

МИКРОБНЫЕ АГЕНТЫ КАК ТРИГГЕРЫ РАЗВИТИЯ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

Фрольцова Ю.Г.,

Лапштаева А. В.,

Еремкина Т.Я.,

Костина Ю. А.,

ФГБОУ ВО «Мордовский государственный университет им. Н.П.Огарева»,
медицинский институт.

MICROBIAL AGENTS AS TRIGGERS OF DEVELOPING MULTIPLE SCLEROSIS

Froltsova Yu.G,

Lapshtaeva Anna Vasilevna,

Eremkina T.Ya.,

Kostina Yulia Alexandrovna

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "National Research
Ogarev Mordovia State University", Medical Institute.

Резюме. Рассеянный склероз (РС) в настоящее время является актуальной медико-социальной проблемой. Это обусловлено высокой распространенностью данной патологии среди неврологических заболеваний с преимущественным поражением лиц молодого возраста и последующей стремительной инвалидизацией. Данное заболевание все еще остается загадкой для медицины в виду своей неоднозначной этиологии, полиморфизма клинических проявлений и нестабильного течения. Несмотря на значительное развитие современных инструментальных методов диагностики, для рассеянного склероза до сих пор не были выявлены патогномоничные признаки, позволяющие с высокой точностью диагностировать заболевание на ранних этапах. В настоящий момент с уверенностью можно сказать лишь о том, что РС является нейродегенеративным заболеванием, сопровождающимся демиелинизацией и гибелью нервных клеток. Сложные и разнообразные патогенетические механизмы позволяют предположить мультифакториальный характер заболевания, которое развивается при сочетании внешних факторов и наследственной предрасположенности, обуславливающей нарушение иммунной толерантности. Наиболее обоснованной является полигенная теория возникновения РС, подразумевающая, что генотип больных РС состоит из множества генов, каждый из которых вносит свою лепту в развитие заболевания. Было выявлено более 100 генов, ассоциированных с РС, среди которых особое место занимает HLA система (human leukocyte antigen), контролирующая взаимодействие иммунокомпетентных клеток и осуществляющая иммунный ответ. Кроме этого, идентифицированы новые гены-кандидаты, способствующие развитию РС: гены рецепторов интерлейкина 2 и 7 (IL-2R, IL-7R), кластера дифференцировки 6 (CD6) и 58 (CD58), фактора некроза опухоли α , регуляторного фактора интерферона 8

MICROBES AND MULTIPLE SCLEROSIS

(IRF8), интерлейкина 12A (IL12A) и другие. Однако для реализации генетической предрасположенности необходимо воздействие внешних триггерных факторов. Активация демиелинизирующего процесса довольно часто инициируется различными инфекционными агентами, среди которых наиболее изучены вирусы Эпштейна-Барр, Джона-Каннингема, острого энцефаломиелита, человеческие эндогенные ретровирусы. Особое внимание в развитии нейродегенеративных нарушений заслуживает изменение микробиоты кишечника за счет таких микроорганизмов, как *Candida albicans*, *Staphylococcus aureus*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Bacteroides*, *Proteobacteria* and *Firmicutes*. Данный дисбаланс оказывает значительное влияние на функционирование иммунной и нервной систем, принимая участие в процессах нейрогенеза, миелинизации, активации клеточного и гуморального типов иммунного ответа. В настоящем обзоре представлены и проанализированы последние данные отечественной и зарубежной литературы, посвященной изучению эпидемиологических особенностей РС, а также микробиологических факторов риска развития заболевания.

Ключевые слова: рассеянный склероз; нервные клетки; генетическая предрасположенность; демиелинизация; воспаление; микробиота; бактерии; вирусы.

Abstract. Multiple sclerosis (MS) currently represents a pressing medical and social issue. This is due to the high prevalence of this pathology among neurological diseases preferentially affecting young people and subsequent rapid disability. This disease still remains a mystery for medicine due to its ambiguous etiology, polymorphism of clinical manifestations and unstable course. Despite the marked development of modern instrumental diagnostic methods, pathognomonic

MICROBES AND MULTIPLE SCLEROSIS

signs have not yet been identified for multiple sclerosis allowing to diagnose the disease with high accuracy at early stages. At the moment, we may only say with confidence that MS is a neurodegenerative disease accompanied by rapid demyelination and death of nerve cells. Complex and diverse pathogenetic mechanisms suggest a multifactorial nature of the disease, which develops due to combination of external factors and hereditary predisposition, which causes altered immune tolerance. The polygenic theory of MS is most substantiated, which implies that the genotype of MS patients consists of many genes, each of which contributes to the disease development. More than 100 genes associated with MS have been identified, among which a special place is taken by the HLA system (human leukocyte antigen), which controls the interaction of immunocompetent cells and carries out an immune response. In addition, new candidate genes have been identified that contribute to the development of MS: interleukin 2 and 7 receptors (IL-2R, IL-7R), differentiation cluster 6 (CD6) and 58 (CD58), tumor necrosis factor α , interferon regulatory factor 8 (IRF8), interleukin 12A (IL12A) and others. However, to uncover genetic predisposition, it is necessary to experience external trigger factors. The activation of demyelinating process is quite often initiated by various infectious agents, among which the most studied are Epstein-Barr virus, John-Cunningham virus, acute encephalomyelitis virus, and human endogenous retroviruses. Intestinal microbiota altered by *Candida albicans*, *Staphylococcus aureus*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Bacteroides*, *Proteobacteria* and *Firmicutes* deserved special attention in developing neurodegenerative disorders. Such an imbalance profoundly affects immune and nervous system functioning, taking part in neurogenesis, myelination, activation of cellular and humoral immune responses. Here we review and analyzes the latest data accumulated in domestic and foreign literature regarding the study of the MS epidemiological features, as well as microbiological risk factors for disease development..

Keywords: multiple sclerosis, genetic predisposition, demyelination, inflammation, viruses, microbiota.

MICROBES AND MULTIPLE SCLEROSIS

1 Рассеянный склероз (РС) – это хроническое, демиелинизирующее
2 заболевание центральной нервной системы (ЦНС), обусловленное
3 аутоиммунно-воспалительными и нейродегенеративными процессами и
4 характеризующееся полиморфизмом клинических проявлений. РС — одно
5 из наиболее распространенных органических поражений головного и
6 спинного мозга. По данным систематического анализа Global Burden of
7 Disease Study в 2016 году во всем мире зарегистрировано 2221188 случаев
8 заболевания [27]. Для эпидемиологии РС характерен феномен «градиента
9 широты», то есть увеличение распространенности заболевания по мере
10 удаления от экватора [29]. Максимальная распространенность РС (более 200
11 случаев на 100 тысяч жителей) зарегистрирована в Шотландии и Северной
12 Ирландии, на острове Сицилия. Наиболее высокие показатели отмечаются
13 в странах Северной Америки и Западной Европы (164,6 и 127,0 случаев на
14 100 тысяч населения соответственно) [27]. К зонам низкого риска развития
15 заболевания относятся Восточная Азия, Тропическая Африка и острова
16 Карибского моря (2,2, 2,1 и 0,3-1,9 случаев на 100 тысяч населения
17 соответственно) [30]. В Российской Федерации в большинстве регионов
18 распространенность множественного склероза составляет 25-70 случаев
19 заболевания на 100 тысяч жителей [14], и по последним данным, в стране
20 насчитывается около 30-45 тысяч больных [3].

21 В настоящее время во многих странах мира наблюдается увеличение
22 частоты РС, так, с 1990 года заболеваемость в мире увеличилась на 10,4 %.
23 В России в период с 2017 по 2019 год заболеваемость возросла почти в 2
24 раза [3]. Необходимо отметить, что в последние годы рост заболеваемости
25 сопровождается расширением возрастных рамок дебюта РС в сторону лиц
26 молодого возраста [7], что приводит к снижению качества жизни
27 трудоспособного населения и раннему развитию инвалидизации. У

MICROBES AND MULTIPLE SCLEROSIS

28 большинства больных в течение первых 5 лет болезни отмечается
29 значительное ухудшение качества жизни, а через 16 лет наблюдается утрата
30 способности к самообслуживанию и передвижению [10]. По данным Scalfari
31 А. с соавторами, для пациентов с РС характерно снижение
32 продолжительности жизни, а также увеличение смертности в 1,5-2 раза по
33 сравнению с общей популяцией [37]. Таким образом, РС остается одной из
34 наиболее сложных медико-социальных проблем.

35 Несмотря на активное изучение заболевания, вопросы этиологии РС к
36 настоящему времени остаются окончательно нерешенными. Сложные и
37 разнообразные патогенетические механизмы позволяют предположить
38 мультифакториальный характер заболевания, которое развивается при
39 сочетании внешних факторов (вирусные агенты, изменение кишечной
40 микробиоты, гиповитаминозы D и A, ожирение, курение) и наследственной
41 предрасположенности, обуславливающей нарушение иммунной
42 толерантности.

43 Настоящий обзор посвящен анализу данных отечественной и
44 зарубежной литературы, посвященной изучению микробных факторов
45 риска развития РС.

46 На сегодняшний день выявлено более 100 генов, ассоциированных с
47 предрасположенностью к развитию РС [18, 36]. Наиболее обоснованной
48 является полигенная теория, подразумевающая то, что генотип больных РС
49 состоит из множества генов, каждый из которых вносит свою лепту в
50 развитие заболевания.

51 Важную роль играют гены главного комплекса гистосовместимости
52 МНС (major histocompatibility complex), локализованные на коротком плече
53 6 аутосомной хромосомы. К данному комплексу относится система HLA

MICROBES AND MULTIPLE SCLEROSIS

(human leukocyte antigen), которая контролирует взаимодействие иммунокомпетентных клеток, распознавание собственных и чужеродных клеток и осуществление иммунного ответа [38, 13, 11]. Гены МНС имеют те же обозначения, что и HLA антигены, и включают в себя одну или несколько букв, обозначающих ген, и цифру, обозначающую аллель данного гена [12]. Наиболее изученным является ген HLA-DRB1. Носительство аллеля HLA-DRB1*15:01 увеличивает риск развития РС в 3 раза [18, 36]. Протективными в отношении развития РС являются аллели HLA-DRB1*14 в северноевропейской популяции и HLA-DRB1*01, HLA-DRB1*07, HLA-DRB1*11 у европеоидов [8]. В исследовании Кулаковой О.Г. с соавторами аллели HLA-DRB1*01, HLA-DRB1*17 и HLA-DRB1*11 ассоциированы с развитием РС у русских [9]. В иранской популяции выявлена ассоциация между аллелями HLA-DRB1*07, HLA-DRB1*11 и HLA-DRB1*15 с развитием первично-прогрессирующего РС [38]. Также имеются данные о протективном влиянии HLA-DQB1 на презентацию белка миелина при РС. Выделяют около 66 однонуклеотидных полиморфизмов гена, которые с наибольшей частотой встречаются у европейцев, реже - у африканцев и азиатов [5].

Методом исследования общегеномных ассоциаций идентифицированы новые гены-кандидаты, способствующие развитию РС, такие как ген рецептора IL-2 (IL-2R), рецептора IL-7 (IL-7R), С-типа лектина домена семейства 16 (CLEC16A), кластера дифференцировки 6 (CD6) и 58 (CD58), регуляторного фактора интерферона 8 (IRF8), IL-12A, транскрипционного фактора 3 олигодендроцитов и фактора некроза опухоли α индуцируемый белок 3 (Olig3-TNFAIP3), ген рецептора 4 простагландина E (PTGER4), регулятора сигнального пути G-белка (RGS1) и члена суперсемейства рецепторов фактора некроза опухоли 1A

MICROBES AND MULTIPLE SCLEROSIS

(TNFRSF1A) [25]. Важным направлением является проведение дальнейших масштабных исследований, позволяющих определить вклад данных генов в развитие заболевания.

Однако для реализации генетической предрасположенности необходимо воздействие внешних факторов. Активация демиелинизирующего процесса довольно часто инициируется различными вирусами. Влияние инфекционного фактора на развитие РС подтверждается высоким титром в крови и ликворе больных антител к *Herpes simplex virus-1,2 (HSV-1,2)*, *Epstein-Barr virus (EBV)*, *Human cytomegalovirus*, *Influenza virus C*, *Parainfluenzae virus* [6].

Особое значение уделяется *EBV*. Существует мнение, что РС не развивается без данного вируса, однако, в свою очередь, инфицирования не достаточно для развития заболевания [17]. Согласно последним данным, инфицирование вирусом в детском возрасте увеличивает риск развития РС в 15 раз, в подростковом и среднем возрасте - в 30 раз [31]. В основе пускового механизма лежит феномен молекулярной мимикрии: сходство антигенных эпитопов вируса с белками миелина человека приводит к взаимодействию аутоагрессивных Т-лимфоцитов с антигенами собственного миелина ЦНС, оказывая повреждающее действие [33]. В одном из исследований было установлено, что большинство больных РС имеют высокий уровень антител к капсидному антигену (анти-VCA IgG) и к ядерному антигену вируса (анти-EBNA-1 IgG). Необходимо отметить, что высокий титр анти-VCA IgG был ассоциирован с носительством гена HLA-DRB1, что доказывает роль генетической предрасположенности в развитии заболевания [40].

MICROBES AND MULTIPLE SCLEROSIS

В последние годы значительная роль отводится изучению влияния человеческих эндогенных ретровирусов (*HERV*) на развитие РС. Предполагают, что *HERV* вносят вклад в патогенез аутоиммунных и нейродегенеративных заболеваний, так как способны влиять на экспрессию генов, прежде всего, системы HLA, а также приводить к нарушению иммунной толерантности. Активировать ретровирус могут инфекционные агенты, а также химические и физические факторы внешней среды. Имеются данные, что *EBV*, находясь в латентном состоянии, ассоциирован в организме с *HERV* и способствует его активации. Активный *HERV* может вызывать процессы демиелинизации и прогрессирование РС [28].

Среди других инфекционных агентов, предположительно влияющих на возникновение РС, особое внимание привлекают штаммы малоизученного вируса острого энцефаломиелита человека (*HAEV*), относящегося к семейству *Rhabdoviridae* и имеющего сходную молекулярно-генетическую структуру с вирусом бешенства. *HAEV* был обнаружен в спинномозговой жидкости и крови больных множественным склерозом. Следует отметить, что у 28% пациентов выявлены вируснейтрализующие антитела в высоком титре, несмотря на то, что никто из них не был вакцинирован против бешенства, а также отмечалась активация клеточного звена иммунитета к *HAEV* в стадии обострения [4]. Однако, ввиду малого количества исследований в отношении вируса на данный момент невозможно достоверно утверждать об его ассоциации с развитием РС.

Ряд авторов высказали предположение, что ДНК-содержащий вирус Джона-Каннингема (*John Cunningham (JC) virus*) может являться триггером развития РС. 70-90% населения инфицированы данным вирусом: первичное заражение происходит, как правило, в детском возрасте и протекает

MICROBES AND MULTIPLE SCLEROSIS

бессимптомно. При выраженном угнетении Т-клеточного звена иммунитета происходит реактивация вируса Джонна-Каннингема и проникновение его в ЦНС, вызывая лизис олигодендроцитов и демиелинизацию. Следы данного вируса обнаружены в тканях головного мозга пациентов, страдающих РС. По данным Mazzoni E и соавторами, титр антител IgG к эпитопам JCRyV VP1 у пациентов с РС на 50% ниже, чем у здоровых людей, что свидетельствует о недостаточности гуморального иммунного ответа на антигены JCRyV VP1 и специфических иммунных нарушениях у данной группы пациентов [34].

Особое внимание в развитии нейродегенеративных нарушений заслуживает изменение микробиоты кишечника. Известно тесное взаимодействие между кишечной микробиотой и ЦНС. Доказано, что кишечная микробиота посредством нейротрансмиттеров, нейрометаболитов, микробных соединений, принимает активное участие в процессах нейрогенеза, миелинизации, активации микроглии, что может являться важным аспектом в патогенезе РС [21]. Также микробиота оказывает значимое влияние на функционирование иммунной системы человека. Так, клеточный и гуморальный типы иммунного ответа могут активироваться представителями кишечной микрофлоры. Например, сегментированные нитчатые бактерии стимулируют дифференцировку аутореактивных Т-хелперов 17-го типа (Th17) [23]. Причем на спектр продуцируемых лимфоцитами цитокинов влияет вид микроорганизма: при распознавании *Candida albicans* Th17 может продуцировать интерлейкин-17 (IL-17) и интерферон γ (IFN γ), *Staphylococcus aureus* - IL-17 и IL-10 [42].

Исследованиями ряда авторов установлено, что кишечная микрофлора при РС значительно отличается от микробиоценоза у здоровых лиц. По данным Chen J., у больных РС преобладало обогащение

MICROBES AND MULTIPLE SCLEROSIS

бактериоидами родов *Pedobacter* и *Flavobacterium*, фирмикутами *Blautia* и *Dorea*, протеобактериями *Pseudomonas* и *Mycoplana*, а содержание *Parabacteroides*, *Erysipelotrichaceae*, *Lachnospiraceae*, *Veillonellaceae*, *Haemophilus* было ниже, чем у здоровых [22]. В работе Jangi S с соавторами при заболевании отмечалось увеличение в составе микробиоценоза кишечника числа бактерий рода *Acinetobacter* и снижение доли рода *Bacteroides* [26]. Более детальное изучение микробиома, проведенное в 2017 году в США, показало, что у больных с РС также наблюдается уменьшение *Parabacteroides distasonis* и увеличение содержания *Acinetobacter calcoaceticus* и муцинредуцирующих бактерий *Akkermansia muciniphila*, которые, уменьшая количество муцина, основного компонента слизи, приводят к повышению проницаемости стенки кишечника, проникновению микробов в несвойственные им ниши и взаимодействию клеток иммунной системы с микроорганизмами [20]. Транслокация бактерий под базальную мембрану эпителиальных пластов служит пусковым механизмом дифференцировки «наивных» Т-лимфоцитов в Th17-типа [16].

В ходе дальнейших экспериментов также было доказано влияние *A. calcoaceticus* на иммунную регуляцию в виде снижения содержания регуляторных Т-лимфоцитов (Treg) и увеличения содержания Т-хелперов 1-го типа (Th1) продуцирующих противовоспалительные цитокины, особенно IL-10. По данным Berer K. с соавторами, колонизация стерильных мышей микробиотой кишечника больных РС способствует развитию экспериментального аутоиммунного энцефаломиелита (ЭАЭ) - животной модели РС, напоминающей его патологические, клинические и иммунологические особенности, а также вызывает более агрессивное течение заболевания, что может быть связано с отсутствием у грызунов в мезентериальных лимфатических узлах Т-лимфоцитов [19].

MICROBES AND MULTIPLE SCLEROSIS

187 Наиболее редко, у 11% больных, выявлялись *Clostridium spp.*, однако
188 отмечалась их связь с более тяжелым течением заболевания. Установлено,
189 что продуцируемый *C. perfringens* ϵ -токсин способен преодолевать
190 гематоэнцефалический барьер, вызывать повреждение нейронов мозжечка,
191 гибель олигодендроцитов и демиелинизацию [32].

192 У больных РС с большей длительностью и тяжестью заболевания
193 отмечается увеличение бактерий рода *Bifidobacterium*, тесно
194 взаимосвязанных с количеством Th17 [1]. При изменении кишечного
195 микробиома Т-лимфоциты способны менять свой фенотип и
196 функциональную активность, что приводит к иммунному дисбалансу и
197 предрасполагает к развитию аутоиммунных заболеваний [39]. Содержание
198 бактерий рода *Lactobacillus* у пациентов с РС, наоборот, было более низким.
199 Показано, что при незначительной доле данных микроорганизмов в составе
200 микробиоценоза кишечника наблюдается увеличение аутореактивных
201 популяций Th17-типа — DP Th17 [2]. Интересно, что использование
202 *Lactobacillus helveticus* SBT2171 (LN2171) оказывало положительное
203 влияние на клиническое течение ЭАЭ у мышей, заметно снижая продукцию
204 IL-6, последующую дифференцировку Th17 и инфильтрацию ЦНС [41].

205 Говоря о составе микробиоты, нельзя не упомянуть о грибах рода
206 *Candida spp.*, которые являются представителями нормальной микрофлоры
207 кишечника. При длительном РС уровень *Candida spp.* увеличивается,
208 однако многие авторы считают это результатом развивающегося дисбиоза
209 [2, 35].

210 Таким образом, в настоящее время важное значение микробиоты
211 кишечника в развитии РС не поддается сомнению. Однако данных об
212 особенностях состава микробиома больных не достаточно для установления

MICROBES AND MULTIPLE SCLEROSIS

213 связи с этиопатогенезом данного заболевания. Коррекция состава
214 микробиоценоза оказывала влияние на течение РС, поэтому дальнейшее
215 изучение данного вопроса может способствовать развитию нового
216 направления терапии РС.

217 *Заключение.* Анализ результатов отечественных и зарубежных
218 исследований показал, что РС является полиэтиологическим заболеванием.
219 Достоверным фактором развития заболевания считается наследственная
220 предрасположенность, на фоне которой развиваются аутоиммунные
221 реакции, приводящие к демиелинизации и нейродегенерации ЦНС.
222 Реализация данных механизмов чаще всего инициируется множеством
223 триггерных факторов, основными из которых являются активные герпес-
224 вирусные инфекции. Прочие факторы, такие как *HERV*, *HAEV*, изменение
225 микробиоты, безусловно, влияют на течение РС, однако этих данных
226 недостаточно для определения достоверной связи с причиной
227 возникновения РС. Дальнейшее изучение иммуноопосредованных
228 механизмов и роли факторов окружающей среды в патогенезе
229 демиелинизации нервной ткани позволит найти новые подходы в лечении и
230 обозначить методы своевременной диагностики и профилактики РС,
231 приводящего к столь тяжелым неврологическим нарушениям и высокой
232 инвалидизации молодого населения.

МЕТАДААННЫЕ

Фамилия, имя, отчество, ученая степень, ученое звание, должность автора, ответственного за дальнейшую переписку с редакцией (на русском и английском языках).

Лапштаева Анна Васильевна, доцент кафедры иммунологии, микробиологии и вирусологии ФГБОУ ВО «Мордовский государственный университет им. Н.П.Огарева».

Lapshtaeva Anna Vasilevna, Docentof Department of Immunology, Microbiology and Virology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "National Research Ogarev Mordovia State University"

Название учреждения, где работает ответственный автор (в русском и официально принятом английском вариантах).

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарёва".

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "National Research Ogarev Mordovia State University"

Почтовый адрес для переписки с указанием почтового индекса (на русском и английском языках).

430005, Россия, Республика Мордовия, г. Саранск, ул. Большевистская, д. 68

430005, Russian Federation, Saransk, Ulitsa Bol'shevistskaya, dom 68

Телефон, факс (с указанием кода страны и города), e-mail.

MICROBES AND MULTIPLE SCLEROSIS

8(927)1773555, av_lapshtaeva@mail.ru

7(927)1773555, av_lapshtaeva@mail.ru

Фамилия и инициалы остальных соавторов, их ученые степени, ученые звания, должности.

Фрольцова Ю.Г., студент Медицинского института ФГБОУ ВО «Мордовский государственный университет им. Н.П.Огарева».

Евсеева Т.Я., ординатор кафедры нервных болезней и психиатрии Медицинского института ФГБОУ ВО «Мордовский государственный университет им. Н.П.Огарева».

Костина Ю.А., доцент кафедры иммунологии, микробиологии и вирусологии ФГБОУ ВО «Мордовский государственный университет им. Н.П.Огарева».

Полное название статьи, направляемой в редакцию.

МИКРОБНЫЕ АГЕНТЫ КАК ТРИГГЕРЫ РАЗВИТИЯ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

Количество страниц текста, количество рисунков, количество таблиц.

8 страниц

Указать, для какого раздела журнала предназначена работа: лекция, обзор, оригинальная статья, краткое сообщение.

Обзор

Дата отправления работы.

22.12.2020

ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ

МИКРОБНЫЕ АГЕНТЫ КАК ТРИГГЕРЫ РАЗВИТИЯ РАССЕЯННОГО
СКЛЕРОЗА

MICROBIAL AGENTS AS TRIGGERS OF MULTIPLE SCLEROSIS
DEVELOPMENT

Фрольцова Ю.Г., студент Медицинского института ФГБОУ ВО
«Мордовский государственный университет им. Н.П.Огарева».

Froltsova Yu.G, student of Medical Institute Federal State Budgetary Educational
Institution of Higher Education "National Research Ogarev Mordovia State
University".

Лапштаева Анна Васильевна, доцент кафедры иммунологии,
микробиологии и вирусологии ФГБОУ ВО «Мордовский государственный
университет им. Н.П.Огарева».

Lapshtaeva Anna Vasilevna, Docent of Department of Immunology,
microbiology and Virology, Federal State Budgetary Educational Institution of
Higher Education "National Research Ogarev Mordovia State University".

Еремкина Т.Я., ординатор кафедры нервных болезней и психиатрии
Медицинского института ФГБОУ ВО «Мордовский государственный
университет им. Н.П.Огарева»

Eremkina T.Ya., Resident of the Department of Nervous Diseases and Psychiatry
of Medical Institute Federal State Budgetary Educational Institution of Higher
Education "National Research Ogarev Mordovia State University".

MICROBES AND MULTIPLE SCLEROSIS

Костина Юлия Александровна, доцент кафедры иммунологии, микробиологии и вирусологии ФГБОУ ВО «Мордовский государственный университет им. Н.П.Огарева».

Kostina Yulia Alexandrovna, Docent of Department of Immunology, microbiology and Virology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "National Research Ogarev Mordovia State University".

ФГБОУ ВО «Мордовский государственный университет им. Н.П.Огарева», медицинский институт.

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "National Research Ogarev Mordovia State University", Medical Institute.

Микробы и рассеянный склероз

Microbes and multiple sclerosis

Ключевые слова: рассеянный склероз, генетическая предрасположенность, демиелинизация, воспаление, вирусы, микробиота.

Keywords: multiple sclerosis, genetic predisposition, demyelination, inflammation, viruses, microbiota.

+7(927)1773555, av_lapshtaeva@mail.ru

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Порядковый номер ссылки	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес (URL) цитируемой статьи
1	Абдурасулова И.Н., Ермоленко Е.И., Мацулевич А.В., Абдурасулова К.О., Тарасова Е.А., Кудрявцев И.В., Бисага Г.Н., Суворов А.Н., Клименко В.М. Влияние пробиотических энтерококков и глатирамера ацетата на тяжесть экспериментального аллергического энцефаломиелита у крыс. Российский физиологический журнал им. И.М.	Abdurasulova I.N., Ermolenko E.I., Matsulevich A.V., Abdurasulova K.O., Tarasova E.A., Kudryavtsev I.V., Bisaga G.N., Suvorov A.N., Klimenko V.M. Effect of probiotic enterococci and glatiramer acetate on the severity of experimental allergic encephalomyelitis in rats. Formerly I. M. Sechenov Physiological Journal, 2016, Vol. 102, no. 4, pp. 463-479.	https://www.elibrary.ru/item.asp?id=25717830 .

	Сеченова, 2016, Т. 102, №4, С. 463-479.		
2	Абдурасулова И.Н., Тарасова Е.А., Кудрявцев И.В., Негореева И.Г., Ильвес А.Г., Серебрякова М.К., Ермоленко Е.И., Ивашкова Е.В., Мацулевич А.В., Татаринов А.Е., Столяров И.Д., Клименко В.М., Суворов А.Н. Состав микробиоты кишечника и популяций циркулирующих Th-клеток у пациентов с рассеянным склерозом. Инфекция и иммунитет, 2019, Т. 9, № 3, С. 504-522.	Abdurasulova I.N., Tarasova E.A., Kudryavtsev I.V., Negoreeva I.G., Ilves A.G., Serebriakova M.K., Ermolenko E.I., Ivashkova E.V., Matsulevich A.V., Tatarinov A.E., Stoliarov I.D., Klimenko V.M., Suvorov A.N. Intestinal microbiota composition and peripheral blood Th cell subsets in patients with multiple sclerosis. Russian Journal of Infection and Immunity, 2019 Vol. 9, no. 3, pp. 504-522.	https://www.iimmun.ru/iimm/article/view/745 [doi: 10.15789/2220-7619-2019-3-4-504-522]
3	Акопян К.Г., Благовестная Е.И., Иванов С.В. Структура и развитие рассеянного склероза в г.	Akopjan K.G., Blagovestnaja E.I., Ivanov S.V. Structure and development of multiple sclerosis in	https://www.elibrary.ru/item.asp?id=42416068 .

	Симферополь республики Крым за 2017-2019 гг. ModernScience, 2020, Т.2, № 1, С. 202-207.	Simferopol, Republic of Crimea for 2017-2019. Modern Science, 2020, Vol. 2, no. 1, pp. 202-207.	
4	Баринский И.Ф., Гребенникова Т.В., Альховский С.В., Кочергин-Никитский К.С., Сергеев О.В., Грибенча С.В., Раев С.А. Молекулярно-генетическая характеристика вируса, выделенного от больных острым энцефаломиелитом человека и множественным склерозом. Вопросы вирусологии, 2015, Т. 60, № 4, С. 14-18.	Barinsky I.F., Grebennikova T.V., Alkhovsky S.V., Kochergin-Nikitsky K.S., Sergeyev O.V., Gribencha S.V., Raev S.A. Molecular genetic characteristics of the virus isolated from patients with human acute encephalomyelitis and multiple sclerosis. Problems of Virology, 2015, Vol. 60, no. 4, pp. 14-18.	https://www.elibrary.ru/item.asp?id=23838545 .
5	Быкадоров П.А., Опарина Н.Ю., Фридман М.В., Макеев В.Ю. Локусы, влияющие на экспрессию	Bykadorov P.A., Oparina N. Ju., Fridman M.V., Makeev V. Yu. Prevalent function of genome loci	https://www.libnauka.ru/item.php?doi=10.7868/S0016675817090053 [doi: 10.7868/S0016675817090053]

	антигенов HLA в участке 14-й хромосомы, ассоциированном с развитием рассеянного склероза, и функции расположенных в них генов. Генетика, 2017, Т. 5, № 9, С. 1035-1041.	associated with development of multiple sclerosis as revealed by GWAS and eQTL analysis. Russian Journal of Genetics, 2017, Vol. 53, no. 9, pp. 982-987.	
6	Гончарова З.А., Беловолова Р.А., Мегерян В.А. Клинико-иммунологические особенности рассеянного склероза на фоне реактивации персистирующей герпесвирусной инфекции. Саратовский научно-медицинский журнал, 2018, Т. 14, № 1, С. 126-132.	Goncharova Z.A, Belovolova R.A, Megerjan V.A. Clinical and immunological features of multiple sclerosis combined with persistent herpes viral infection. Saratovskij nauchno-meditsinskij zhurnal, 2018, Vol. 14, no. 1, pp. 126-132.	https://www.elibrary.ru/item.asp?id=35558231 .
7	Гончарова З.А., Ужахов Р.М. Анализ распространенности и	Goncharova Z.A., Uzhahov R.M. An analysis of the prevalence and	https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-

	факторы риска развития рассеянного склероза в республике Ингушетия. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, 2017, Т. 117, № 2, С. 6-9.	risk factors of multiple sclerosis in the republic of Ingushetia. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry, 2017, Vol. 117, no. 2, pp. 6-9.	korsakova-2/2017/2/downloads/ru/1199772982017022006 [doi: 10.17116/jnevro2017117226-9]
8	Захарова М.Ю., Беянина Т.А., Соколов А.В., Киселев И.С., Мамедов А.Э. Вклад генов главного комплекса гистосовместимости класса II в предрасположенность к аутоиммунным заболеваниям. ActaNaturae, 2019, Т. 11, № 4, С. 4-12.	Zakharova M.Yu., Belyanina T.A., Sokolov A.V., Kiselev I.S., Mamedov A.E. The contribution of major histocompatibility complex class II genes to an association with autoimmune diseases. ActaNaturae, 2019, Vol. 11, no. 4, pp. 4-12.	http://actanaturae.ru/2075-8251/article/view/10865 [doi: 10.32607/20758251-2019-11-4-4-12]
9	Кулакова О.Г.1, Башинская В.В., Царева Е.Ю., Бойко А.Н., Фаворова О.О., Гусев Е.И. Анализ	Kulakova O.G., Bashinskaya V.V., Tsareva E.Yu., Boyko A.N., Favorova O.O., Gusev E.I.	https://www.mediasphera.ru/issues/zhu rnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s- korsakova-

	ассоциации полиморфизма генов, кодирующих рецепторы цитокинов, с клиническими характеристиками рассеянного склероза. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, 2016, Т. 10, № 2, С. 10-15.	Association analysis of cytokine receptors' genes polymorphisms with clinical features of multiple sclerosis. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry, 2016, Vol. 10, no. 2, pp. 10-15.	2/2016/10/downloads/ru/1199772982016102010 [doi: 10.17116/jnevro201611610210-15]
10	Лорина Л.В., Джапаралиева Н.Т., Буршинов А.О. Показатели качества жизни при различных типах течения рассеянного склероза. Медицина, 2017, Т. 5, № 2, С. 88-96.	Lorina L.V., Dzhaparaliev N.T., Burshinov A.O. Quality of life indicators in different types of multiple sclerosis. Medicine, 2017, Vol. 5, no.2, pp. 88-96.	http://elibrary.ru/item.asp?id=29909190 .
11	Насибуллин Т.Р., Туктарова И.А., Эрдман В.В., Тимашева Я.Р., Заплахова О.В., Бахтиярова К.З., Мустафина О.Е. Ассоциации	Nasibullin T.R., Tuktarova I.A., Erdman V.V., Timasheva Y.R., Zaplakhova O.V., Bakhtiyarova K.Z., Mustafina O.E. Associations	https://www.elibrary.ru/download/elibrary_36461631_60690591.pdf [doi: 10.31301/2221-6197.bmcs.2018-40]

	полиморфных ДНК-маркеров с рассеянным склерозом в этнической группе башкир. Биомика, 2018, Т. 10, № 3, С. 319-326.	of polymorphic dna markers with multiple sclerosis in ethnic group of bashkirs. Biomika, 2018, Vol. 10, no. 3, pp. 319-326.	
12	Семин Е.В, Блохин Б.М, Каграманова К.Г, Майорова О.А. Система HLA: строение, функции, очевидная и возможная связь с аутоиммунными и atopическими заболеваниями. Лечебное дело, 2012, № 1, С. 4-9.	Syomin E. V., Blokhin B. M, Kagramanova K. G, Mayorova O. A. HLA system: structure, functions, obvious and possible association with autoimmune and atopic diseases. Lechebnoedelo, 2012, no. 1, pp. 4-9.	https://cyberleninka.ru/article/n/sistema-a-hla-stroenie-funktsii-ochevidnaya-i-vozmozhnaya-svyaz-s-autoimmunnymi-i-atopicheskimi-zabolevaniyami/viewer
13	Смагина И.В., Ельчанинова С.А., Бодрова Ю.В. Связь полиморфизма генов иммунной системы с особенностями течения рассеянного склероза. Бюллетень	Smagina I.V., Yelchaninova S.A., Bodrova Yu.V. The connection between immune system genes and special features of the course of multiple sclerosis. Bulletin of	https://bmn.asmu.ru/wp-content/uploads/2018/10/1-5-2017.pdf#page=71 [doi: 10.31684/2541-8475.2017.1(5).70-74]

	медицинской науки, 2017, № 1, С. 70-74.	Medical Science, 2017, no.1. pp. 63-67.	
14	Толкушин А.Г., Смирнова А.В., Давыдовская М.В., Ермолаева Т.Н., Андреев Д.А., Кокушкин К.А. Бремя рассеянного склероза в России и Европе: где больше? Фармакоэкономика: теория и практика, 2018, Т. 6, №2, С. 25-30.	Tolkushin A.G., Smirnova A.V., Davydovskaya M.V., Ermolaeva T.N., Andreev D.A., Kokushkin K.A. The burden of multiple sclerosis in Russia and Europe: what's above? Pharmacoeconomics: theory and practice, 2018, Vol. 6, no. 2, pp. 25-30.	https://www.elibrary.ru/download/elibrary_36333888_37122170.pdf [doi: 10.30809/phe.2.2018.4]
15	Ascherio A., Munger K.L., White R., Köchert K., Simon K.C., Polman C.H., Freedman M.S., Hartung H.P., Miller D.H., Montalbán X., Edan G., Barkhof F., Pleimes D., Radü E.W., Sandbrink R., Kappos L., Pohl C. Vitamin D as an early predictor of	-	https://jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamaneurol.2013.5993 [doi: 10.1001/jamaneurol.2013.5993]

	multiple sclerosis activity and progression. JAMA neurology, 2014, Vol. 71, no. 3, pp. 306-314.		
16	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 I.I., Umesaki Y., Itoh K., Honda K. Induction of colonic regulatory T cells by indigenous Clostridium species. Science, 2011, Vol. 331, no. 6015, pp. 337–341.	-	https://www.researchgate.net/deref/http%3A%2F%2Fdx.doi.org%2F10.1126%2Fscience.1198469 [doi: 10.1126/science.1198469]
17	Bar-Or A., Pender M., Khanna R., Steinman L., Hartung H.P., Maniar T., Croze E., Aftab B.T., Giovannoni G., Joshi M.A. Epstein-Barr virus in multiple sclerosis: theory and	-	http://dx.doi.org/10.1016/j.molmed.2019.11.003 . [doi: 10.1016/j.molmed.2019.11.003]

	emerging immunotherapies. Trends in Molecular Medicine, 2019, Vol. 26, no. 3, pp. 296-310.		
18	Bashinskaya V.V., Kulakova O.G., Boyko A.N., <u>Favorov A. V.</u> , <u>Favorova O.O.</u> A review of genome-wide association studies for multiple sclerosis: classical and hypothesis-driven approaches. Human Genetics, 2015, Vol. 134, no.11, pp. 1143-1162.	-	https://link.springer.com/article/10.1007/s00439-015-1601-2 [doi: 10.1007/s00439-015-1601-2]
19	Berer K., Gerdes L.A., Cekanaviciute E., Jia X., Xiao L., Xia Z., Liu C., Klotz L., Stauffer U., Baranzini S.E., Kümpfel T., Hohlfeld R., Krishnamoorthy G., Wekerle H. Gut microbiota from multiple sclerosis	-	https://www.pnas.org/content/114/40/10719 [doi: 10.1073/pnas.1711233114]

	patients enables spontaneous autoimmune encephalomyelitis in mice. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2017, Vol. 114, no. 40, pp.10719-10724.		
20	Cekanaviciute E., Yoo B.B., Runia T.F., Debelius J.W., Singh S., Nelson C.A., Kanner R., Bencosme Y., Lee Y.K., Hauser S.L., Crabtree-Hartman E., Sand I.K., Gacias M., Zhu Y., Casaccia P., Cree B.A., Knight R., Mazmanian S.K., Baranzini E. Gut bacteria from multiple sclerosis patients modulate human T cells and exacerbate symptoms in mouse models. Proceedings of the National	-	https://www.pnas.org/content/114/40/10713 [doi: 10.1073/pnas.1711235114]

	Academy of Sciences of the United States of America, 2017, Vol. 114, no. 40, pp. 10713-10718.		
21	Chandra S., Alam M.T., Dey J., Sasidharan C.P., Ray U., Srivastava A.K., Gandhi S., Tripathi P.P. Healthy gut, dealthy brain: the gut microbiome in neurodegenerative disorders. Current Topics in Medicinal Chemistry, 2020, Vol. 20, no. 13, pp. 1142-1153.	-	http://dx.doi.org/10.2174/1568026620666200413091101 . [doi: 10.2174/1568026620666200413091101]
22	Chen J., Chia N., Kalari K.R., Yao J.Z., Novotna M., Soldan M.P., Luckey D.H., Marietta E.V., Jeraldo P.R., Chen X., Weinshenker B.G., Rodriguez M., Kantarci O.H., Nelson H., Murray J.A., Mangalam A.K.	-	https://www.nature.com/articles/srep28484 [doi: 10.1038/srep28484]

	Multiple sclerosis patients have a distinct gut microbiota compared to healthy controls. Scientific Reports, 2016, Vol. 6, no. 28484.		
23	Gaboriau-Routhiau V., Rakotobe S., Lécuyer E., Mulder I., Lan A., Bridonneau C., Rochet V., Pisi A., De Paepe M., Brandi G., Eberl G., Snel J., Kelly D., Cerf-Bensussan N. The key role of segmented filamentous bacteria in the coordinated maturation of gut helper T cell responses. Immunity, 2009, Vol. 31, no. 4, pp. 677–689.	-	https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S107476130900404X?via%3Dihub [doi: 10.1016/j.immuni.2009.08.020]
24	Guzik T.J., Skiba D.S., Touyz R.M., Harrison D.G. The role of infiltrating immune cells in dysfunctional	-	https://academic.oup.com/cardiovascre/article/113/9/1009/3952694 [doi:101093/cvr/cvx108]

	adipose tissue. Cardiovascular Research, 2017, Vol. 113, no. 9, pp. 1009-23.		
25	Hohlfeld R. ECTRIMS lecture: future challenges in MS. Multiple Sclerosis, 2009, Vol. 16, no. 1, pp. 3-14.	-	https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1352458509357355 [doi: 10.1177/1352458509357355]
26	Jangi S., Gandhi R., Cox L.M., Ning Li N., Glehn F., Yan R., Patel B., Mazzola M.A., Liu S., Glanz B.L., Cook S., Tankou S., Stuart F., Melo K., Nejad P., Smith K., Topçuolu B.D., Holden J., Kivisäkk P., Chitnis T., De Jager P.L., Quintana F.J., Gerber G.K., Bry L., Weiner H.L. Alterations of the human gut microbiome in Multiple sclerosis.	-	https://www.nature.com/articles/ncomms12015 [doi: 10.1038/ ncomms12015 42]

	Nature Communications, 2016, Vol. 7, pp. 12-15.		
27	Kha M.T., Wallin M., Culpepper W., Nichols E., Bhutta Z., Gebrehiwot T., Hay S., Khalil I., Krohn K.J., Liang X., Naghavi M., Mokdad A., Nixon M., Reiner R., Sartorius B., Smith M., Topor-Madry R., Werdecker A., Vos T., Feigin V., Murray C.J. Global regional, and national burden of multiple sclerosis 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. The Lancet. Neurology, 2019, Vol. 18, pp. 269 - 285.	-	https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1474442218304435?via%3Dihub [doi: 10.1016/S1474-4422(18)30443-5]

28	Kuri P., Nath A., Créange A., Dolei A., Marche P., Gold J., Giovannoni G., Hartung H.P., Perron H. Human endogenous retroviruses in neurological diseases. Trends in Molecular Medicine, 2018, Vol. 24, pp. 379–394.	-	https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1471491418300315?via%3Dihub [doi: 10.1016/j.molmed]
29	Kurtzke J.F. Multiple sclerosis in time and space geographic clues to cause. J. Neurovirol. 2000, Vol. 6, no. 2, pp. 134-140.	-	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10871801/
30	Leray E., Vukusic S., Debouverie M., Clanet M., Brochet B., Sèze J., Zéphir H., Defer G., Lebrun-Frenay C., Moreau T., Clavelou P., Pelletier J., Berger E., Cabre P., Camdessanché J.F., Kalson-Ray S.,	-	https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0132033 [doi: 10.1371/journal.pone.0132033]

	Confavreux C., Edan G. Excess Mortality in Patients with Multiple Sclerosis Starts at 20 Years from Clinical Onset: Data from a Large-Scale French Observational Study. PLoS ONE. 2015, Vol. 10, no. 7, e0132033.		
31	Leray E., Moreau T., Fromont A., Edan G. Epidemiology of multiple sclerosis. Rev Neurol (Paris), 2016, Vol. 172, no. 1, pp. 3-13.	-	https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0035378715009194?via%3Dihub [doi: 10.1016/j.neurol.2015.10.006]
32	Linden J.R., Ma Y., Zhao B., Harris J.M., Rumah K.R., Schaeren-Wiemers N., Vartanian T. Clostridium perfringens epsilon toxin causes selective death of mature oligodendrocytes and central nervous	-	https://mbio.asm.org/content/6/3/e02513-14 . [doi: 10.1128/mBio.02513-14]

	system demyelination. Mbio, 2015, Vol. 6, no. 3, e0513–14.		
33	Lyndsey J.W., de Gannes S.L., Pate K.A., Zhao X. Antibodies specific for Epstein-Barr virus nuclear antigen-1 cross-react with human heterogeneous nuclear ribonucleoprotein L. Molecular immunology, 2016, Vol.69, pp. 7-12.	-	https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0161589015301176?via%3DiHub [doi: 10.1016/j.molimm.2015.11.007]
34	Mazzoni E., Bononi I., Pietrobon S., Torreggiani E., Rossini M., Pugliatti M., Casetta I., Castellazzi M., Granieri E., Guerra G., Martini F., Tognon M. Specific antibodies reacting to JC polyomavirus capsid protein mimotopes in sera from multiple sclerosis and other	-	https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jcp.29533 [doi: 10.1002/jcp.29533]

	neurological diseases-affected patients. Journal of Cellular Physiology, 2020, Vol. 235, no.7, pp. 5847-5855.		
35	Saroukolaei S.A., Ghabaee M., Shokri H., Badiei A., Ghourchian S. The role of Candida albicans in the severity of multiple sclerosis. Mycoses, 2016, Vol. 59, no. 11, pp. 697-704.	-	https://onlinelibrary.wiley.com/resolve/doi?DOI=10.1111/myc.12489 [doi: 10.1111/myc.12489]
36	Sawser S., Franklin R.J., Ban M. Multiple sclerosis genetics. Lancet Neurol, 2014, Vol. 13, no. 7, pp. 700-709.	-	https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1474442214700419?via%3Dihub [doi: 10.1016/S1474-4422(14)70041-9]
37	Scalfari A., Knappertz V., Cutter G., Goodin D.S., Ashton R., Ebers G.C.	-	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3770174/

	Mortality in patients with multiple sclerosis. Neurology, 2013, Vol. 81, no.2, pp. 184-92.		[doi:10.1212/WNL.0b013e31829a3388]
38	Shahbazi M., Sadeghi S., Abadi A., Koochaki M., Amiri H., Kohansal R., Baghbanian S.M., Zamani M. Combination of interleukin-10 gene promoter polymorphisms with HLA-DRB1*15 allele is associated with multiple sclerosis. Indian J Med Res, 2017, Vol. 145, no. 6, pp. 746-752.	-	https://www.ijmr.org.in/article.asp?issn=0971-5916;year=2017;volume=145;issue=6;spage=746;epage=752;aulast=Shahbazi [doi: 10.4103/ijmr.IJMR_1225_15]
39	Wacleche V.S., Goulet J.P., Gosselin A., Monteiro P., Soudeyns H., Fromentin R., Jenabian M.A., Vartanian S., Deeks S.G., Chomont N., Ancuta J.P. New insights into the heterogeneity of Th17 subsets	-	https://retrovirology.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12977-016-0293-6 [doi: 10.1186/s12977-016-0293-6]

	contributing to HIV-1 persistence during antiretroviral therapy. Retrovirology, 2016, Vol. 13, no. 1, pp. 59.		
40	Xiao D., Ye X., Zhang N., Ou M., Guo C., Zhang B., Liu Y., Wang M., Yang G., Jing C. A meta-analysis of interaction between Epstein-Barr virus and HLADRB1*1501 on risk of multiple sclerosis. Scientific Reports, 2015, Vol. 5, no. 18083.	-	https://www.nature.com/articles/srep18083#citeas [doi: 10.1038/srep18083]
41	Yamashita M., Ukibe K., Matsubara Y., Hosoya T., Sakai F., Kon S., Arima Y., Murakami M., Nakagawa H., Miyazaki T. Lactobacillus helveticus SBT2171 attenuates experimental autoimmune	-	https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2017.02596/full [doi: 10.3389/fmicb.2017.02596]

	encephalomyelitis in mice. Front. Microbiol., 2018, vol. 8, 2596.		
42	Zielinski C.E., Mele F., Aschenbrenner D., Jarrossay D., Ronchi F., Gattorno M., Monticelli S., Lanzavecchia A., Sallusto F. Pathogen-induced human T(H)17 cells produce IFN- γ or IL-10 and are regulated by IL-1 β . Nature, 2012, Vol. 484, no.7395, pp.514–518.	-	https://www.nature.com/articles/nature10957 [doi: 10.1038/nature10957]