

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О РОЛИ МИКРОБНОГО ФАКТОРА В РАЗВИТИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза УрО РАН, г. Оренбург, Российская Федерация;

Оренбургский государственный медицинский университет. Институт последиplomного образования, г. Оренбург, Российская Федерация

Резюме. В статье обобщены результаты работ отечественных и зарубежных исследователей по изучению роли микробного фактора в формировании и развитии воспалительных ревматических заболеваний. Основное внимание уделено кишечной микробиоте. Отмечена роль гиперколонизации условно-патогенной микрофлоры и ее персистентного потенциала в патогенезе артрита. Рассмотрены патогенетические механизмы, обеспечивающие транслокацию антигенов условно-патогенных микроорганизмов и иммунных клеток из ротовой полости и кишечника в синовиальную оболочку суставов. Обсуждается механизм антигенной мимикрии микробов и соматических клеток с позиций симбиологии, определяющий аутоиммунные реакции, ведущие к развитию воспалительной ревматической инфекции. Рассмотрена роль генетических и других факторов риска, способствующих дисбиотическим нарушениям микробиоты кишечного микросимбиоза. Намечены некоторые новые подходы к лечению обсуждаемой патологии опорно-двигательного аппарата с применением пробиотиков.

Ключевые слова: микробный фактор, кишечный микробиом, воспалительные ревматические заболевания, суставы, гиперколонизация микроорганизмов, персистентный потенциал

По данным экспертов ВОЗ, начиная с 2000 года, отмечается рост воспалительных ревматических заболеваний, лидирующих по частоте и социальной значимости как в России, так и в других странах. Наиболее распространен среди ревматических заболеваний реактивный артрит, который встречается у 86,9 на 100000 детского населения и относится к группе серонегативных спондилоартритов (СА). Заболеваемость ювенильным ревматоидным артритом, одним из наиболее частых и инвалидизирующих ревматических заболеваний, начинающихся в детском возрасте, встречается у 1% лиц в общей популяции [1].

Остается неизученным ряд вопросов, касающихся этиологии и патогенеза воспалительных ревматических заболеваний, о чём свидетельствуют материалы состоявшегося в 2014 году международного саммита по аутоиммунной патологии, раскрывающие патогенетические механизмы развития аутоиммунных заболеваний суставов при ведущей роли микробиома как фактора, инициирующего и поддерживающего иммунное воспаление [2]. В 2010 году Sekirov I. et al. провели экспериментальные исследования, демонстрирующие участие кишечного микробиома в развитии патологии опорно-двигательного аппарата (ОДА) воспалительного генеза [3]. Важным остается исследование механизмов взаимодействия микробных факторов и макроорганизма, переноса инфекционного агента или артритогенных антигенов в суставную полость, а также выявление новых инфекционных факторов [4, 5]. Возрастает интерес к микроорганизмам — комменсалам, составляющим микробиоту кишечника и ротовой полости, как потенциальным инициаторам иммунозависимых воспалительных заболеваний [6].

Микробиом как причина развития ревматических заболеваний. Роль генетических факторов

Микробиом человека представляет собой значительный антигенный резервуар, непосредственно контактирующий с иммунной системой человека на всех эпителиальных структурах и играет важную роль в поддержании гомеостаза (здоровья) человека [7]. В дистальном отделе желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) содержится более 500 видов бактерий и около 1014 бактериальных клеток, образующих комплексную экосистему. Индивидуальные особенности кишечной микробиоты, известной как аутохтонная микробиота, относительно стабильны, хотя питание и другие экзогенные факторы оказывают определенное воздействие [8]. Доминирующими видами являются анаэробы: бактероиды, порфиромонасы, бифидобактерии, лактобациллы и клостридии [9]. Микробная колонизация кишечника начинается с рождения, что имеет важное значение для развития незрелой иммунной системы. Состав микрофлоры в раннем возрасте определяется многими факторами [10]. Ротовая полость человека представляет собой второй по величине бактери-

альный резервуар после дистального отдела ЖКТ и содержит более 700 видов бактерий [11]. Установлено, что оральная микробиота является этиологическим фактором развития кариеса, периодонтита и ряда хронических воспалительных заболеваний [12].

При контакте антигенов с иммунной системой слизистой провоспалительный эффект подавляется, что известно под названием «оральной толерантности», формирующейся как результат воздействия больших доз антигена, ведущих к супрессии иммунной системы через увеличение экспрессии TREG-клеток и их цитокинов [13]. Повреждение оральной толерантности способствует развитию иммунозависимых заболеваний, таких как ревматоидный артрит, спондилоартрит, воспалительные заболевания кишечника [13]. TREG-клетки (определяемые как FOXP3-протеины маркеры) выполняют доминирующую роль в формировании оральной толерантности, что подтверждается нарушением развития оральной толерантности у мышей, лишенных TREG-клеток и FOXP3 [14]. При исследовании больных со спондилоартритом установлено, что под действием аутохтонных бактериоидов снижается продукция TREG-клетками IL-10 в сравнении со здоровыми людьми, что позволило предположить значение потери оральной толерантности как симптома спондилоартрита [15].

Многие факторы ведут к развитию дисбиоза: генетические факторы, питание, образ жизни, в том числе курение, и условно-патогенные микроорганизмы. Нарушение состава специфических элементов микробиома в результате развития дисбиоза может нарушать иммунный ответ эпителиальных тканей, изменяя соотношение провоспалительных и противовоспалительных факторов. Известно, что системное воспаление может развиваться у чувствительных лиц [16]. Эту гипотезу поддерживают разработанные экспериментальные модели на животных [17]. Известно, что условно-патогенные микроорганизмы являются потенциальными инициаторами, поддерживающими воспалительный процесс в суставах у больных с генетической предрасположенностью.

Ревматические заболевания характеризуются значимым наследственным компонентом, однако вклад генетических факторов в развитие этих заболеваний различный в зависимости от нозологической формы. Так, при анкилозирующем спондилите (АС) конкурентность между монозиготными двойнями велика (63%), но при ревматоидном артрите (РА) преобладает эффект влияния внешних факторов, что отражает низкая конкурентность (12–15%) [18]. Фактором риска АС является наличие гена HLA B-27, хотя имеются данные о роли факторов внешней среды, влияющих на состояние микробиома [19]. СА являются заболеваниями с наследственным предрасположением, связанным с наличием 1 класса гена HLA B-27 и включают анкилозирующий артрит, реактивные артриты, псориазический артрит, артриты, связанные с воспалительными заболеваниями кишечника.

Генетические факторы оказывают значительное влияние как на соматические клетки макроорганизма, так и на развитие микробиоты, что доказано экспериментальным путём на мышцах с диабетом. Так, у мышей с гиперколонизацией бактериоидов диабет не развивался, что свидетельствует о способности генетических иммунных факторов изменять профиль микробиоты [20]. Проведено несколько исследований микробиома пациентов со СА, свидетельствующих, что *Klebsiella pneumoniae*, *Bacteroides vulgates* и сульфатирующие бактерии, например, *Disulfovibrio disulfuricans*, выделенные из кишечника, являются участниками патогенеза СА [6]. Это привело к выводу, что гидроген сульфида, продуцируемый сульфатредуцирующими бактериями, способствует развитию повреждения слизистой и, как следствие, приводит к увеличению проницаемости кишечной стенки [6,21]. Высказано предположение о возможной роли *Klebsiella pneumoniae* и *Bacteroides vulgates* в патогенезе АС. Микробная обсемененность *Bacteroides vulgates* отличается у больных с СА от здоровых [22]. Гиперколонизация клебсиелл у больных АС важна с позиции молекулярной мимикрии между клебсиеллой и

HLA B-27, которая раскрывает патогенетическую роль этих бактерий в развитии АС у лиц с наличием гена HLA B-27 [23].

Проведенные исследования показали, что ведущим инициирующим фактором в развитии артрита является не видовая принадлежность условно-патогенных микроорганизмов, а их гиперколонизация в микробиоме, обеспечивающая поддержание воспалительного процесса [24]. Работы Бухарина О.В. с соавт. (2002; 2003) указывают на связь между дисбиозом кишечника с гиперколонизацией грибов рода *Candida* и патологией ОДА у детей, имеющих симптомы дисплазии соединительной ткани (ДСТ) [25, 26]. Определены биокоммуникативные связи микросимбионтов кишечного тракта детей, которые оценивали посредством изменения показателей двух базовых функций — размножения и адаптации (персистентные характеристики) микроорганизмов [27, 28]. Установлено, что патология ОДА у детей сопровождается гиперколонизацией грибов рода *Candida* за счет усиления экспрессии персистентных свойств грибов (антилизозимной и антикомплемментарной активностей) и образования бактериально-грибковых ассоциаций, что способствует формированию дисбиоза дистального отдела толстого кишечника. Выявлено, что условно-патогенные бактерии усиливают персистентный потенциал (антилизозимную активность — АЛА) *S. albicans*, которые оказывают синергидный эффект в отношении АЛА бактериальных ассоциантов, обеспечивая длительное переживание грибов в кишечном микросимбиозе. Биокоммуникативная активность *Candida spp.* в ассоциации с доминантной микробиотой (бифидобактериями) характеризуется антагонистическим типом взаимоотношений, что также объясняет факт формирования стойких дисбиотических изменений микросимбиоза кишечника, поскольку защитное действие представителей нормофлоры снижено [28].

При изучении кишечного микробиоценоза большой интерес представляет такое физиологическое свойство микробиоты, как биопленкообразование (БПО) микросимбионтов, поскольку формирование биопленочных сообществ является одной из основных стратегий бактерий в экологической нише, которую они занимают. Бактерии в биопленках обладают повышенной защитой от действия антител, фагоцитов, противомикробных препаратов [28]. Исследования Малафеевой Э. В. с соавт. (2014) показали, что бактерии, колонизирующие организм больных с ревматическими заболеваниями, обладают способностью к образованию микробных биопленок с той же частотой, как у возбудителей других воспалительных процессов. При этом *E. coli*, *Staphylococcus haemolyticus* и бактерии рода *Proteus*, выделенные при ревматических заболеваниях, обладают существенно большей способностью к БПО [29]. В то же время, в работах Карташевой О. Л. с соавт. доказана роль способности условно-патогенных и патогенных микроорганизмов (эпидермальных и золотистых стафилококков, дрожжеподобных грибов *Candida*) к БПО в развитии бактерионосительства и затяжных инфекционно-воспалительных процессов, а также возможность регулировать этот феномен антимикробными препаратами различной природы [30, 31].

Патогенез воспалительных ревматических заболеваний

В патогенезе воспалительных ревматических заболеваний большое значение имеет феномен антигенной мимикрии. В синовиальной жидкости больных с РА и у некоторых больных с СА обнаружены DNA периодонтальных патогенов: *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola*, *Prevotella nigrescens*, *Fusobacterium nucleatum* [32]. Высокий титр антител против *P. gingivalis*, *P. intermedia* и *T. forsythia* обнаружен в сыворотке крови и синовиальной жидкости больных РА. *P. gingivalis* вызывает особый интерес при РА в связи с продукцией энзима, ответственного за окисление эндогенных пептидов, человеческих α -эколаз пептидов и фибриногена [33]. У больных РА определяются антицитруллиновые антитела [34], образование которых связано с периодонтитом [35]. Выявлена перекрестная реактивность антител к эколазе *P.gingivalis* с человеческой эколазой, особенно с цитруллинированной α -эколазой — пептидом 1, что ведет к аутоиммунному ответу [36].

Особое место в развитии воспалительных заболеваний суставов занимает кишечная микробиота. В серии инновационных исследований установлено взаимодействие между бактериями хозяина и генетическими факторами, которое изучалось экспериментально на мышах, трансгенных по гену HLA B-27. У мышей развивался СА, связанный с воспалением кишечника [37]. В период содержания мышей в безмикробных условиях заболевание суставов не развивалось в течение длительного периода. Когда же их подвергали воздействию условно-патогенных кишечных бактерий, у мышей разви-

вался артрит, что указывает на очевидность вовлечения индигенной микробиоты в процесс инициации заболевания [14]. Экспериментальная модель аутоиммунного артрита, похожая по клинической картине на РА человека, с наличием ревматоидного фактора и антицитруллиновых антител воспроизведена у мышей линии «SKG». После введения β -1,3 глюкан-производных клеточной стенки грибов и бактерий у мышей развивалось заболевание, похожее на СА с поражением суставов нижних конечностей, тендинитом ахилловых связок, плантарным фасциитом, спондилитом и воспалением тонкого кишечника. «SKG»-линия мышей является моделью аутореактивного CD4+T-клеточно-опосредованного провоспалительного эффекта β -глюкана или маннана через IL-23-зависимый путь [38].

Интактный эпителиальный барьер является важной протективной особенностью кишечника, так как ряд антигенов проникают на lamina propria и резервуар иммунокомпетентных клеток. Концепция «раздраженного кишечника» предполагает пассивное движение и проникновение молекул через кишечную стенку [39]. Увеличение проницаемости кишечной стенки для микросимбионтов и их молекулярных компонентов усиливает воспалительный процесс при РА [40].

Одним из факторов, способствующих увеличению проницаемости кишечника, является традиционное использование нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в лечении больных ревматическими заболеваниями [41]. Однако ряд исследований продемонстрировали, что у больных СА, не получающих лечения НПВП, также отмечалось увеличение проницаемости, что свидетельствует о наличии других факторов, изменяющих проницаемость кишечной стенки. Моррис с соавт. отметили увеличение проницаемости тонкого кишечника у больных РА и АС в сравнении с контрольной группой, но не смогли исключить влияние НПВП как одну из возможных причин этого явления [39].

Проведенный анализ воспаленной синовиальной оболочки при РА выявил наличие множества Т-клеток, но как и почему эти Т-клетки мигрируют в синовиальную ткань до конца не ясно [42]. Наивные Т-клетки циркулируют по всему организму, проходя через различные лимфоидные органы, до встречи с антигенами и становятся дифференцированными. May et al. обнаружили, что у больных СА популяция синовиальных Т-клеток проникла в кишечник и периферическую кровь [43]. Не ясно, как Т-клетки реагируют на антиген, который находится в кишечнике или в синовиальной оболочке, возможно, первично они реагируют на антигены кишечника и затем мигрируют в синовиальную оболочку [43]. Лейкоциты с особой адгезивной способностью молекул могут атаковать сосудистую стенку синовиальной оболочки [44]. Особого внимания заслуживает протеин 1 (VAP-1) — адгезин, участвующий в преимущественной миграции лимфоцитов в кишечник и суставы. Молекулы адгезии — VCAM-1 и ICAM1 располагаются на слизистой кишечника и адгезируют синовиальную оболочку сосудов [44].

Известны исследования Кемсела с соавт., которые обнаружили бактериальную r-RNA в синовиальной ткани больных РА [21]. Очевидно, что миграция бактерий или антигенных фрагментов, а также иммунных клеток в суставы из отдаленных мест, относится к механизмам развития синовита, но этот феномен до конца не изучен [24].

Важную роль кишечного микробиома в развитии воспалительных ревматических заболеваний демонстрирует рис. 1 (Yeoh N., Burton J.P., Suppiah P., Reid G., Stebbings S., 2013), из которого следует, что состояние зубиоза кишечника поддерживает полноценное морфо-функциональное состояние суставов. Напротив, состояние кишечного дисбиоза является центральным патогенетическим звеном, ведущим к формированию артрита.

Зубиоз. Генетические факторы макроорганизма обеспечивают сохранность микробиоты ротовой полости и кишечного тракта. Целостность кишечной микробиоты способствует сохранению оральной толерантности. TREG клетки собственной мембраны препятствуют воспалению совместно с цитокинами TGF- β и IL-10. Бактерии и антигенные фрагменты из кишечника попадают в кровотоки, откуда удаляются ретикуло-эндотелиальной системой (РЭС) и не попадают в суставы.

Дисбиоз. Генетические факторы макроорганизма способствуют увеличению проницаемости кишечной стенки. В ротовой полости IL-1A связан с хроническим периодонтитом; в кишечнике IL-23R, STAT3 и CARD9 связаны с воспалением кишечника. Соотношение условно-патогенных провоспалительных бактерий, таких как *Bacteroides vulgates*, *Klebsiella spp.*, (SRBs) изменяется. Первичные Т клетки и CD163+ макрофаги собственной мембраны мигрируют в суставы и способствуют провоспалительной реакции, свя-

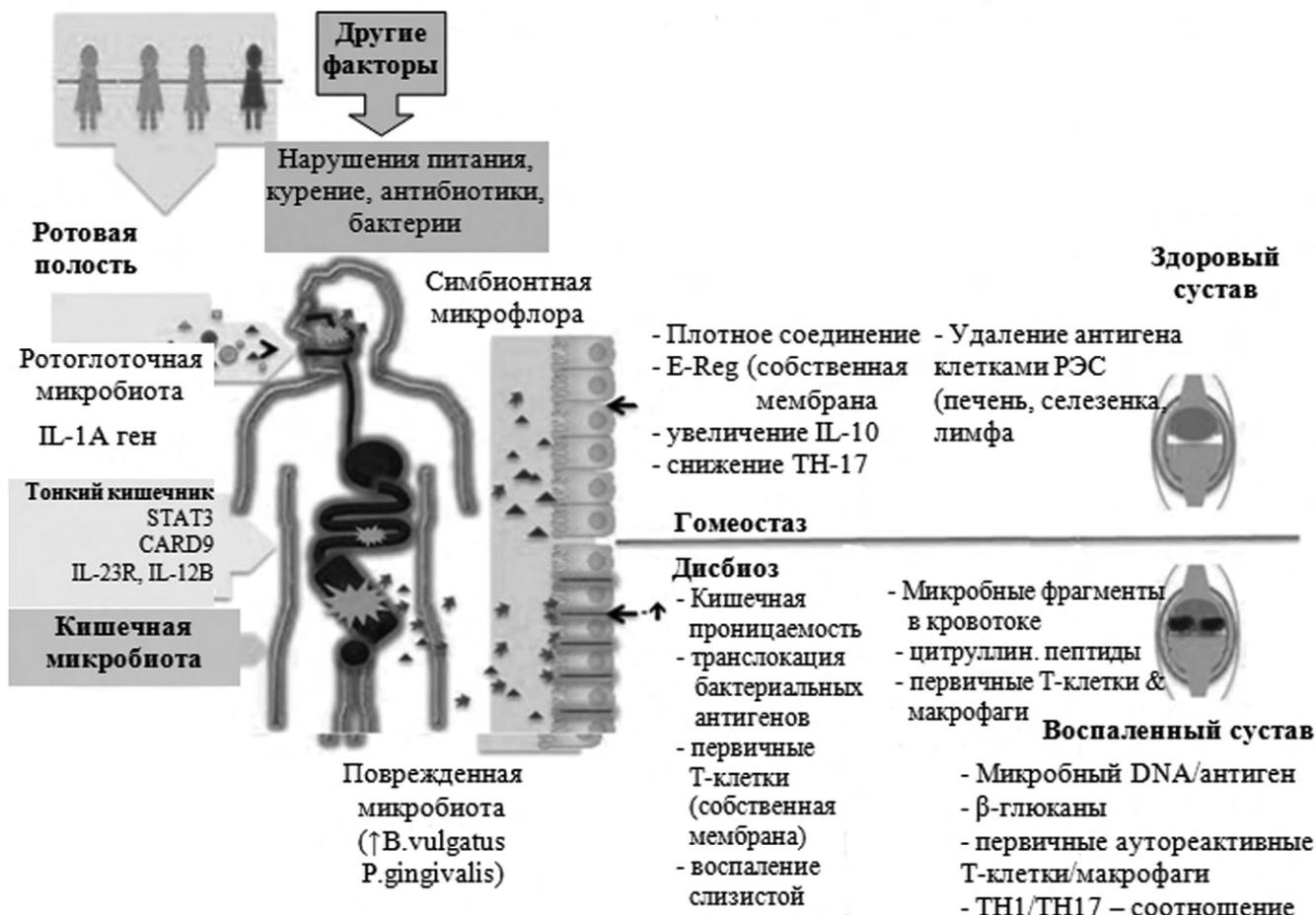


Рис. 1. Схема патогенеза артрита (Yeoh N., Burton J. P., Suppiah P., Reid G., Stebbings S., 2013)

званной с Tn1 и Tn17 цитокинами. Микробные фрагменты, включая β-глюканы, транслоцируют в суставы, поддерживая воспаление. При ревматоидном артрите цитруллинированные пептиды, образованные при участии *P.gingivalis*, ведут к провоспалительному каскаду. В суставах цитокины, регулируемые MMP, и остеокласты способствуют деструкции хрящевой ткани и эрозии костной ткани.

Роль ненаследственных факторов в развитии артрита

Существует предположение, что нарушения диеты ведут к повреждению кишечной микробиоты в виде дисбиоза и таким образом способствуют увеличению частоты развития воспалительных заболеваний суставов. К диетическим факторам, ведущим к дисбиозу, относятся: высокое содержание жиров и углеводов и низкое содержание пищевых волокон. Эти диеты связаны со снижением уровня короткоцепочечных жирных кислот, продуцируемых микробиотой, что ведёт к воспалению. Кишечная микробиота у пациентов с ожирением отличается от здоровых: снижается содержание бактероидов и увеличивается количество Firmicutes (клостридий) [45]. Изменяется соотношение Firmicutes – Bacteroides в пользу фирмикутов, приводя к росту энергетических запасов кишечных микробов [46]. В то же время, данные об этиологической роли ожирения остаются весьма противоречивыми [47]. Известно, что пациенты с РА склонны к увеличению содержания жира в мышечной массе, так называемому саркопеническому ожирению [48], но дебатирован вопрос о причинно-следственных связях саркопении и РА. Увеличение количества бактериальных липополисахаридов (ЛПС) в ответ на кормление жирами, способствует их поступлению через слизистую кишечника в другие ткани (в эксперименте на мышах). ЛПС попадают в системный кровоток, увеличивая риск развития воспалительных заболеваний, в том числе, РА [49]. Ожирение рассматривается как хроническое воспаление. Провоспалительные цитокины, секретируемые жировой тканью, связаны с РА. Адипокин — висфатин обнаружен в высокой концентрации в суставах и сыворотке крови больных РА в сравнении с контроль-

ной группой [50]. На модели мышей с артритом ингибирование висфатина приводит к снижению активности артрита, а повышение уровня висфатина связано с радиологическим повреждением сустава [51]. Если кишечная микробиота способна повреждать жировую ткань, возможно моделирование данного эффекта. В одном из исследований назначение антибиотиков уменьшало кишечную проницаемость и воспаление жировой ткани [52]. Назначение пробиотиков также приводило к снижению кишечной проницаемости и снижению системного воспаления у мышей с ожирением [53]. Таким образом, очевидно, что назначение вегетарианской диеты с высоким содержанием пищевых волокон, снижает тяжесть заболевания РА и указывает на возможную роль диеты как лечебного фактора при данной патологии [54].

Необходимо отметить, что в зарубежной литературе недостаточно уделяется внимание ДСТ как одному из факторов риска развития патологии ОДА. Напротив, отечественные исследователи в последнее десятилетие активно изучают данную проблему. Клинико-микробиологические исследования, проведенные Челпаченко О.Е. (2003), продемонстрировали связь ДСТ с дисбиотическими нарушениями кишечной микробиоты, сопровождающимися гиперколонизацией грибами рода *Candida* с высоким персистентным потенциалом, иммунными нарушениями и развитием патологии ОДА [25, 26]. Доказано, что подавляющее большинство детей с патологией ОДА, в том числе с артропатиями различного генеза, имеют симптомы соединительнотканной дисплазии [26, 55, 56], что обусловлено особенностями анатомо-гистологического строения ОДА, представленной преимущественно элементами соединительной ткани [57]. Многочисленные данные свидетельствуют о связи патологии ОДА с микробиотой, в частности, с дрожжевыми грибами, обладающими набором ферментов (гиалуронидазой, хондроитинсульфатазой), разрушающих соединительную ткань, влияя на ламинин, фибронектин, фибриноген, 4-й тип коллагена [58, 59, 60]. Эти исследования объясняют высокую частоту встречаемости у детей с ДСТ патологии ОДА и связь с микробиотой человека.

Антибиотики способствуют нарушению микробиоценоза. Эксперименты на мышах с дефицитом IL-10 показали, что лечение антибиотиком тетрациклинового ряда способствует развитию количественных и качественных нарушений кишечной микробиоты [61]. Причем, после отмены лечения антибиотиком кишечная микрофлора восстанавливалась до исходного уровня [62], что указывает на правильность концепции «микробной резистентности». Лечение мышей с экспериментальным артритом ванкомицином *per os* приводило к повышению количества *E. coli* в дистальном отделе толстого кишечника, что способствовало положительной динамике артрита [63]. Этого эффекта не отмечалось при лечении колистином или тобрамицином, снижающими уровень микробной обсемененности *E. coli* [63]. Данный феномен объясняет положительное действие некоторых антибиотиков при лечении воспалительных заболеваний суставов, в частности, миноциклина [54, 61] и сульфасалазина при РА [64, 65], и СА [66]. Комбинированное лечение сульфасалазином и пробиотиками способствовало увеличению уровня метаболитов сульфасалазина в кишечнике, что свидетельствует о возможном синергидном эффекте, однако клинические исследования этот факт не подтвердили [67].

Пробиотики как живые микроорганизмы назначаются в адекватном количестве с целью восстановления здоровья макроорганизма [68]. Предполагается их возможная роль при иммунозависимых хронических заболеваниях, в том числе, при РА. Пробиотики обладают способностью восстанавливать кишечную микробиоту [69] или способствуют метаболическим изменениям, участвующим в формировании ответа кишечной микробиоты на внедрение новых видов микроорганизмов извне [70].

В качестве пробиотиков, в основном, используются штаммы лактобацилл и бифидобактерий. Штамм *Lactobacillus casei* назначали мышам с коллаген-индуцированным артритом, тем самым снижая уровень провоспалительных цитокинов, увеличивая IL-10, что способствовало положительной динамике суставного синдрома в сравнении с контрольной группой и с группой мышей, леченных индометацином [71]. Лечение *L. casei* оказывало нормализующее действие в отношении гистопатологических изменений в суставах мышей с коллаген-индуцированным артритом и лимфоцитарных инфильтратов в суставах больных, пролеченных *L. casei*, причем эффективность оказалась идентичной результатам лечения метатрексатом [72]. Следует признать, что недостаточно убедительных данных об эффективности пробиотиков при артритах человека. В рандомизированном контролируемом исследовании результат использования пробиотика при СА существенно не отличался от аналогичного результата плацебо-контролируемых пациентов, хотя продолжительность лечения выбранным пробиотиком могла бы изменить полученные результаты [73]. В одном из пилотных исследований, где больные РА получали пробиотики в дополнение к стандартному лечению, отмечено улучшение функции суставов по шкале HAQ, но без существенного эффекта по шкале ACR-20 [74].

Анализ экспериментальных и клинических материалов о роли микробного фактора в развитии воспалительных ревматических заболеваний позволил выделить следующие основные моменты.

Ведущим иницирующим фактором в формировании артритов являются условно-патогенные микроорганизмы кишечного микробиома, где особое значение имеет гиперколонизация микросимбионтов с выраженным персистентным потенциалом (ростовые свойства, АЛА, БПО и др.), что способствует длительной стойкой колонизации кишечника.

Расшифрован механизм антигенной мимикрии антигенов соматических клеток хозяина и микроорганизмов-симбионтов, определяющий основу аутоиммунных реакций, ведущих к развитию воспалительных ревматических заболеваний.

Важная роль в развитии дисбиотических нарушений в кишечном микробиоме принадлежит как генетическим факторам, так и ряду ненаследственных факторов риска (нарушения диеты, ожирение, прием антибиотиков, наличие диспластического статуса).

Дисбиотические нарушения кишечного микробиоценоза способствуют повышению проницаемости эпителиального барьера кишечной стенки, определяя транслокацию микробных антигенов и иммунных компонентов в кровеносное русло с последующим поступлением в синовиальную оболочку суставов, обуславливая развитие артрита.

Представленные данные имеют важное прикладное значение для врачей первичного звена здравоохранения, врачей-ревматологов, расширяя представления о причинно-следственных связях в фор-

мировании воспалительных заболеваний суставов, а также раскрывают перспективы новых подходов к диагностике, лечению и профилактике артритов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеева Е.И., Баранов А.А., Шувалова М.П. и др. Ревматические заболевания у детей в Российской Федерации: масштаб проблемы. - Педиатрия. Приложение 3 «Актуальные вопросы детской кардиологии на VII конгрессе педиатров России», 2003; с. 2-10.
2. Stoll M.L. et al. Arthritis Rheumatol. 2014; 66(Supl 11); 5228-5229.
3. Sekirov I., Russell S.L., Antunes L.C.M., Finlay B.B. Gut microbiota in Health and Disease. *Physiol. Rev* 90: 859-904, 2010.
4. Арабабова Э.П. Некоторые неясные и нерешенные вопросы серонегативных спондилоартропатий. *Научно-практ. ревматология*, 2001; № 4: с.10-17.
5. Ревматология. Клинические рекомендации под ред. Е.Л. Насонова, М., 2005; с.86-90.
6. Stebbings S, Munro K, Simon MA, Tannock G, Highton J, Harmsen H, et al. Comparison of the faecal microflora of patients with ankylosing spondylitis and controls using molecular methods of analysis. *Rheumatol (Oxf)*. 2002; 41(12):1395-401.
7. Ley R, Lozupone C.A., Hamady M. et al. Worlds within worlds: evolution of the vertebrate gut microbiota // *Nat. Rev. Microbiol.*, 2008. 6. P.776-788.
8. Reid G, Younes JA, Van der Mei HC, Gloor GB, Knight R, Busscher HJ. Microbiota restoration: natural and supplemented recovery of human microbial communities. *Nat Rev Micro*. 2011; 9 (1):27-38.
9. Quigley EMM. Therapies aimed at the gut microbiota and inflammation: antibiotics, prebiotics, probiotics, synbiotics, anti-inflammatory therapies. *Gastroenterol Clin North Am*. 2011; 40 (1):207-22.
10. Isolauri E. Development of healthy gut microbiota early in life. *J Paediatr Child Health*. 2012; 48 Suppl 3:1-6.
11. Moore WEC, Moore LVH. The bacteria of periodontal diseases. *Periodontology* 2000. 1994; 5(1):66-77.
12. Seymour G, Ford P, Cullinan M, Leishman S, Yamazaki K. Relationship between periodontal infections and systemic disease. *Clin Microbiol Infect*. 2007; 13:3-10.
13. Gilbert RS, Kobayashi R, Sekine S, Fujihashi K. Functional transforming growth factor-beta receptor type II expression by CD4+ T cells in Peyer's patches is essential for oral tolerance induction. *PLoS One*. 2011;6(11): e27501.
14. Hadis U, Wahl B, Schulz O, Hardtke-Wolenski M, Schippers A, Wagner N, et al. Intestinal tolerance requires gut homing and expansion of FoxP3+ regulatory T cells in the lamina propria. *Immunity*. 2011; 34 (2):237-46.
15. Stebbings SM, Taylor C, Tannock GW, Baird MA, Highton J. The immune response to autologous bacteroides in ankylosing spondylitis is characterized by reduced interleukin 10 production. *J Rheumatol*. 2009; 36 (4):797-800.
16. Scher JU, Abramson SB. The microbiome and rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2011; 7 (10):569-78.
17. Ruutu M, Thomas G, Steck R, Degli-Esposti MA, Zinkernagel MS, Alexander K, et al. Beta-glucan triggers spondylarthritis and Crohn's disease-like ileitis in SKG mice. *Arthritis and Rheumatism*. 2012;64(7):2211-22.
18. Reveille JD. Genetic studies in the rheumatic diseases: present status and implications for the future. *J Rheumatol Suppl*. 2005; 72:10-3.
19. Khan MA, Mathieu A, Sorrentino R, Akkoc N. The pathogenetic role of HLA-B27 and its subtypes. *Autoimmun Rev*. 2007; 6 (3):183-9.
20. Maslowski KM, Mackay CR. Diet, gut microbiota and immune responses. *Nat Immunol*. 2011; 12(1):5-9.
21. Gibson G. Growth and activities of sulphate-reducing bacteria in gut contents of healthy subjects and patients with ulcerative colitis. *FEMS Microbiol Lett*. 1991; 86(2):103-11.
22. Matsuda H, Fujiyama Y, Andoh A, Ushijima T, Kajinami T, Bamba T. Characterization of antibody responses against rectal mucosa-associated bacterial flora in patients with ulcerative colitis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2000; 15(1):61-8.
23. Schwimbeck PL, Yu DT, Oldstone MB. Autoantibodies to HLA B27 in the sera of HLA B27 patients with ankylosing spondylitis and Reiter's syndrome. Molecular mimicry with *Klebsiella pneumoniae* as potential mechanism of autoimmune disease. *J Exp Med*. 1987; 166(1):173-81.
24. Yeoh N., Burton J.P., Suppiah P., Reid G., Stebbings S. The role of the Microbiome in Rheumatic Diseases. *Curr. Rheumatol. Rep.*(2013); 15:314.
25. Бухарин О.В., Вальшев А.В., Периунова Н.Б. и др. Бактериально-грибковые ассоциации кишечника в условиях коло-

- низации дрожжеподобными грибами рода *Candida* // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунологии, 2002; №5: С.45-48.
26. Челпаченко О.Е. Патогенетическое значение микробиоценоза кишечника у детей с синдромом дисплазии соединительной ткани и возможные пути коррекции: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Оренбург, 2003; 42с.
27. Бухарин О.В., Лобакова Е.С., Перунова Н.Б. и др. Симбиоз и его роль в инфекции. Екатеринбург: УрО РАН, 2011. 301с.
28. Бухарин О.В., Перунова Н.Б. Микросимбиоз. Екатеринбург: УрО РАН, 2014; 260 с.
29. Малафеева Э.В., Гульнева М.Ю., Носков С.М., Романов В.А. Формирование биопленок условно-патогенными микроорганизмами, выделенными у больных с ревматическими заболеваниями. – Клиническая лабораторная диагностика, 2014; №11: с.53-55.
30. Карташова О.Л., Уткина Т.М. Регуляция персистентных свойств микроорганизмов факторами различной природы (обзор). Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН. 2013; №1 : с.4.
31. Уткина Т.М., Потехина Л.П., Карташова О.Л. Антимикробное и антиперсистентное действие растительных экстрактов различных видов полыни южной Сибири. - Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2014; №3: с. 93-96.
32. Kempell KE, Cox CJ, Hurlle M, Wong A, Wilkie S, Zanders ED, et al. Reverse transcriptase-PCR analysis of bacterial rRNA for detection and characterization of bacterial species in arthritis synovial tissue. *Infect Immun.* 2000; 68(10):6012-26.
33. Wegner N, Wait R, Sroka A, Eick S, Nguyen K-A, Lundberg K, et al. Peptidylarginine deiminase from *Porphyromonas gingivalis* citrullinates human fibrinogen and α -enolase: implications for autoimmunity in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2010; 62 (9):2662-72.
34. Vossenaar ER. Citrullinated proteins: sparks that may ignite the fire in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2004; 6(3):107.
35. Mikuls TR, Payne JB, Reinhardt RA, Thiele GM, Maziarz E, Cannella AC, et al. Antibody responses to *Porphyromonas gingivalis* (P. gingivalis) in subjects with rheumatoid arthritis and periodontitis. *Int Immunopharmacol.* 2009; 9(1): 38-42.
36. Hitchon CA, Chandad F, Ferucci ED, Willemze A, Ioan-Facsinay A, Van der Woude D, et al. Antibodies to *Porphyromonas gingivalis* are associated with anticitrullinated protein antibodies in patients with rheumatoid arthritis and their relatives. *J Rheuma-tol.* 2010; 37(6):1105-12.
37. Hammer RE, Maika SD, Richardson JA, Tang JP, Taurog JD. Spontaneous inflammatory disease in transgenic rats expressing HLA-B27 and human beta 2 m: an animal model of HLA-B27-associated human disorders. *Cell.* 1990; 63(5):1099-112.
38. Sakaguchi S, Takahashi T, Hata H, Nomura T, Sakaguchi N. SKG mice, a new genetic model of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2003; 5 Suppl 3:10.
39. Morris AJ, Howden CW, Robertson C, Duncan A, Torley H, Sturrock RD. et al. Increased intestinal permeability in ankylosing spondylitis – primary lesion or drug effect? *Gut.* 1991; 32 (12):1470-2.
40. Martinez-Gonzalez O, Cantero-Hinojosa J, Paule-Sastre P, Gomez-Magan JC, Salvatierra-Rios D. Intestinal permeability in patients with ankylosing spondylitis and their healthy relatives. *Br J Rheumatol.* 1994; 33(7):644-7.
41. Bjarnason I, Takeuchi K. Intestinal permeability in the pathogenesis of NSAID-induced enteropathy. *J Gastroenterol.* 2009; 44 Suppl 19:23-9.
42. Blaschke S, Middel P, Dorner BG, Blaschke V, Hummel KM, Kroczeck RA, et al. Expression of activation-induced, T cell-derived, and chemokine-related cytokine/lymphotactin and its functional role in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2003; 48 (7):1858-72.
43. May E, Marker-Hermann E, Wittig BM, Zeitz M, Buschenfelde KMZ, Duchmann R. Identical T-cell expansions in the colon mucosa and the synovium of a patient with enterogenic spondyloarthropathy. *Gastroenterology.* 2000; 119 (6):1745-55.
44. Salmi M, Jalkanen S. Human leukocyte subpopulations from inflamed gut bind to joint vasculature using distinct sets of adhesion molecules. *J Immunol.* 2001; 166(7):4650-7.
45. Angelakis E, Bastelica D, Ben Amara A, El Filali A, Dutour A, Mege JL, et al. An evaluation of the effects of *Lactobacillus ingluviei* on body weight, the intestinal microbiome and metabolism in mice. *Microb Pathog.* 2012; 52 (1): 61-8.
46. Elli M, Colombo O, Tagliabue A. A common core microbiota between obese individuals and their lean relatives? Evaluation of the predisposition to obesity on the basis of the fecal microflora profile. *Med Hypotheses.* 2010; 75(4): 350-2.
47. Stavropoulos-Kalinoglou A, Metsios GS, Koutedakis Y, Kitas GD. Obesity in rheumatoid arthritis. *Rheumatol (Oxf, Engl).* 2011; 50(3):450-62.
48. Giles JT, Ling SM, Ferrucci L, Bartlett SJ, Andersen RE, Towns M, et al. Abnormal body composition phenotypes in older rheumatoid arthritis patients: association with disease characteristics and pharmacotherapies. *Arthritis Rheum.* 2008; 59(6):807-15.
49. Ghoshal S, Witta J, Zhong J, de Villiers W, Eckhardt E. Chylomicrons promote intestinal absorption of lipopolysaccharides. *J Lipid Res.* 2009; 50(1): 90-7.
50. Senolt L, Krystufkova O, Hulejova H, Kuklova M, Filkova M, Cerezo LA, et al. The level of serum visfatin (PBEF) is associated with total number of B cells in patients with rheumatoid arthritis and decreases following B cell depletion therapy. *Cytokine.* 2011; 55(1):116-21.
51. Rho YH, Solus J, Sokka T, Oeser A, Chung CP, Gebretsadik T, et al. Adipocytokines are associated with radiographic joint damage in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2009; 60(7):1906-14.
52. Cani PD, Bibiloni R, Knauf C, Waget A, Neyrinck AM, Delzenne NM et al. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice. *Diabetes.* 2008; 57(6):1470-81.
53. Cani PD, Possemiers S, Van de Wiele T, Guiot Y, Everard A, Rottier O. et al. Changes in gut microbiota control inflammation in obese mice through a mechanism involving GLP-2-driven improvement of gut permeability. *Gut.* 2009; 58(8):1091-103.
54. Muller H, de Toledo FW, Resch KL. Fasting followed by vegetarian diet in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review. *Scand J Rheumatol.* 2001; 30(1):1-10.
55. Правдюк Н.Г., Шостак Н.А. Гипермобильный синдром: клинические проявления, дифференциальный диагноз, подходы к терапии. Рациональная фармакотерапия в кардиологии, 2008; №3: С.70-75.
56. Кадурина Т.И., Горбунова В.Н. Дисплазия соединительной ткани. СПб., 2009; 722 с.
57. Денисов-Никольский Ю.И., Омеляненко Н.П., Миронов С.П. и др. Костная ткань. Структурно-функциональная характеристика её основных компонентов // Актуальные проблемы теоретической и клинической ортопедологии. М., 2005; С.335-336.
58. Souza-Moreira T.M., Severi J.A., Lee K. et al. Anti-candida targets and cytotoxicity of casuarinin isolated from *plinia cauliflora* leaves in a bioactivity-guided study // *Molecules*, 2013, Vol.18, No.7. P.8095-8108.
59. Alonso R., Llopis I., Flores C. et al. Different adhesions for type IV collagen on *Candida albicans*: identification of a lectin-like adhesion recognizing the 7S(IV) domain // *Microbiol.*, 2001. Vol.147. P.1971-1981.
60. Van Asbeck E.C., Clemons K.V., Stevens D.A. *Candida parapsilosis*: a review of its epidemiology, pathogenesis, clinical aspects, typing and antimicrobial susceptibility // *Crit. Rev. Microbiol.*, 2009. Vol.35, No.4. P.283-309.
61. Antonopoulos DA, Huse SM, Morrison HG, Schmidt TM, Sogin ML, Young VB. Reproducible community dynamics of the gas-trointestinal microbiota following antibiotic perturbation. *Infect Immun.* 2009; 77(6):2367-75.
62. De La Cochetiere MF, Durand T, Lepage P, Bourreille A, Galmiche JP, Dore J. Resilience of the dominant human fecal microbiota upon short-course antibiotic challenge. *J Clin Microbiol.* 2005; 43(11):5588-92.
63. Nieuwenhuis EE, Visser MR, Kavelaars A, Cobelens PM, Fleer A, Harmsen W. et al. Oral antibiotics as a novel therapy for arthritis: evidence for a beneficial effect of intestinal *Escherichia coli*. *Arthritis Rheum.* 2000; 43(11):2583-9.
64. O'Dell JR, Paulsen G, Haire CE, Blakely K, Palmer W, Wees S. et al. Treatment of early seropositive rheumatoid arthritis with minocycline: four-year followup of a double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 1999; 42(8):1691-5.
65. O'Dell JR, Blakely KW, Mallek JA, Eckhoff PL, Leff RD, Wees SJ. et al. Treatment of early seropositive rheumatoid arthritis: a two-year, double-blind comparison of minocycline and hydroxychloroquine. *Arthritis Rheum.* 2001; 44(10):2235-41.
66. Chen J, Liu C. Is sulfasalazine effective in ankylosing spondylitis? A systematic review of randomized controlled trials. *J Rheumatol.* 2006; 33(4): 722-31.
67. Dethlefsen L, Relman DA. Incomplete recovery and individualized responses of the human distal gut microbiota to repeated antibiotic perturbation. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011;108 Suppl 1:4554-61.
68. FAO/WHO. Probiotics in food. Health and nutritional properties and guidelines for evaluation. FAO Food and Nutrition Paper No. 85 (ISBN 92-5-105513-0) 2006.
69. Salazar N, Binetti A, Gueimonde M, Alonso A, Garrido P, del

Gonzalez RC. et al. Safety and intestinal microbiota modulation by the exopolysaccharide-producing strains *Bifidobacterium animalis* IPLA R1 and *Bifidobacterium longum* IPLA E44 orally administered to Wistar rats. *Int J Food Microbiol.* 2011; 144 (3):342-51.

70. Mc Nulty NP, Yatsunenkov T, Hsiao A, Faith JJ, Muegge BD, Goodman AL. et al. The impact of a consortium of fermented milk strains on the gut microbiome of gnotobiotic mice and monozygotic twins. *Sci Transl Med.* 2011; 3 (106):106-06.

71. Amdekar S, Singh V, Singh R, Sharma P, Keshav P, Kumar A. *Lactobacillus casei* reduces the inflammatory joint damage associated with collagen-induced arthritis (CIA) by reducing the pro-inflammatory cytokines: *Lactobacillus casei*: COX-2 inhibitor. *J Clin Immunol.* 2011; 31(2):147-54.

72. So JS, Kwon HK, Lee CG, Yi HJ, Park JA, Lim SY. et al. *Lactobacillus casei* suppresses experimental arthritis by down-regulating T helper 1 effector functions. *Mol Immunol.* 2008; 45(9):2690-9.

73. Jenks K, Stebbings S, Burton J, Schultz M, Herbison P, Highton J. Probiotic therapy for the treatment of spondyloarthritis: a randomized controlled trial. *J Rheumatol.* 2010; 37 (10):2118-25.

74. Pineda MLA, Thompson S.F., Summers K., de Leon F., Pope J., Reid G.A. A randomized, double-blinded, placebo-controlled pilot study of probiotics in active rheumatoid arthritis. *Med. Sci. Monit.* 2011; 17(6) :CR347-54.

Авторская справка

Челпаченко Ольга Ефимовна

Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза УрО РАН, г. Оренбург
Доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории биомониторинга и молекулярно-генетических исследований
Российская Федерация, 460051, г. Оренбург, м/р Солнечный, ул. Школьная, 38
raiamak@mail.ru

Бухарин Олег Валерьевич

Оренбургский научный центр УрО РАН, председатель;
Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза УрО РАН, главный научный сотрудник
Академик РАН и РАМН, заслуженный деятель науки РФ, профессор, доктор медицинских наук
Российская Федерация, 460014, г. Оренбург, пер. Дмитриевский, 2
onckadri@mail.ru

Данилова Елена Ивановна

Оренбургский государственный медицинский университет. Институт последипломного образования
Кандидат медицинских наук, ассистент кафедры педиатрии
Российская Федерация, 460040, г. Оренбург, 63 линия, дом 46
Danilova@list.ru

Федотова Лариса Петровна

Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза УрО РАН, аспирант;
ГАУЗ ГКБ №6 г. Оренбурга, заведующая отделением кардиоревматологии детского стационара
Российская Федерация, 460000, г. Оренбург, ул. Ленинская 57-а
raiamak@mail.ru

Chelpachenko O. E., Bukharin O. V.,

Danilova E. I., Fedotova L. P.

MODERN IDEAS ON THE ROLE OF MICROBIAL FACTOR IN THE DEVELOPMENT OF INFLAMMATORY RHEUMATIC DISEASES

Institute of cellular and intracellular symbiosis of UD RAS;

Orenburg state medical university. Institute of postgraduate education,
Orenburg, Russian Federation

Abstract. The results of research work of native and foreign scientists on studying the role of microbial factor in formation and development of inflammatory rheumatic diseases have been summarized in this article. Most of the focus is concentrated on intestinal microbiota. The role of opportunistic pathogenic microflora hypercolonization and its persistent potential in arthritis pathogenesis has been noted. Pathogenic mechanisms ensuring antigen translocation of opportunistic microorganisms and immune cells from the oral cavity and intestines

into sinovium of joints have been described. The mechanism of antigenic mimicry of microbes and somatic cells from a perspective of symbiology that identifies autoimmune reactions leading to the development of inflammatory rheumatic infection is discussed. The role of genetic and other hereditary risk factors promoting dysbiotic disorders of microflora of intestinal microsymbiocenosis has been considered. Several new approaches to the treatment of locomotor apparatus pathology with the use of probiotics have been designated.

Key words: microbial factor, intestinal microbiome, inflammatory rheumatic diseases, joints, gyperkolonization of microorganisms, persistence potential

REFERENCES

1. Alekseeva E.I., Baranov A.A., Shuvalova M.P. i dr. Rheumatic diseases in children in Russian Federation: problem scope. - Pediatrics. Appendix 3 «Actual questions of pediatric cardiology at the VII Pediatric Congress in Russia». 2003; p. 2-10.
2. Stoll M.L. et al. *Arthritis Rheumatol.* 2014; 66(Supl 11); 5228-5229.
3. Sekirov I., Russell S.L., Antunes L.C.M., Finlay B.B. Gut microbiota in Health and Disease. *Physiol. Rev* 90: 859-904, 2010.
4. Agababova E.R. Some unclear and unsolved problems of seronegative spondyloarthropathies. *Scientific-Practical Rheumatology.* 2001; № 4: p.10-17.
5. *Rheumatology. Clinical Recommendations* edited by. E.L. Nasonova, M., 2005; p. 86-90.
6. Stebbings S, Munro K, Simon MA, Tannock G, Highton J, Harmsen H, et al. Comparison of the faecal microflora of patients with ankylosing spondylitis and controls using molecular methods of analysis. *Rheumatol (Oxf).* 2002; 41(12):1395-401.
7. Ley R., Lozupone C.A., Hamady M. et al. Worlds within worlds: evolution of the vertebrate gut microbiota. *Nat. Rev. Microbiol.*, 2008. 6. P.776-788.
8. Reid G, Younes JA, Van der Mei HC, Gloor GB, Knight R, Busscher HJ. Microbiota restoration: natural and supplemented recovery of human microbial communities. *Nat Rev Micro.* 2011; 9 (1):27-38.
9. Quigley EMM. Therapies aimed at the gut microbiota and inflammation: antibiotics, prebiotics, probiotics, synbiotics, anti-inflammatory therapies. *Gastroenterol Clin North Am.* 2011; 40 (1):207-22.
10. Isolauri E. Development of healthy gut microbiota early in life. *J Paediatr Child Health.* 2012; 48 Suppl 3:1-6.
11. Moore WEC, Moore LVH. The bacteria of periodontal diseases. *Periodontology* 2000. 1994; 5(1):66-77.
12. Seymour G, Ford P, Cullinan M, Leishman S, Yamazaki K. Relationship between periodontal infections and systemic disease. *Clin Microbiol Infect.* 2007; 13:3-10.
13. Gilbert RS, Kobayashi R, Sekine S, Fujihashi K. Functional transforming growth factor-beta receptor type II expression by CD4+ T cells in Peyer's patches is essential for oral tolerance induction. *PLoS One.* 2011;6(11): e27501.
14. Hadis U, Wahl B, Schulz O, Hardtke-Wolenski M, Schippers A, Wagner N, et al. Intestinal tolerance requires gut homing and expansion of FoxP3+ regulatory T cells in the lamina propria. *Immunity.* 2011; 34 (2):237-46.
15. Stebbings SM, Taylor C, Tannock GW, Baird MA, Highton J. The immune response to autologous bacteroides in ankylosing spondylitis is characterized by reduced interleukin 10 production. *J Rheumatol.* 2009; 36 (4):797-800.
16. Scher JU, Abramson SB. The microbiome and rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2011; 7 (10):569-78.
17. Ruutu M, Thomas G, Steck R, Degli-Esposti MA, Zinkernagel MS, Alexander K, et al. Beta-glucan triggers spondylarthritis and Crohn's disease-like ileitis in SKG mice. *Arthritis and Rheumatism.* 2012;64(7):2211-22.
18. Reveille JD. Genetic studies in the rheumatic diseases: present status and implications for the future. *J Rheumatol Suppl.* 2005; 72:10-3.
19. Khan MA, Mathieu A, Sorrentino R, Akkoc N. The pathogenetic role of HLA-B27 and its subtypes. *Autoimmun Rev.* 2007; 6 (3):183-9.
20. Maslowski KM, Mackay CR. Diet, gut microbiota and immune responses. *Nat Immunol.* 2011; 12(1):5-9.
21. Gibson G. Growth and activities of sulphate-reducing bacteria in gut contents of healthy subjects and patients with ulcerative colitis. *FEMS Microbiol Lett.* 1991; 86(2):103-11.
22. Matsuda H, Fujiyama Y, Andoh A, Ushijima T, Kajinami T, Bamba T. Characterization of antibody responses against rectal mucosa-associated bacterial flora in patients with ulcerative colitis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2000; 15(1):61-8.
23. Schwimmbeck PL, Yu DT, Oldstone MB. Autoantibodies to HLA B27 in the sera of HLA B27 patients with ankylosing spondylitis and Reiter's

syndrome. Molecular mimicry with *Klebsiella pneumoniae* as potential mechanism of autoimmune disease. *J Exp Med.* 1987; 166(1):173-81.

24. Yeoh N., Burton J.P., Suppiah P., Reid G., Stebbings S. The role of the Microbiome in Rheumatic Diseases. *Curr. Rheumatol. Rep.*(2013); 15:314.

25. Bukharin O.V., Valyishev A.V., Perunova N.B. i dr. Bacterial-fungal associations in intestines under the conditions of yeast-like fungi *Candida* genus colonization. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology.* 2002; № 5 : P.45-48.

26. Chelapachenko O.E. Pathogenical role of microbiocenosis of intestines in children with connective tissue dysplasia syndrome and possible ways of correction. Synopsis of doctoral thesis. Orenburg, 2003; 42 p.

27. Bukharin O.V., Lobakova E.S., Perunova N.B. i dr. Symbiosis and its role in infection. Ekaterinburg: UrD RAS, 2011; 301p.

28. Bukharin O.V., Perunova N.B. Microsymbiocenosis. – Ekaterinburg: UrD RAS, 2014; 260 p.

29. Malafeeva E.V., Gulneva M.Yu., Noskov S.M., Romanov V.A. Biofilm formation by opportunistic microorganisms, isolated in patients with rheumatic diseases. – *Clinical laboratory diagnostics.* 2014; №11: p.53-55.

30. Kartashova O.L., Utkina T.M. Regulation of persistent properties of microorganisms with factors of different origin (review). *Bulletin of Orenburg scientific centre UrD RAS.* 2013; № 1: p.4.

31. Utkina T.M., Potehina L.P., Kartashova O.L. Antimicrobial and antipersistent action of plant extractions of different wormwood species of South Siberia. 2014; № 3 : p. 93-96.

32. Kempell KE, Cox CJ, Hurlle M, Wong A, Wilkie S, Zanders ED, et al. Reverse transcriptase-PCR analysis of bacterial rRNA for detection and characterization of bacterial species in arthritis synovial tissue. *Infect Immun.* 2000; 68(10):6012-26.

33. Wegner N, Wait R, Sroka A, Eick S, Nguyen K-A, Lundberg K, et al. Peptidylarginine deiminase from *Porphyromonas gingivalis* citrullinates human fibrinogen and α -enolase: implications for autoimmunity in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2010; 62 (9):2662-72.

34. Vossenaar ER. Citrullinated proteins: sparks that may ignite the fire in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2004; 6(3):107.

35. Mikuls TR, Payne JB, Reinhardt RA, Thiele GM, Maziarz E, Cannella AC, et al. Antibody responses to *Porphyromonas gingivalis* (P. gingivalis) in subjects with rheumatoid arthritis and periodontitis. *Int Immunopharmacol.* 2009; 9(1): 38-42.

36. Hitchon CA, Chandad F, Ferrucci ED, Willemze A, Ioan-Facsinay A, Van der Woude D, et al. Antibodies to *Porphyromonas gingivalis* are associated with anticitrullinated protein antibodies in patients with rheumatoid arthritis and their relatives. *J Rheumatol.* 2010; 37(6):1105-12.

37. Hammer RE, Maika SD, Richardson JA, Tang JP, Taurog JD. Spontaneous inflammatory disease in transgenic rats expressing HLA-B27 and human beta 2 m: an animal model of HLA-B27-associated human disorders. *Cell.* 1990; 63(5):1099-112.

38. Sakaguchi S, Takahashi T, Hata H, Nomura T, Sakaguchi N. SKG mice, a new genetic model of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2003; 5 Suppl 3:10.

39. Morris AJ, Howden CW, Robertson C, Duncan A, Torley H, Sturrock RD, et al. Increased intestinal permeability in ankylosing spondylitis – primary lesion or drug effect? *Gut.* 1991; 32 (12):1470-2.

40. Martinez-Gonzalez O, Cantero-Hinojosa J, Paule-Sastre P, Gomez-Magan JC, Salvatierra-Rios D. Intestinal permeability in patients with ankylosing spondylitis and their healthy relatives. *Br J Rheumatol.* 1994; 33(7):644-7.

41. Bjarnason I, Takeuchi K. Intestinal permeability in the pathogenesis of NSAID-induced enteropathy. *J Gastroenterol.* 2009; 44 Suppl 19:23-9.

42. Blaschke S, Middel P, Dorner BG, Blaschke V, Hummel KM, Kroczeck RA, et al. Expression of activation-induced, T cell-derived, and chemokine-related cytokine/lymphotoxin and its functional role in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2003; 48 (7):1858-72.

43. May E, Marker-Hermann E, Wittig BM, Zeitz M, Buschenfelde KMZ, Duchmann R. Identical T-cell expansions in the colon mucosa and the synovium of a patient with enterogenic spondyloarthritis. *Gastroenterology.* 2000; 119 (6):1745-55.

44. Salmi M, Jalkanen S. Human leukocyte subpopulations from inflamed gut bind to joint vasculature using distinct sets of adhesion molecules. *J Immunol.* 2001; 166(7):4650-7.

45. Angelakis E, Bastelica D, Ben Amara A, El Filali A, Dutour A, Mege JL, et al. An evaluation of the effects of *Lactobacillus ingluvi* on body weight, the intestinal microbiome and metabolism in mice. *Microb Pathog.* 2012; 52 (1): 61-8.

46. Elli M, Colombo O, Tagliabue A. A common core microbiota between obese individuals and their lean relatives? Evaluation of the predisposition to obesity on the basis of the fecal microflora profile.

Med Hypotheses. 2010; 75(4): 350-2.

47. Stavropoulos-Kalinoglou A, Metsios GS, Koutedakis Y, Kitas GD. Obesity in rheumatoid arthritis. *Rheumatol (Oxf, Engl).* 2011; 50(3):450-62.

48. Giles JT, Ling SM, Ferrucci L, Bartlett SJ, Andersen RE, Towns M, et al. Abnormal body composition phenotypes in older rheumatoid arthritis patients: association with disease characteristics and pharmacotherapies. *Arthritis Rheum.* 2008; 59(6):807-15.

49. Ghoshal S, Witta J, Zhong J, de Villiers W, Eckhardt E. Chylomicrons promote intestinal absorption of lipopolysaccharides. *J Lipid Res.* 2009; 50(1): 90-7.

50. Senolt L, Krystufkova O, Hulejova H, Kuklova M, Filkova M, Cerezo LA, et al. The level of serum visfatin (PBEF) is associated with total number of B cells in patients with rheumatoid arthritis and decreases following B cell depletion therapy. *Cytokine.* 2011; 55(1):116-21.

51. Rho YH, Solus J, Sokka T, Oeser A, Chung CP, Gebretsadik T, et al. Adipocytokines are associated with radiographic joint damage in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2009; 60(7):1906-14.

52. Cani PD, Bibiloni R, Knauf C, Waget A, Neyrinck AM, Delzenne NM et al. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice. *Diabetes.* 2008; 57(6):1470-81.

53. Cani PD, Possemiers S, Van de Wiele T, Guiot Y, Everard A, Rottier O, et al. Changes in gut microbiota control inflammation in obese mice through a mechanism involving GLP-2-driven improvement of gut permeability. *Gut.* 2009; 58(8):1091-103.

54. Muller H, de Toledo FW, Resch KL. Fasting followed by vegetarian diet in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review. *Scand J Rheumatol.* 2001; 30(1):1-10.

55. Pravdyuk N.G., Shostak N.A. Hypermobility syndrome: clinical manifestations, differential diagnosis, therapy approaches. *Rational pharmacotherapy in cardiology.* 2008; № 3: P.70-75.

56. Kadurina T.I., Gorbunova V.N.. Connective tissue dysplasia. *St.Pb.,* 2009; 722 p.

57. Denisov-Nikolskiy Yu.I., Omelyanenko N.P., Mironov S.P. i dr. Bone tissue. Structural-functional characteristics of its main components. Actual problems of theoretical and clinical osteoarthology. M., 2005; P.335-336.

58. Souza-Moreira T.M., Severi J.A., Lee K. et al. Anti-candida targets and cytotoxicity of casuarinin isolated from *Plinia cauliflora* leaves in a bioactivity-guided study. *Molecules,* 2013, Vol.18, No.7. P.8095-8108.

59. Alonso R., Llopi I., Flores C. et al. Different adhesions for type IV collagen on *Candida albicans*: identification of a lectin-like adhesion recognizing the 7S(IV) domain. *Microbiol.,* 2001. Vol.147. P.1971-1981.

60. Van Asbeck E.C., Clemons K.V., Stevens D.A. *Candida parapsilosis*: a review of its epidemiology, pathogenesis, clinical aspects, typing and antimicrobial susceptibility. *Crit. Rev. Microbiol.,* 2009. Vol.35, No.4. P.283-309.

61. Antonopoulos DA, Huse SM, Morrison HG, Schmidt TM, Sogin ML, Young VB. Reproducible community dynamics of the gastrointestinal microbiota following antibiotic perturbation. *Infect Immun.* 2009; 77(6):2367-75.

62. De La Cochetiere MF, Durand T, Lepage P, Bourreille A, Galmiche JP, Dore J. Resilience of the dominant human fecal microbiota upon short-course antibiotic challenge. *J Clin Microbiol.* 2005; 43(11):5588-92.

63. Nieuwenhuis EE, Visser MR, Kavelaars A, Cobelens PM, Flier A, Harmsen W. et al. Oral antibiotics as a novel therapy for arthritis: evidence for a beneficial effect of intestinal *Escherichia coli*. *Arthritis Rheum.* 2000; 43(11):2583-9.

64. O'Dell JR, Paulsen G, Haire CE, Blakely K, Palmer W, Wees S. et al. Treatment of early seropositive rheumatoid arthritis with minocycline: four-year followup of a double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 1999; 42(8):1691-5.

65. O'Dell JR, Blakely KW, Mallek JA, Eckhoff PL, Leff RD, Wees SJ. et al. Treatment of early seropositive rheumatoid arthritis: a two-year, double-blind comparison of minocycline and hydroxychloroquine. *Arthritis Rheum.* 2001; 44(10):2235-41.

66. Chen J, Liu C. Is sulfasalazine effective in ankylosing spondylitis? A systematic review of randomized controlled trials. *J Rheumatol.* 2006; 33(4): 722-31.

67. Dethlefsen L, Relman DA. Incomplete recovery and individualized responses of the human distal gut microbiota to repeated antibiotic perturbation. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011;108 Suppl 1:4554-61.

68. FAO/WHO. Probiotics in food. Health and nutritional properties and guidelines for evaluation. FAO Food and Nutrition Paper No. 85 (ISBN 92-5-105513-0) 2006.

69. Salazar N, Binetti A, Gueimonde M, Alonso A, Garrido P, del Gonzalez RC. et al. Safety and intestinal microbiota modulation by the exopolysaccharide-producing strains *Bifidobacterium animalis* IPLA R1 and *Bifidobacterium longum* IPLA E44 orally administered to Wistar rats. *Int J Food Microbiol.* 2011; 144 (3):342-51.

70. Mc Nulty NP, Yatsunenkov T, Hsiao A, Faith JJ, Muegge BD, Goodman AL. et al. The impact of a consortium of fermented milk strains on the gut microbiome of gnotobiotic mice and monozygotic twins. *Sci Transl Med.* 2011; 3 (106):106-06.

71. Amdekar S, Singh V, Singh R, Sharma P, Keshav P, Kumar A. *Lactobacillus casei* reduces the inflammatory joint damage associated with collagen-induced arthritis (CIA) by reducing the pro-inflammatory cytokines: *Lactobacillus casei*: COX-2 inhibitor. *J Clin Immunol.* 2011; 31(2):147-54.

72. So JS, Kwon HK, Lee CG, Yi HJ, Park JA, Lim SY. et al. *Lactobacillus casei* suppresses experimental arthritis by down-regulating T helper 1 effector functions. *Mol Immunol.* 2008; 45(9):2690-9.

73. Jenks K, Stebbings S, Burton J, Schultz M, Herbison P, Highton J. Probiotic therapy for the treatment of spondyloarthritis: a randomized controlled trial. *J Rheumatol.* 2010; 37 (10):2118-25.

74. Pineda MLA, Thompson S.F., Summers K., de Leon F., Pope J., Reid G.A. A randomized, double-blinded, placebo-controlled pilot study of probiotics in active rheumatoid arthritis. *Med. Sci. Monit.* 2011; 17(6):CR347-54.

Authors

Chelpachenko Olga E.

MD, Professor

460051, g. Orenburg, m/r Solnechnyy, ul. Shkolnaya, 38, tel. (3532)77-59-08, e-mail: raiaamak@mail.ru

Buharin Oleg V.

RAS member, professor, MD

Russian Federation, 460014, Orenburg, per. Dmitrievskiy, 2-1

e-mail: onckadri@mail.ru

Danilova Elena I.

Russian Federation, 460040, Orenburg, 63 line, 46

e-mail: Danilova@list.ru

Fedotova Larisa P.

Russian Federation, 460000, Orenburg, ul. Leninskaya 57-a-52

e-mail: raiaamak@mail.ru

УДК.578.53/571.27/616-092.18

Черешнев В. А.

ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ВИЧ/СПИД

Расширенный Учёный совет Института иммунологии и физиологии

Уральского отделения Российской академии наук, г. Екатеринбург, 11.06.2015

Резюме. Вирус СПИДа открыт в 1983 году. За прошедшие 32 года вакцина против СПИДа не создана. При вовремя назначенном и правильно проводимом лечении развитие болезни можно приостановить. Но полного излечения не происходит. Это обусловлено ключевыми факторами патогенеза ВИЧ инфекции: высокой изменчивостью вируса, специфической тропностью к иммунокомпетентным клеткам, ролью процессов первичной инфекции в развитии болезни, хронической активацией иммунной системы, нарушениям и в системе регуляции иммунного гомеостаза. Важную роль в изучении патогенеза ВИЧ инфекции играют математические модели.

Ключевые слова: иммунология, патофизиология, ВИЧ инфекция, СПИД

Имунопатофизиология механизмов развития ВИЧ-инфекции и СПИДа



Рис. 1. Проблема СПИДа.

На рис. 1 иллюстрирована проблема СПИДа. Сегодня эффективны только профилактические мероприятия. Известно, как передаётся заболевание, известно, что опасно, а вот лекарств против СПИДа нет. Есть лекарства, которые останавливают болезнь, но не вылечивают ее. Нет микробицидов и нет вакцины против СПИДа.

Вирус был открыт в 1983 году



Рис. 2. История ВИЧ-инфекции

Прошло 32 года, и некоторые фирмы, производящие лекарства, уже закрывают, потому что от их препаратов поражается иммунная система.

Всего две системы в организме имеют память, это память иммунологическая и память нервной системы. Больше ни одна. Но если нервная система когнитивная, формирует память в реальных условиях, это память обстоятельств и память динамики, то иммунологическая память — вне нашего сознания. Человек, переболевший гриппом, не может сказать, настроены ли его лимфоузлы так, чтобы в следующем году ничего подобного не было. Хотя и клоны есть, и инфекция была, но вирус гриппа каждый год создаёт новый мутационный штамм, со всеми вытекающими последствиями. Нужна новая вакцина.