminary Evidence for an Association Between the Composition of the Gut Microbiome and Cognitive Function in Neurologically Healthy Older Adults. *J Int Neuropsychol Soc.* 2017;23(8):700-705. Epub 2017 Jun 23. https://doi.org/10.1017/S1355617717000492
26. Carlson AL, Xia K, Azcarate-Peril MA, Goldman BD, Ahn M, Styner MA, Thompson AL, Geng X, Gilmore JH, Knickmeyer RC. Infant Gut Microbiome Associated With Cognitive Development. *Biol Psychiatry.* 2017;0006-3223(17)31720-1. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.06.021
27. Gareau MG. Cognitive Function and the Microbiome. *Int Rev Neurobiol.* 2016;131:227-246. Epub 2016 Sep 9. https://doi.org/10.1016/bs.irn.2016.08.001
28. Bercik P, Denou E, Collins J, Jackson W, Lu J, Jury J, Deng Y, Blennerhassett P, Macri J, McCoy KD, Verdu EF, Collins SM. The intestinal microbiota affect central levels of brain-derived neurotropic factor and behavior in mice. *Gastroenterology.* 2011;141(2):599-609, 609.e1-3. Epub 2011 Apr 30. https://doi.org/ 10.1053/j.gastro.2011.04.052
29. Krisztian Bene, Zsofia Varga, Viktor O. Petrov, Nadiya Boyko, and Eva Rajnavolgyi. Gut Microbiota Species Can Provoke both Inflammatory and Tolerogenic Immune Responses in Human Dendritic Cells Mediated by Retinoic Acid Receptor Alpha Ligation. *Front Immunol.* 2017;8:427. Published online 2017 Apr 18. https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00427
30. Steimle A, Frick J-S. Molecular Mechanisms of Induction of Tolerant and Tolerogenic Intestinal Dendritic Cells in Mice. *J Immunol Res.* 2016;1958650. Published online 2016 Feb 11. https://doi.org/10.1155/2016/1958650
31. Sun CM, Hall JA, Blank RB, Bouladoux N, Oukka M, Mora JR, Belkaid Y. Small intestine lamina propria dendritic cells promote de novo generation of Foxp3 T reg cells via retinoic acid. *J Exp Med.* 2007;204(8):1775-1785. Epub 2007 Jul 9.
32. Atarashi K, Tanoue T, Shima T, Imaoka A, Kuwahara T, Momose Y, Cheng G, Yamasaki S, Saito T, Ohba Y, Taniguchi T, Takeda K, Hori S, Ivanov II, Umesaki Y, Itoh K, Honda K. Induction of colonic regulatory T cells by indigenous Clostridium species. *Science.* 2011;331(6015):337-341. Epub 2010 Dec 23. https://doi.org/10.1126/science.1198469
33. Geuking MB, Cahenzli J, Lawson MA, Ng DC, Slack E, Hapfelmeier S, McCoy KD, Macpherson AJ. Intestinal bacterial colonization induces mutualistic regulatory T cell responses. *Immunity.* 2011;34(5):794-806. Epub 2011 May 19. https://doi.org/10.1016/j.immuni.2011.03.021
34. Di Giacinto C, Marinaro M, Sanchez M, Strober W, Boirivant M. Probiotics ameliorate recurrent Th1-mediated murine colitis by inducing IL-10 and IL-10-dependent TGF-beta-bearing regulatory cells. *J Immunol.* 2005;174(6):3237-3246.
35. Ivanov II, Frutos Rde L, Manel N, Yoshinaga K, Rifkin DB, Sartor RB, Finlay BB, Littman DR.Specific microbiota direct the differentiation of IL-17-producing T-helper cells in the mucosa of the small intestine. *Cell Host Microbe.* 2008;4(4):337-349. https://doi.org/10.1016/j.chom.2008.09.009
36. Mazmanian SK, Liu CH, Tzianabos AO, Kasper DL. An immunomodulatory molecule of symbiotic bacteria directs maturation of the host immune system. *Cell.* 2005;122(1):107-118.
37. Bettelli E, Oukka M, Kuchroo VK. T(H)-17 cells in the circle of immunity and autoimmunity. *Nat Immunol.* 2007;8(4):345-350.
38. Kim M, Kim CH. Regulation of humoral immunity by gut microbial products. *Gut Microbes.* 2017;8(4):392-399. Epub 2017 Feb 28. https://doi.org/10.1080/19490976.2017.1299311
39. Yasmine Belkaid and Timothy Hand. Role of the Microbiota in Immunity and inflammation *Cell.* 2014;157(1):121-141. https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.03.011
40. Zhong D, Wu C, Zeng X, Wang Q. The role of gut microbiota in the pathogenesis of rheumatic diseases. *Clin Rheumatol.* 2017. https://doi.org/10.1007/s10067-017-3821-4
41. Oleskin AV, Shenderov BA, Rogovsky VS. Role of Neurochemicals in the Interaction between the Microbiota and the Immune and the Nervous System of the Host Organism. *Probiotics Antimicrob Proteins.* 2017:1-20. https://doi.org/10.1007/s12602-017-9262-1
42. Boyko A, Melnikov M, Ghetishev R, Pashenkov M. The role of biogenic amines in regulation of interaction between immune and nervous systems in multiple sclerosis. *Neuroimmunomodulation.* 2016;23(4):217-223. https://doi.org/10.1159/000449167
43. Melnikov MV, Belousova OO, Murugin VV, Pashenkov MV, Boyko AN. The role of dopamine in modulation of Th-17 immune response in multiple sclerosis. *Journal of Neuroimmunology.* 2016;292:97-101.
44. Gershon MD, Tack J. The serotonin signaling system: from basic understanding to drug development for functional GI disorders. *Gastroenterology.* 207;132:397-414.
45. Mawe GM, Hoffman JM. Serotonin signalling in the gut — functions, dysfunctions and therapeutic targets. Nat Rev *Gastroenterol Hepatol.* 2013;10:473-486.

46. Reigstad CS, Salmonson CE, Rainey JF 3rd, Szurszewski JH, Linden DR, Sonnenburg JL, Farrugia G, Kashyap PC. Gut microbes promote colonic serotonin production through an effect of short-chain fatty acids on enterochromaffin cells. *FASEB J.* 2015;29(4):1395-1403. https://doi.org/10.1096/fj.14-259598

47. Asano Y, Hiramoto T, Nishino R, Aiba Y, Kimura T, Yoshihara K, Koga Y, Sudo N. Critical role of gut microbiota inthe production of biologically active, free catecholamine in the gut lumen of mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2012;303(11):1288-1295. Epub 2012 Oct 11. https://doi.org/10.1152/ajpgi.00341.2012

48. Mittal R, Debs LH, Patel AP, Nguyen D, Patel K, O'Connor G, Grati M, Mittal J, Yan D, Eshraghi AA, Deo SK, Daunert S, Liu XZ. Neurotransmitters: The Critical Modulators Regulating Gut-Brain Axis. *J Cell Physiol.* 2017;232(9):2359-2372. Epub 2017 Apr 10. https://doi.org/10.1002/jcp.25518

49. Patterson E, Cryan JF, Fitzgerald GF, Ross RP, Dinan TG, Stanton C. Gut microbiota, the pharmabiotics they produce and host health. *Proc Nutr Soc.* 2014;73(4):477-489. Epub 2014 Sep 8. https://doi.org/10.1017/S0029665114001426

50. Dinan TG, Stanton C, Cryan JF. Psychobiotics: a novel class of psychotropic. *Biol Psychiatry.* 2013;74:720-726.

51. Yano JM, Yu K, Donaldson GP, Shastri GG, Ann P, Ma L, Nagler CR, Ismagilov RF, Mazmanian SK, Hsiao EY. Indigenous Bacteria from the Gut Microbiota Regulate Host Serotonin Biosynthesis. *Cell.* 2015;161(2):264-276. https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.02.047

52. Олескин А.В., Роговский В.С. Роль биогенных аминов во взаимодействии микробиоты, нервной и иммунной систем организма-хозяина. *Вестник восстановительной медицины.* 2017;1:41-51. [Oleskin AV, Rogovsky VS. The role of biogenic amines in the interaction of the microbiota, nervous and immune systems of the host organism. *Bulletin of Restorative Medicine.* 2017;1:41-51. (In Russ.)].

53. Rook GAW, Raison CL, Lowry CA. Can we vaccinate against depression? *Drug discovery today.* 2012;17:9:451-458.

54. Martins FS, Nardi RM, Arantes RM, Rosa CA, Neves MJ, Nicoli JR. Screening of yeasts as probiotic based on capacities to colonize the gastrointestinal tract and to protect against enteropathogen challenge in mice. *The Journal of general and applied microbiology.* 2005;51:2:83-92.

55. O'Mahony SM, Clarke G, Borre YE, Dinan TG, Cryan JF. Serotonin, tryptophan metabolism and the brain-gut-microbiome axis. *Behav Brain Res.* 2015;277:32-48.

56. Savignac HM, Couch Y, Stratford M, et al. Prebiotic administration normalizes lipopolysaccharide (LPS) induced anxiety and cortical 5-HT2A receptor and IL1-β levels in male mice. *Brain Behav Immun.* 2016;52:120-131. https://doi.org/10.1016/j.bbi.2015.10.007

57. Clarke G, Grenham S, Scully P, Fitzgerald P, Moloney RD, Shanahan F, Dinan TG, Cryan JF. The microbiome-gut-brain axis during early life regulates the hippocampal serotonergic system in a sex-dependent manner. *Mol Psychiatry.* 2012;18(10):666-673. https://doi.org/10.1038/mp.2012.77

58. Jenkins TA, Nguyen JC, Polglaze KE, Bertrand PP. Influence of Tryptophan and Serotonin on Mood and Cognition with a Possible Role of the Gut-Brain Axis. *Nutrients.* 2016;8(1):56. https://doi.org/10.3390/nu8010056

59. Foster JA, Rinaman L, Cryan JF. Stress & the gut-brain axis: Regulation by the microbiome. *Neurobiology of Stress.* 2017.

60. Ho P, Ross DA. More than a gut feeling: the implications of the gut microbiota in psychiatry. *Biological psychiatry.* 2017;81:5:35.

61. Youdim MBH, Bakhle YS. Monoamine oxidase: isoforms and inhibitors in Parkinson's disease and depressive illness. *British journal of pharmacology.* 2006;147:1.

62. Bellono NW, Bayrer JR, Leitch DB, Castro J, Zhang C, O'Donnell TA, Brierley SM, Ingraham HA, Julius D. Enterochromaffin cells are gut chemosensors that couple to sensory neural pathways. *Cell.* 2017;170:1:185-198. e16.

63. Shen Q, Shang N, Li P. In vitro and in vivo antioxidant activity of Bifidobacterium animalis 01 isolated from centenarians. *Current microbiology.* 2011;62:4:1097-1103.

64. Кирпиченко А.А., Ким И.Ю. Психобиотики: способна ли микробиота кишечника оказывать влияние на психическое здоровье хозяина? *Вестник Витебского государственного медицинского университета.* 2017;16:2. [Kirpichenko AA, Kim IYu. Psychobiotics: is the intestinal microbiota capable of influencing the mental health of the host? *Bulletin of Vitebsk State Medical* University. 2017;16:2. (In Russ.)].

65. Олескин А.В., Эль-Регистан Г.И., Шендеров Б.А. Межмикробные химические взаимодействия и диалог микробиота-хозяин: роль нейромедиаторов. *Микробиология.* 2016;85(1):1-24. [Oleskin AV, El-Registan GI, Shenderov BA. Inter-microbial chemical interactions and microbiota-host dialogue: the role of neurotransmitters. *Microbiology.* 2016;85(1):1-24. (In Russ.)].

66. Lyte M. Microbial endocrinology in the pathogenesis of infectious disease. Microbiol *Spectrum.* 2016;4(2):VMBF-0021-2015. https://doi.org/10.1128/microbiolspec.VMBF-0021-2015

67. Цавкелова Е.А., Ботвинко И.Б., Кудрин В.С., Олескин А.В. *Детекция нейромедиаторных аминов у микроорганизмов методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.* Доклад Росс акад. наук. 2000;372:840-842. [Tsavkelova EA, Botvinko IB, Kudrin VS, Oleskin AB. *Detection of neurotransmitter amines in microorganisms by high-performance liquid chromatography.* Docle Ross Acad Sciences. 2000;372:840-842. (In Russ.)].

68. Олескин А.В., Жиленкова О.Г., Шендеров Б.А., Амерханова А.М., Кудрин В.С., Клодт П.М. Заквасочные культуры лактобацилл — продуценты нейромедиаторов: биогенных аминов и аминокислот. *Молочная промышленность.* 2014;9:42-43. [Oleskin AV, Zhilenkova OG, Shenderov BA, Amerkhanova AM, Kudrin VS, Klodt PM. Starter cultures of lactobacilli are producers of neurotransmitters: biogenic amines and amino acids. *Dairy industry.* 2014;9:42-43. (In Russ.)].

69. Clark MB Hughes DT, Zhu C, Boedeker EC, & Sperandio V. The QseC sensor kinase: A bacterial adrenergic receptor. *Proc Natl Acad Sci USA.* 206;103:10420-10425.

70. Freestone PP, Haigh RD, Lyte M. Blockade of catecholamine-induced growth by adrenergic and dopaminergic receptor agonists in Escherichia coli O157:H7, Salmonella enteric, and Yersinia enterocolitica. *BMC Microbiol.* 2007;7:8.

71. Анучин А.М., Чувелев Д.И., Кировская Т.А., Олескин А.В. Действие нейромедиаторных моноаминов на ростовые характеристики *Escherichia* coli K-12. *Микробиология.* 2008;77:674-680. [Anuchin AM, Chuvelev DI, Kirovskaya TA, Oleskin AV The effect of neurotransmitter monoamines on the growth characteristics of *Escherichia coli* K-12. *Microbiology.* 2008;77:674-680. (In Russ.)].

72. Shishov VA, Kirovskaya TA, Kudrin VS, & Oleskin AV. Amine neuromediators, their precursors, and oxidation products in the culture of Escherichia coli K-12. *Appl Biochem Mikrobiol.* 2009;45:494-497.

73. Burton CL, Chhabra SR, Swift S, Baldwin TJ, Withers H, Hill SJ, & Williams P. The growth response of Escherichia coli to neurotransmitters and related catecholamine drugs requires a functional enterobactin biosynthesis and uptake system. *Infect Immunol.* 2002;70:5913-5923.

74. Moreira CG, Russell R, Mishra AA, Narayanan S, Ritchie JM, Waldor MK, Curtis MM, Winter SE, Weinshenker D, Sperandio V Bacterial adrenergic sensors regulate virulence of enteric pathogens in the gut. *MBio.* 2016;7:3:00826-16.

75. Rogovskii VS. The linkage between inflammation and immune tolerance: interfering with inflammation in cancer. *Current cancer drug targets.* 2017;17:4:325-332.

76. Nouri M, Bredberg A, Weström B, Lavasani S. Intestinal barrier dysfunction develops at the onset of experimental autoimmune encephalomyelitis, and can be induced by adoptive transfer of auto-reactive T cells. *PLoS One.* 2014;9(9):106335. eCollection 2014. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0106335

77. Stanisavljević S, Lukić J, Momčilović M, Miljković M, Jevtić B, Kojić M, Golić N, Mostarica Stojković M, Miljković D. Gut-associated lymphoid tissue, gut microbes and susceptibility to experimental autoimmune encephalomyelitis. *Benef Microbes.* 2016;7(3):363-373. Epub 2016 Feb 3. https://doi.org/10.3920/BM2015.0159

78. Stanisavljević S, Lukić J, Soković S, Mihajlovic S, Mostarica Stojković M, Miljković D, Golić N. Correlation of Gut Microbiota Composition with Resistance to Experimental Autoimmune Encephalomyelitis in Rats. *Front Microbiol.* 2016;7:2005. eCollection 2016. https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.02005

79. Lee YK, Menezes JS, Umesaki Y, Mazmanian SK. Proinflammatory T-cell responses to gut microbiota promote experimental autoimmune encephalomyelitis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011;108(suppl 1):4615-4622. Epub 2010 Jul 26. https://doi.org/10.1073/pnas.1000082107

80. Абдурасулова И.Н., Тарасова Е., Мацулевич А.В., Елисеев А.В., Ермоленко Е.И., Суворов А.Н., Клименко В.М. Изменение качественного и количественного состава кишечной микробиоты у крыс в течение экспериментального аллергического энцефаломиелита. *Российский физиологический журнал.* 2015;11:1235-1249. [Abdurasulova IN Tarasova E., Matsulevich AV, Eliseev AV, Ermolenko EI, Suvorov AN, Klimenko V.M. Change in qualitative and quantitative composition of intestinal microbiota in rats during experimental allergic encephalomyelitis. *Russian Physiological Journal.* 2015;11:1235-1249. (In Russ.)].

81. Ezendam J, de Klerk A, Gremmer ER. van Loveren H. Effects of *Bifidobacterium* animals administered during lactation on allergic and autoimmune responses in rodents. *Clin Exp Immunol*. 2008;154:3:1714-1723.

82. Kwon HK, Kim GC, Kim Y, Hwang W, Jash A, Sahoo A, Kim JE, Nam JH, Im SH. Amelioration of experimental autoimmune encephalomyelitis by probiotic mixture is mediated by a shift in T helper cell immune response. *Clin Immunol.* 2013;146:3:217-227.

83. Baken KA, Ezendam J, Gremmer ER, de Klerk A, Pennings JL, Matthee B, Peijnenburg AA, van Loveren H. Evaluation of immunomodulation by *Lactobacillus casei Shirota*: immune function, autoimmunity and gene expression. *Int J Food Microbiol.* 2006;112:1:8-18.

84. Maassen CB, Claassen E. Strain-dependent effects of probiotic lactobacilli on EAE autoimmunity. *Vaccine.* 2008;26:17:2056-2057.

85. Ochoa-Repáraz J, Mielcarz DW, Ditrio LE, Burroughs AR, Foureau DM, Haque-Begum S, Kasper LH. Role of Gut Commensal Microflora in the Development of Experimental Autoimmune Encephalomyelitis. *J Immunol.* 2009;83(10):6041-6050. https://doi.org/10.4049/jimmunol.0900747

86. Ochoa-Reparaz J, Mielcarz DW, Haque-Begum S, Kasper LH. Induction of a regulatory B cell population in experimental allergic encephalomyelitis by alteration of the gut commensal microflora. *Gut Microbes.* 2010;1(2):103-108. Epub 2010 Feb 15.

87. Colpitts SL, Kasper EJ, Keever A, Liljenberg C, Kirby T, Magori K, Kasper LH, Ochoa-Repáraz J. A bidirectional association between the gut microbiota and CNS disease in a biphasic murine model of multiple sclerosis. *Gut Microbes.* 2017:1-13. https://doi.org/10.1080/19490976.2017.1353843

88. Willer CJ, Dyment DA, Risch NJ, Sadovnick AD, Ebers GC; Canadian Collaborative Study Group. Twin concordance and sibling recurrence rates in multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003;100(22):12877-12882. Epub 2003 Oct 20.

89. Fleck AK, Schuppan D, Wiendl H, Klotz L. Gut-CNS-Axis as Possibility to Modulate Inflammatory Disease Activity-Implications for Multiple Sclerosis. *Int J Mol Sci.* 2017;18(7):1526. https://doi.org/10.3390/ijms18071526

90. Jun Chen, Nicholas Chia, Krishna R. Kalari, Janet Z. Yao, Martina Novotna, M. Mateo Paz Soldan, David H. Luckey, Eric V. Marietta, Patricio R. Jeraldo, Xianfeng Chen, Brian G. Weinshenker, Moses Rodriguez, Orhun H. Kantarci, Heidi Nelson, Joseph A. Murray and Ashutosh K. Mangalam. Multiple sclerosis patients have a distinct gut microbiota compared to healthy controls. *Sci Rep*. 2016;6:28484. Published online 2016 Jun 27. https://doi.org/10.1038/srep28484

91. Sachiko M, Sangwan K, Wataru S, Kenshiro O, Masakazu N, Takako M, Norio Ch, Atsuko T, Wakiro S, Seok-Won K, Hidetoshi M, Masahira H, Takashi Y. Dysbiosis in the Gut Microbiota of Patients with Multiple Sclerosis, with a Striking Depletion of Species Belonging to Clostridia XIVa and IV Clusters. *PLoS One.* 2015;10(9):0137429. Published online 2015 Sep 14. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0137429

92. Cekanaviciute E, Yoo BB, Runia TF, Debelius JW, Singh S, Nelson CA, Kanner R, Bencosme Y, Lee YK, Hauser SL, Crabtree-Hartman E, Katz Sand I, Gacias M, Zhu Y, Casaccia P, Cree BAC, Knight R, Mazmanian SK, Baranzini SE. Gut bacteria from multiple sclerosis patients modulate human T cells and exacerbate symptoms in mouse models. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2017;201711235. https://doi.org/10.1073/pnas.1711235114

93. Berer K, Gerdes LA, Cekanaviciute E, Jia X, Xiao L, Xia Z, Liu C, Klotz L, Stauffer U, Baranzini SE, Kümpfel T, Hohlfeld R, Krishnamoorthy G, Wekerle H. Gut microbiota from multiple sclerosis patients enables spontaneous autoimmune encephalomyelitis in mice. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2017;201711233. https://doi.org/10.1073/pnas.1711233114

94. Cantarel BL, Waubant E, Chehoud C, Kuczynski J, DeSantis TZ, Warrington J, Venkatesan A, Fraser CM, Mowry EM.Gut microbiota in multiple sclerosis: possible influence of immunomodulators. *J Investig Med.* 2015;63(5):729-734. https://doi.org/10.1097/JIM.0000000000000192

95. Rumah KR, Vartanian TK, Fischetti VA.Oral Multiple Sclerosis Drugs Inhibit the In vitro Growth of Epsilon Toxin Producing Gut Bacterium, Clostridium perfringens. *Front Cell Infect Microbiol.* 2017;7:11. eCollection 2017. https://doi.org/10.3389/fcimb.2017.00011