

О ВОЗМОЖНОСТИ ПРАКТИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЙ МИКРОФЛОРЫ КИШЕЧНИКА ПРИ ПРОФИЛАКТИКЕ, ДИАГНОСТИКЕ, ОЦЕНКЕ И МОДИФИЦИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА У ЛИЦ ИЗ ГРУПП РИСКА

К.К. Жуковская

Международный совет по охране окружающей среды – RISE, Франция, г. Страсбург

Исследование микрофлоры кишечника имеет определенный потенциал практического применения при профилактике и диагностике рассеянного склероза, а также при выборе особенностей лечения данного заболевания. Четыре самые перспективные области включают в себя биомаркеры, персонализацию лечения, разработку новых лекарств, а также профилактику заболевания или смягчение симптомов.

У пациентов с рассеянным склерозом были отмечены изменения микрофлоры кишечника, и анализ ее структуры может помочь определить группы населения с более высоким риском развития заболевания, а также может быть полезным при наблюдении за прогрессированием болезни. Изменения рациона питания, направленные на улучшение состояния кишечника, могут быть использованы в качестве дополнения к традиционному подходу к лечению склероза. Такие изменения могут иметь следствием уменьшение воспаления, потенциальное смягчение симптомов и замедление прогрессирования заболевания. Различия в структуре микрофлоры кишечника у пациентов могут быть основанием для ведения персонализированной терапии, более эффективной, чем стандартная. Воздействие на микрофлору кишечника может стать новым направлением в разработке лекарств от рассеянного склероза. Помимо этого, перспективным является исследование бактерий или их метаболитов как возможных лечебных средств, направленных на модуляцию иммунной системы и уменьшение воспаления.

Подобные исследования могут быть полезны для определения стратегий, целью которых является предотвращение развития рассеянного склероза у лиц из групп риска. В целом практическое применение исследований микрофлоры кишечника в проблематике рассеянного склероза пока еще мало изучено, требуются дополнительные исследования для полного понимания механизмов, лежащих в основе связи между микрофлорой кишечника и рассеянным склерозом, а также для определения наиболее эффективных изменений рациона питания для улучшения состояния кишечника пациентов с данным заболеванием.

Ключевые слова: рассеянный склероз, микрофлора кишечника, профилактика, диагностика, персонализация лечения, биомаркеры, риск развития заболевания, рацион питания.

Исследования микрофлоры кишечника в рамках изучения рассеянного склероза (РС) со временем приобрели определенную практическую направленность и применимость в части профилактики, диагностики заболевания, оценки и модификации применяемого лечения. Рассеянный склероз – это демиелинизирующее и нейродегенеративное аутоиммунное заболевание центральной нервной системы (ЦНС). Средний возраст диагностирования РС – 30 лет, и это самое распространенное воспалительное неврологическое заболевание, диагностируемое у молодых людей [1]. Поскольку данное заболевание развивается в

молодом возрасте, а затем оказывает негативное влияние на пациента в течение всей жизни, чрезвычайно важно не только подобрать подходящее лечение, но и оценить его эффективность.

В последние годы возрастает интерес к изучению роли кишечной микрофлоры в развитии рассеянного склероза. Количество исследований в данной области увеличивается.

Вопросы взаимосвязи между кишечной микрофлорой и рассеянным склерозом пока остаются малоизученными, но уже можно отметить несколько вариантов практического применения результатов

исследований в данной сфере для оценки и модификации лечения заболевания.

Во-первых, анализ кишечной микрофлоры мог бы быть полезен в качестве инструмента для диагностики РС. У пациентов с РС наблюдались изменения микрофлоры, и анализ ее структуры может помочь определить группы населения с повышенным риском развития заболевания или осуществлять мониторинг прогрессирования заболевания.

В 2022 г. Международный консорциум по генетике РС опубликовал статью в журнале *Cell* с результатами масштабного многоцентрового изучения пациентов с РС в сравнении со здоровыми членами их семей [2]. В исследовании было обнаружено, что кишечная микрофлора пациентов с РС отличалась меньшим разнообразием, чем у здоровых людей, и что с активностью заболевания и инвалидностью были связаны определенные виды бактерий. Исследователи предположили, что изменения в кишечной микрофлоре могут вносить определенный вклад в возникновение и прогрессирование РС, способствуя развитию воспаления и изменяя баланс иммунных клеток.

Во-вторых, изменения рациона питания, направленные на улучшение состояния кишечника, могут применяться в качестве дополнения к традиционной терапии РС, поскольку известно, что кишечная микрофлора изменяется под воздействием лекарственных препаратов [3, 4]. Например, диета, богатая волокном, пребиотиками и пробиотиками, может помочь восстановлению баланса полезных кишечных бактерий и уменьшить воспаление, что потенциально может облегчить симптомы РС и замедлить прогрессирование заболевания.

Обзор, опубликованный в 2023 г. A. Kurowska et al. в журнале *Nutrients*, показал, что нарушение функционального равновесия, а также состава кишечной микрофлоры является важным компонентом в патогенезе неврологических заболеваний [5]. Изменения питания, например, применение средиземноморской или кетогенной диеты, потребление орехов, овощей, бобовых, витаминов, противовоспалительных препаратов, таких как омега-3 и многих других, были связаны с улучшениями при ряде заболеваний, в особенности при РС. Значительные улучшения после применения таких диет были отмечены в исследованиях с применением Модифицированной шкалы оценки влияния утомляемости (MFIS). Были зарегистрированы улучшения физических и умственных компонентов у пациентов с РС по шкале оценки состояния MSQoL-54. При применении биомаркеров отмечено, что уровни противовоспалительного цитокина интерлейкина-4 (IL-4) выросли, в то время как уровни легкой цепи нейрофиламента sNfL снизились, что говорит о потенциальном нейропротекторном эффекте [6].

В 2022 г. Z. Jiang et al. опубликовали статью в журнале *Aging and Disease*, в которой подробно описывается физиологическая основа кетогенной

диеты, а также ее роль в регуляции нейровоспаления, а следовательно, и защитная роль в нормальном старении головного мозга и при нейродегенеративных заболеваниях [7]. В статье упоминаются такие заболевания, как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, боковой амиотрофический склероз и болезнь Гентингтона; следовательно, результаты исследования вполне оправданно могут быть распространены и на рассеянный склероз.

В другом исследовании, опубликованном в журнале *Frontiers in Neuroscience* в 2022 г., описывается возможное положительное влияние пробиотиков на уровни С-реактивного белка и гамма-интерферона в сыворотке, которые связаны с системным воспалением [8].

Все эти исследования дают возможность предположить, что кишечная микрофлора может играть важную роль в возникновении и прогрессировании РС, и что изменения рациона питания, направленные на улучшение состояния кишечника, могут стать способом управления рисками развития заболевания. Однако необходимы дальнейшие исследования для лучшего понимания механизма, лежащего в основе взаимодействия между кишечной микрофлорой и рассеянным склерозом, а также для определения наиболее эффективного изменения рациона питания с целью улучшения состояния кишечника, а в идеале – и общего состояния пациента с РС. Персонализированные изменения рациона питания могут стать неинвазивной и эффективной стратегией борьбы с неврологическими заболеваниями [9].

В-третьих, применение пробиотиков или трансплантация фекальной микрофлоры заслуживают внимания как потенциальный способ лечения РС. Трансплантация фекальной микрофлоры подразумевает перенос фекального материала от здорового донора в кишечник реципиента. Целью данной процедуры является восстановление здоровой микрофлоры кишечника. И хотя данная процедура не является одобренным способом лечения РС, она показала перспективные результаты в небольших исследованиях и может оказаться полезной в будущем.

В 2022 г. J. Correale et al. опубликовали обзор нескольких исследований, изучавших изменения микрофлоры при рассеянном склерозе при разном течении заболевания, включая клинически изолированный синдром, возвратно-ремиттирующее заболевание, первично- и вторично-прогрессирующий РС, с учетом применяемых методов лечения и сравнения с контролем. Авторам удалось обнаружить несколько возможных стратегий лечения, направленных на изменение микрофлоры кишечника: пробиотики, трансплантация фекальной микрофлоры, изменения диеты, а также пополнение бактериальных метаболитов, например, посредством использования жирных кислот с короткими цепями [10].

Результаты исследования K.F. Al et al., опубликованные в 2022 г., показали, что трансплантация

фекальной микрофлоры является вполне безопасной процедурой и хорошо переносится пациентами с возвратно-ремиттирующим РС. Потенциально данная процедура может усилить микрофлору, способную защищать от РС. Помимо этого, есть некоторые доказательства, что трансплантация фекальной микрофлоры может уменьшить проницаемость тонкой кишки, которая часто является повышенной у пациентов с РС [11]. Тем не менее авторы признавали, что для доказательства того, что данная процедура подходит для лечения РС, необходимы дальнейшие исследования на более крупных выборках и с более длительным периодом наблюдения [12].

Аналогично в обзоре, опубликованном J.-A.T. Matheson et al. в 2023 г. в *International Journal of Molecular Sciences*, целью авторов было обобщить данные экспериментов с участием как людей, так и животных, по применению трансплантации фекальной микрофлоры у пациентов с нейродегенеративными заболеваниями [13]. Авторы признавали, что вопросы изменения кишечной микрофлоры путем трансплантации фекальной микрофлоры как потенциального способа лечения заболеваний, подобных РС, пока остаются малоизученными, а их изучение сталкивается с определенными ограничениями. Хотя исследования способом «случай – контроль» и эксперименты на животных позволяют получить определенные ценные ориентиры для дальнейшего исследования, клинические испытания либо отсутствуют, либо ограничены. Более того, протоколы трансплантации сильно отличаются в разных исследованиях, а стандартных процедур пока не существует, что приводит к некоторым сложностям при попытке сделать выводы для более крупной выборки. Например, на результаты процедуры могут оказать значительное влияние разные способы доставки, применение антибиотиков до трансплантации, а также количество вливаний. Чтобы преодолеть данные ограничения, в будущих исследованиях необходимо поставить вопрос внедрения стандартного протокола трансплантации или же изучить влияние вышеупомянутых факторов для облегчения сравнения между результатами разных исследований. Несмотря на все эти ограничения, авторы утверждают, что имеющихся доказательств достаточно для того, чтобы считать, что трансплантация фекальной микрофлоры может облегчить симптомы РС с минимальным побочным эффектом и заслуживает дальнейшего изучения. Это особенно ценно в контексте ограниченного набора длительных вариантов лечения для подобных заболеваний. Следовательно, дальнейшие исследования в данной сфере, особенно клинические испытания, являются востребованными [13].

Наконец, понимание роли внешнесредовых факторов в формировании кишечной микрофлоры и их потенциального влияния на РС могло бы поддержать усилия системы здравоохранения, на-

правленные на профилактику заболевания или изменение его прогрессирования [5, 14, 15]. Например, кампании по охране общественного здоровья, направленные на снижение уровней экспозиции токсинами во внешней среде, или продвижение здорового питания и образа жизни могли бы помочь улучшить состояние кишечника и потенциально снизить заболеваемость РС и тяжесть заболевания.

В обзорной статье, опубликованной в *Cureus* в 2022 г., M. Jayasinghe et al. приведены результаты изучения диеты и кишечной микрофлоры, а также их связи с прогрессированием РС [15]. Обнаружено, что в исследованиях, выполненных за последние 10 лет, упоминаются многочисленные примеры взаимодействия между генетическими и внешнесредовыми факторами в патогенезе РС. В данном обзоре также упоминаются функции оси «кишечник – мозг», антиоксиданты, витамины, ожирение и различные диеты. Авторы обнаружили, что ось «кишечник – мозг» играет важную роль в регуляции иммунного ответа и поддержании иммунного гомеостаза, что является значимым для развития РС [16–18]. Более того, в недавних исследованиях были сделаны предположения, что изменения в кишечной микрофлоре посредством изменения питания могут служить триггером воспаления и демиелинизации при РС. В то же время применение кетогенной диеты при возвратно-ремиттирующем РС привело к повышению качества жизни пациентов, снижению уровня усталости и депрессии [19]. Также соблюдение средиземноморской диеты привело к снижению как уровня заболеваемости РС, так и замедлению угасания когнитивных функций. Данные результаты подчеркивают важность изучения влияния диеты и кишечной микрофлоры на терапевтическое управление здоровьем пациентов с РС [15].

Для того чтобы определить потенциальные положительные эффекты от применения данных подходов к кишечной микрофлоре в лечении пациентов с РС, необходимо провести контролируемые клинические испытания согласно унифицированным протоколам. Для обеспечения достоверности данных исследований важно участие больших групп пациентов, фенотипы которых были тщательно определены, включая оценку их генома, пищевые предпочтения, применение лекарственных препаратов, а также любые сопутствующие заболевания. Этих пациентов затем необходимо сравнить с тщательно отобранными здоровыми индивидами. При условии надлежащего планирования и проведения данных исследований можно добиться понимания, смогут ли манипуляции с кишечной микрофлорой стать полезным дополнением к существующим способам лечения РС [10].

Эти знания являются чрезвычайно важными не только для понимания причин развития нервного воспаления, но и для идентификации диагности-

ческих биомаркеров и развития современных методов лечения, направленных на улучшение структуры кишечной микрофлоры с целью восстановления гомеостаза иммунных клеток при иммуноопосредованных заболеваниях ЦНС. В целом исследования кишечной микрофлоры в контексте РС могут стать основой для разработки новых стратегий диагностики и лечения, а также оздоровительных кампаний, направленных на профилактику заболевания или смягчение его симптомов. Доверие к тому, что наш

кишечник пытается сообщить нам, может принести вполне ощутимые положительные результаты.

Благодарности. Автор выражает благодарность Anthony Anh Tuan Anderson за его опыт и помощь в написании текста статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. GBD 2016 Multiple Sclerosis Collaborators. Global, regional, and national burden of multiple sclerosis 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 // *Lancet Neurol.* – 2019. – Vol. 18, № 3. – P. 269–285. DOI: 10.1016/s1474-4422(18)30443-5
2. iMSMS Consortium. Gut microbiome of multiple sclerosis patients and paired household healthy controls reveal associations with disease risk and course // *Cell.* – 2022. – Vol. 185, № 19. – P. 3467–3486.e16. DOI: 10.1016/j.cell.2022.08.021
3. Gut Microbiota Changes during Dimethyl Fumarate Treatment in Patients with Multiple Sclerosis / C. Ferri, M. Castellazzi, N. Merli, M. Laudisi, E. Baldin, E. Baldi, L. Mancabelli, M. Ventura, M. Pugliatti // *Int. J. Mol. Sci.* – 2023. – Vol. 24, № 3. – P. 2720. DOI: 10.3390/ijms24032720
4. Disease-modifying therapy for multiple sclerosis: Implications for gut microbiota / S. Pilotto, M. Zoledziewska, G. Fenu, E. Cocco, L. Lorefice // *Mult. Scler. Relat. Disord.* – 2023. – Vol. 73. – P. 104671. DOI: 10.1016/j.msard.2023.104671
5. The Role of Diet as a Modulator of the Inflammatory Process in the Neurological Diseases / A. Kurowska, W. Ziemichód, M. Herbet, I. Piątkowska-Chmiel // *Nutrients.* – 2023. – Vol. 15, № 6. – P. 1436. DOI: 10.3390/nu15061436
6. Impact of Dietary Intervention on Serum Neurofilament Light Chain in Multiple Sclerosis / M. Bock, F. Steffen, F. Zipp, S. Bittner // *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.* – 2021. – Vol. 9, № 1. – P. e1102. DOI: 10.1212/wnxi.0000000000001102
7. Effects of Ketogenic Diet on Neuroinflammation in Neurodegenerative Diseases / Z. Jiang, X. Yin, M. Wang, T. Chen, Y. Wang, Z. Gao, Z. Wang // *Aging Dis.* – 2022. – Vol. 13, № 4. – P. 1146–1165. DOI: 10.14336/ad.2021.1217
8. Probiotic supplementation and systemic inflammation in relapsing-remitting multiple sclerosis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial / M. Rahimlou, S. Nematollahi, D. Husain, N. Banaei-Jahromi, N. Majdinasab, S.A. Hosseini // *Front. Neurosci.* – 2022. – Vol. 16. – P. 901846. DOI: 10.3389/fnins.2022.901846
9. Dziedzic A., Saluk J. Probiotics and Commensal Gut Microbiota as the Effective Alternative Therapy for Multiple Sclerosis Patients Treatment // *Int. J. Mol. Sci.* – 2022. – Vol. 23, № 22. – P. 14478. DOI: 10.3390/ijms232214478
10. Correale J., Hohlfeld R., Baranzini S.E. The role of the gut microbiota in multiple sclerosis // *Nat. Rev. Neurol.* – 2022. – Vol. 18, № 9. – P. 544–558. DOI: 10.1038/s41582-022-00697-8
11. Christovich A., Luo X.M. Gut Microbiota, Leaky Gut, and Autoimmune Diseases // *Front. Immunol.* – 2022. – Vol. 13. – P. 946248. DOI: 10.3389/fimmu.2022.946248
12. Fecal microbiota transplantation is safe and tolerable in patients with multiple sclerosis: A pilot randomized controlled trial / K.F. Al, L.J. Craven, S. Gibbons, S.N. Parvathy, A.C. Wing, C. Graf, K.A. Parham, S.M. Kerfoot [et al.] // *Mult. Scler. J. Exp. Transl. Clin.* – 2022. – Vol. 8, № 2. – P. 20552173221086662. DOI: 10.1177/20552173221086662
13. Matheson J.-A.T., Holsinger R.M.D. The Role of Fecal Microbiota Transplantation in the Treatment of Neurodegenerative Diseases: A Review // *Int. J. Mol. Sci.* – 2023. – Vol. 24, № 2. – P. 1001. DOI: 10.3390/ijms24021001
14. Obesity induced gut dysbiosis contributes to disease severity in an animal model of multiple sclerosis / S.K. Shahi, S. Ghimire, P. Lehman, A.K. Mangalam // *Front. Immunol.* – 2022. – Vol. 13. – P. 966417. DOI: 10.3389/fimmu.2022.966417
15. The Role of Diet and Gut Microbiome in Multiple Sclerosis / M. Jayasinghe, O. Prathiraja, A.M.A. Kayani, R. Jena, D. Caldera, M.S. Silva, M. Singhal, J. Pierre Jr. // *Cureus.* – 2022. – Vol. 14, № 9. – P. e28975. DOI: 10.7759/cureus.28975
16. Gastrointestinal Tract, Microbiota and Multiple Sclerosis (MS) and the Link Between Gut Microbiota and CNS / B. Yousefi, A. Babaeizad, S.Z. Banihashemian, Z.K. Feyzabadi, M. Dadashpour, D. Pahlevan, H. Ghaffari, M. Eslami // *Curr. Microbiol.* – 2022. – Vol. 80, № 1. – P. 38. DOI: 10.1007/s00284-022-03150-7
17. The impact of the gut microbiome on extra-intestinal autoimmune diseases / E. Miyauchi, C. Shimokawa, A. Steimle, M.S. Desai, H. Ohno // *Nat. Rev. Immunol.* – 2023. – Vol. 23, № 1. – P. 9–23. DOI: 10.1038/s41577-022-00727-y
18. Garabatos N., Santamaria P. Gut Microbial Antigenic Mimicry in Autoimmunity // *Front. Immunol.* – 2022. – Vol. 13. – P. 873607. DOI: 10.3389/fimmu.2022.873607
19. Role of Ketogenic Diets in Multiple Sclerosis and Related Animal Models: An Updated Review / W.-S. Lin, S.-J. Lin, P.-Y. Liao, D. Suresh, T.-R. Hsu, P.-Y. Wang // *Adv. Nutr.* – 2022. – Vol. 13, № 5. – P. 2002–2014. DOI: 10.1093/advances/nmac065

Жуковская К.К. О возможности практического применения исследований микрофлоры кишечника при профилактике, диагностике, оценке и модифицированном лечении рассеянного склероза у лиц из групп риска // Анализ риска здоровью. – 2023. – № 3. – С. 150–155. DOI: 10.21668/health.risk/2023.3.14