

# МИКРОБНЫЕ АГЕНТЫ КАК ТРИГГЕРЫ РАЗВИТИЯ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

А.В. Лапштаева<sup>1</sup>, Ю.Г. Абросимова<sup>2</sup>, Т.Я. Еремкина<sup>1</sup>, Ю.А. Костина<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева, г. Саранск, Россия

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

**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 медицины ввиду 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 патогномичные 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), кластеров дифференцировки 6 (CD6) и 58 (CD58), фактора некроза опухоли  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), регуляторного фактора интерферона 8 (IRF8), интерлейкина-12A (IL-12A) 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 энцефаломиелимита, человеческие эндогенные ретровирусы. Особую роль в развитии нейродегенеративных нарушений играет изменение микробиоты кишечника за счет таких микроорганизмов, как *Candida albicans*, *Staphylococcus aureus*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Bacteroides*, *Proteobacteria* и *Firmicutes*. Данный дисбаланс оказывает значительное влияние на функционирование иммунной и нервной систем, поскольку микробиота принимает 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.

---

**Адрес для переписки:**

Лапштаева Анна Васильевна  
430005, Россия, Республика Мордовия, г. Саранск,  
ул. Большевикская, 68, ФГБОУ ВО Мордовский  
государственный университет им. Н.П. Огарева.  
Тел.: 8 927 177-35-55.  
E-mail: av\_lapshtaeva@mail.ru

**Contacts:**

Anna V. Lapshtaeva  
430005, Russian Federation, Republic of Mordovia, Saransk,  
Bolshevistskaya str., 68, Ogarev Mordovia State University.  
Phone: +7 927 177-35-55.  
E-mail: av\_lapshtaeva@mail.ru

**Для цитирования:**

Лапштаева А.В., Абросимова Ю.Г., Еремкина Т.Я., Костина Ю.А.  
Микробные агенты как триггеры развития рассеянного  
склероза // Инфекция и иммунитет. 2021. Т. 11, № 6. С. 1050–1056.  
doi: 10.15789/2220-7619-MAA-1656

**Citation:**

Lapshtaeva A.V., Abrosimova Yu.G., Eremkina T.Ya., Kostina Yu.A. Microbial  
agents as triggers of developing multiple sclerosis // Russian Journal  
of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2021, vol. 11, no. 6,  
pp. 1050–1056. doi: 10.15789/2220-7619-MAA-1656

## MICROBIAL AGENTS AS TRIGGERS OF DEVELOPING MULTIPLE SCLEROSIS

Lapshataeva A.V.<sup>a</sup>, Abrosimova Yu.G.<sup>b</sup>, Eremkina T.Ya.<sup>a</sup>, Kostina Yu.A.<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Ogarev Mordovia State University, Saransk, Russian Federation

<sup>b</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

**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 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  $\alpha$ , interferon regulatory factor 8 (IRF8), interleukin 12A (IL-12A) 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 analyze the latest data accumulated in Russian and foreign literature regarding the study of the MS epidemiological features, as well as microbiological risk factors for disease development.

**Key words:** multiple sclerosis, nerve cell, genetic predisposition, demyelination, inflammation, viruses, microbiota, bacteria, viruses.

Рассеянный склероз (РС) — это хроническое, демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы (ЦНС), обусловленное аутоиммунно-воспалительными и нейродегенеративными процессами и характеризующееся полиморфизмом клинических проявлений. РС — одно из наиболее распространенных органических поражений головного и спинного мозга. По данным систематического анализа Global Burden of Disease Study, в 2016 г. во всем мире зарегистрировано 2 221 188 случаев заболевания [27]. Для эпидемиологии РС характерен феномен «градиента широты», то есть увеличение распространенности заболевания по мере удаления от экватора [29]. Максимальная распространенность РС (более 200 случаев на 100 тыс. жителей) зарегистрирована в Шотландии и Северной Ирландии, на острове Сицилия. Наиболее высокие показатели отмечаются в странах Северной Америки и Западной Европы (164,6 и 127,0 случаев на 100 тыс. населения соответственно) [27]. К зонам низкого риска развития заболевания относятся Восточная Азия, Тропическая Африка и острова Карибского моря (2,2, 2,1 и 0,3–1,9 случаев на 100 тыс. населения соответственно) [31]. В Российской Федерации в большинстве регионов распространенность множественного склероза составляет 25–70 случаев заболевания на 100 тыс. жителей [14], и, по последним данным, в стране насчитывается около 30–45 тыс. больных [3].

В настоящее время во многих странах мира наблюдается увеличение частоты РС: так, с 1990 г. заболеваемость в мире увеличилась на 10,4%. В России в период с 2017 по 2019 г. заболеваемость возросла почти в 2 раза [3]. Необходимо отметить, что в последние годы рост заболеваемости сопровождается расширением возрастных рамок дебюта РС в сторону лиц молодого возраста [7], что приводит к снижению качества жизни трудоспособного населения и раннему развитию инвалидизации. У большинства больных в течение первых 5 лет болезни отмечается значительное ухудшение качества жизни, а через 16 лет наблюдается утрата способности к самообслуживанию и передвижению [10]. По данным Scalfari A. и соавт., для пациентов с РС характерно снижение продолжительности жизни, а также увеличение смертности в 1,5–2 раза по сравнению с общей популяцией [37]. Таким образом, РС остается одной из наиболее сложных медико-социальных проблем.

Несмотря на активное изучение заболевания, вопросы этиологии РС к настоящему времени остаются окончательно не решенными. Сложные и разнообразные патогенетические механизмы позволяют предположить мультифакториальный характер заболевания, которое развивается при сочетании внешних факторов (вирусные агенты, изменение кишечной микробиоты, гиповитаминозы D и A, ожирение,

курение) и наследственной предрасположенности, обуславливающей нарушение иммунной толерантности.

Настоящий обзор содержит результаты анализа данных отечественной и зарубежной литературы, посвященной изучению микробных факторов риска развития РС.

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

Важную роль играют гены главного комплекса гистосовместимости МНС (major histocompatibility complex), локализованные на коротком плече 6-й аутосомной хромосомы. К данному комплексу относится система HLA (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 северо-европейской популяции и *HLA-DRB1\*01*, *HLA-DRB1\*07*, *HLA-DRB1\*11* у европеоидов [8]. В исследовании Кулаковой О.Г. и соавт. 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*), кластеров дифференцировки 6 (*CD6*) и 58 (*CD58*), регуляторного фактора интерферона 8 (*IRF8*), IL-12A, транскрипционного фактора 3 олигодендроцитов и индуцируемого фактором некроза опухоли  $\alpha$  белка 3 (*Olig3-TNFAIP3*), ген рецептора 4 простагландина E (*PTGER4*), регулятора сигнального пути G-белка (*RGS1*) и члена суперсемейства рецепторов фактора некроза опухоли 1A

(*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 простому вирусу герпеса 1 и 2 (*Herpes simplex virus 1,2* [*HSV-1,2*]), вирусу Эпштейна–Барр (*Epstein–Barr virus* [*EBV*]), цитомегаловирусу (*Human cytomegalovirus*), вирусу гриппа С (*Influenza virus C*), вирусу парагриппа (*Parainfluenza virus*) [6].

Особое значение придается EBV. Существует мнение, что РС не развивается без данного вируса, однако, в свою очередь, инфицирования недостаточно 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 [30]. 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].

В последние годы особое внимание сосредоточено на изучении 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 ма-

лоизученного вируса острого энцефаломиелита человека (НАЕВ), относящегося к семейству *Rhabdoviridae* и имеющего сходную молекулярно-генетическую структуру с вирусом бешенства. НАЕВ был обнаружен в спинномозговой жидкости и крови больных множественным склерозом. Следует отметить, что у 28% пациентов выявлены вирус-нейтрализующие антитела в высоком титре, несмотря на то что никто из них не был вакцинирован против бешенства, а также отмечалась активация клеточного звена иммунитета к НАЕВ в стадии обострения [4]. Однако ввиду малого количества исследований в отношении вируса на данный момент невозможно достоверно утверждать, что он ассоциирован 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 бессимптомно. При выраженной угнетении Т-клеточного звена иммунитета происходит реактивация вируса Джона Каннингема и проникновение его в ЦНС, что вызывает лизис олигодендроцитов и демиелинизацию. Следы данного вируса обнаружены в тканях головного мозга пациентов, страдающих РС. По данным Mazzoni E. и соавт., титр антител IgG к эпитомам JCPyV VP1 у пациентов с РС на 50% ниже, чем у здоровых людей, что свидетельствует о недостаточности гуморального иммунного ответа на антигены JCPyV VP1 и специфических иммунных нарушениях у данной группы пациентов [34].

Особую роль в развитии нейродегенеративных нарушений играет 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  $\gamma$  (IFN $\gamma$ ), *Staphylococcus aureus* — IL-17 и IL-10 [42].

В исследованиях ряда авторов установлено, что кишечная микрофлора при РС значительно отличается от микробиоценоза у здоровых лиц. По данным Chen J., у больных РС отмечалось преобладание бактериоидов *Pedobacter* и *Flavobacterium*, фирмикутов *Blautia* и *Dorea*, протеобактерий *Pseudomonas* и *Mycoplana*, а содержание *Parabacteroides*, *Erysipelotrichaceae*, *Lachnospiraceae*, *Veillonellaceae*, *Haemophilus* было ниже, чем у здоровых [22]. В работе Jangi S. и соавт. 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 г. в США, показало, что у больных с РС также наблюдается уменьшение *Parabacteroides distasonis* и увеличение содержания *Acinetobacter calcoaceticus* и муцин-редуцирующих 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 [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 Bereng K. и соавт., 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].

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

У больных РС с большей длительностью и тяжестью заболевания отмечается увеличение количества бактерий рода *Bifidobacterium*, тесно взаимосвязанных с количеством Th17 [1]. При изменении кишечного микробиома Т-лимфоциты способны менять свой фенотип и функцио-

нальную активность, что приводит к иммунному дисбалансу и предрасполагает к развитию аутоиммунных заболеваний [39]. Содержание бактерий рода *Lactobacillus* у пациентов с РС, наоборот, было более низким. Показано, что при незначительной доле данных микроорганизмов в составе микробиоценоза кишечника наблюдается увеличение аутореактивных популяций Th17 — DP Th17 [2]. Интересно, что использование *Lactobacillus helveticus* SBT2171 (LN2171) оказывало положительное влияние на клиническое течение ЭАЭ у мышей, заметно снижая продукцию IL-6, последующую дифференцировку Th17 и инфильтрацию ЦНС [41].

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

Таким образом, в настоящее время важность роли микробиоты кишечника в развитии РС не подвергается сомнению. Однако данных об особенностях состава микробиома больных недостаточно для установления связи с этиопатогенезом данного заболевания. Коррекция

состава микробиоценоза оказывала влияние на течение РС, поэтому дальнейшее изучение данного вопроса может способствовать развитию нового направления терапии РС.

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

## Список литературы/References

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. Сеченова. 2016. Т. 102, № 4. С. 463–479. [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. *Rossiyskiy fiziologicheskii zhurnal im. I.M. Sechenova = Russian Journal of Physiology*, 2016, vol. 102, no. 4, pp. 463–479. (In Russ.)]
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. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2019, vol. 9, no. 3, pp. 504–522. (In Russ.)] doi: 10.15789/2220-7619-2019-3-4-504-522
3. Акоюн К.Г., Благовестная Е.И., Иванов С.В. Структура и развитие рассеянного склероза в г. Симферополь Республики Крым за 2017–2019 гг. // Modern Science. 2020. Т. 2, № 1. С. 202–207. [Akopjan K.G., Blagovestnaja E.I., Ivanov S.V. Structure and development of multiple sclerosis in Simferopol, Republic of Crimea for 2017–2019. *Modern Science*, 2020, vol. 2, no. 1, pp. 202–207. (In Russ.)]
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., Alkhovskiy S.V., Kochergin-Nikitsky K.S., Sergeev O.V., Gribencha S.V., Raev S.A. Molecular genetic characteristics of the virus isolated from patients with human acute encephalomyelitis and multiple sclerosis. *Voprosy virusologii = Problems of Virology*, 2015, vol. 60, no. 4, pp. 14–18. (In Russ.)]
5. Быкадоров П.А., Опарина Н.Ю., Фридман М.В., Макеев В.Ю. Лocus, влияющий на экспрессию антигенов HLA в участке 14-й хромосомы, ассоциированном с развитием рассеянного склероза, и функции расположенных в них генов // Генетика. 2017. Т. 53, № 9. С. 1035–1041. [Bykadorov P.A., Oparina N.Ju., Fridman M.V., Makeev V.Yu. Prevalent function of genome loci associated with development of multiple sclerosis as revealed by GWAS and eQTL analysis. *Genetika = Russian Journal of Genetics*, 2017, vol. 53, no. 9, pp. 1035–1041. (In Russ.)] doi: 10.7868/S0016675817090053
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. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal = Saratov Medical Journal*, 2018, vol. 14, no. 1, pp. 126–132. (In Russ.)]

7. Гончарова З.А., Ужахов Р.М. Анализ распространенности и факторы риска развития рассеянного склероза в Республике Ингушетия // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017. Т. 117, № 2. С. 6–9. [Goncharova Z.A., Uzhahov R.M. An analysis of the prevalence and risk factors of multiple sclerosis in the republic of Ingushetia. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*, 2017, vol. 117, no. 2, pp. 6–9. (In Russ.)] doi: 10.17116/jnevro2017117226-9
8. Захарова М.Ю., Белянина Т.А., Соколов А.В., Киселев И.С., Мамедов А.Э. Вклад генов главного комплекса гистосовместимости класса II в предрасположенность к аутоиммунным заболеваниям // Acta Naturae. 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. *Acta Naturae*, 2019, vol. 11, no. 4, pp. 4–12. (In Russ.)] doi: 10.32607/20758251-2019-11-4-4-12
9. Кулакова О.Г., Башинская В.В., Царева Е.Ю., Бойко А.Н., Фаворова О.О., Гусев Е.И. Анализ 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. [Kulakova O.G., Bashinskaya V.V., Tsareva E.Yu., Boyko A.N., Favorova O.O., Gusev E.I. Association analysis of cytokine receptors' genes polymorphisms with clinical features of multiple sclerosis. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*, 2016, vol. 10, no. 2, pp. 10–15. (In Russ.)] 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. *Meditsina = Medicine*, 2017, vol. 5, no. 2, pp. 88–96. (In Russ.)]
11. Насибуллин Т.Р., Туктарова И.А., Эрдман В.В., Тимашева Я.Р., Заплахова О.В., Бахтиярова К.З., Мустафина О.Е. Ассоциации полиморфных ДНК-маркеров с рассеянным склерозом в этнической группе башкир // Биомика. 2018. Т. 10, № 3. С. 319–326. [Nasibullin T.R., Tuktarova I.A., Erdman V.V., Timasheva Y.R., Zaplakhova O.V., Bakhtiyarova K.Z., Mustafina O.E. Associations of polymorphic dna markers with multiple sclerosis in ethnic group of bashkirs. *Biomika = Biomics*, 2018, vol. 10, no. 3, pp. 319–326. (In Russ.)] doi: 10.31301/2221-6197.bmcs.2018-40
12. Семин Е.В., Блохин Б.М., Каграманова К.Г., Майорова О.А. Система HLA: строение, функции, очевидная и возможная связь с аутоиммунными и атопическими 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. *Lechebnoe delo = Medical Care*, 2012, no. 1, pp. 4–9. (In Russ.)]
13. Смагина И.В., Ельчанинова С.А., Бодрова Ю.В. Связь полиморфизма генов иммунной системы с особенностями течения рассеянного склероза // Бюллетень медицинской науки. 2017. № 1. С. 70–74. [Smagina I.V., Yelchaninova S.A., Bodrova Yu.V. The connection between immune system genes and special features of the course of multiple sclerosis. *Bulleten' meditsinskoy nauki = Bulletin of Medical Science*, 2017, no. 1, pp. 63–67. (In Russ.)] doi: 10.31684/2541-8475.2017.1(5).70-74
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? *Farmakoeconomika: teoria i praktika = Pharmacoeconomics: Theory and Practice*, 2018, vol. 6, no. 2, pp. 25–30. (In Russ.)] 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 multiple sclerosis activity and progression. *JAMA Neurology*, 2014, vol. 71, no. 3, pp. 306–314. doi: 10.1001/jamaneurol.2013.5993
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. 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 emerging immunotherapies. *Trends Mol. Med.*, 2019, vol. 26, no. 3, pp. 296–310. doi: 10.1016/j.molmed.2019.11.003
18. Bashinskaya V.V., Kulakova O.G., Boyko A.N., Favorov A.V., Favorova O.O. A review of genome-wide association studies for multiple sclerosis: classical and hypothesis-driven approaches. *Hum. Genet.*, 2015, vol. 134, no. 11, pp. 1143–1162. 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., Kumpfel T., Hohlfield R., Krishnamoorthy G., Wekerle H. Gut microbiota from multiple sclerosis patients enables spontaneous autoimmune encephalomyelitis in mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2017, vol. 114, no. 40, pp. 10719–10724. doi: 10.1073/pnas.1711233114
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. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2017, vol. 114, no. 40, pp. 10713–10718. doi: 10.1073/pnas.1711235114
21. Chandra S., Alam M.T., Dey J., Sasidharan C.P., Ray U., Srivastava A.K., Gandhi S., Tripathi P.P. Healthy gut, healthy brain: the gut microbiome in neurodegenerative disorders. *Curr. Top. Med. Chem.*, 2020, vol. 20, no. 13, pp. 1142–1153. 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. Multiple sclerosis patients have a distinct gut microbiota compared to healthy controls. *Sci. Rep.*, 2016, vol. 6: 28484. doi: 10.1038/srep28484
23. Gaboriau-Routhiau V., Rakotobe S., Léculier E., Mulder I., Lan A., Bridonneau C., Rochet V., Pisi A., De Paepe M., Brandi G., Eberl G., Snel J., Kelly D., Cerf-Bennsussan 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. 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 adipose tissue. *Cardiovasc. Res.*, 2017, vol. 113, no. 9, pp. 1009–1023. doi: 10.1093/cvr/cvx108
25. Hohlfield R.ECTRIMS lecture: future challenges in MS. *Multiple Sclerosis*, 2009, vol. 16, no. 1, pp. 3–14. doi: 10.1177/1352458509357355

26. Jangi S., Gandhi R., Cox L.M., Ning L.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., Topçuoğlu 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. *Nat. Commun.*, 2016, vol. 7, pp. 12–15. doi: 10.1038/ncomms12015 42
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. *Lancet Neurol.*, 2019, vol. 18, pp. 269–285. 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 Mol. Med.*, 2018, vol. 24, pp. 379–394. 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.
30. Leray E., Moreau T., Fromont A., Edan G. Epidemiology of multiple sclerosis. *Rev. Neurol. (Paris)*, 2016, vol. 172, no. 1, pp. 3–13. doi: 10.1016/j.neurol.2015.10.006
31. 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., 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. doi: 10.1371/journal.pone.0132033
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 system demyelination. *mBio*, 2015, vol. 6, no. 3: e02513. doi: 10.1128/mBio.02513-14
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. *Mol. Immunol.*, 2016, vol. 69, pp. 7–12. 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 neurological diseases-affected patients. *J. Cell. Physiol.*, 2020, vol. 235, no. 7, pp. 5847–5855. doi: 10.1002/jcp.29533
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. 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. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70041-9
37. Scalfari A., Knappertz V., Cutter G., Goodin D.S., Ashton R., Ebers G.C. Mortality in patients with multiple sclerosis. *Neurology*, 2013, vol. 81, no. 2, pp. 184–192. doi: 10.1212/WNL.0b013e31829a3388
38. Shahbazi M., Sadeghi S., Abadi A., Koochakili M., Amiri H., Kohansal R., Baghbanian S.M., Zamani M. Combination of interleukin-10 gene promoter polymorphisms with HLA-DRB1\*1501 allele is associated with multiple sclerosis. *Indian J. Med. Res.*, 2017, vol. 145, no. 6, pp. 746–752. 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., Routy J.P., Ancuta P. New insights into the heterogeneity of Th17 subsets contributing to HIV-1 persistence during antiretroviral therapy. *Retrovirology*, 2016, vol. 13, no. 1: 59. doi: 10.1186/s12977-016-0293-6
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 HLA-DRB1\*1501 on risk of multiple sclerosis. *Sci. Rep.*, 2015, vol. 5: 18083. 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 encephalomyelitis in mice. *Front. Microbiol.*, 2018, vol. 8: 2596. doi: 10.3389/fmicb.2017.02596
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 $\gamma$  or IL-10 and are regulated by IL-1 $\beta$ . *Nature*, 2012, vol. 484, no. 7395, pp. 514–518. doi: 10.1038/nature10957

**Авторы:**

**Лапштаева А.В.**, доцент кафедры иммунологии, микробиологии и вирусологии ФГБОУ ВО Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева, г. Саранск, Россия;

**Абросимова Ю.Г.**, ординатор кафедры клинической лабораторной диагностики факультета дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия;

**Еремкина Т.Я.**, ординатор кафедры нервных болезней и психиатрии медицинского института ФГБОУ ВО Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева, г. Саранск, Россия;

**Костина Ю.А.**, доцент кафедры иммунологии, микробиологии и вирусологии ФГБОУ ВО Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева, г. Саранск, Россия.

**Authors:**

**Lapshtaeva A.V.**, Associate Professor, Department of Immunology, Microbiology and Virology, Ogarev Mordovia State University, Saransk, Russian Federation;

**Abrosimova Yu.G.**, Resident Physician, Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Faculty of Additional Professional Education, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation;

**Eremkina T.Ya.**, Resident Physician, Department of Nervous Diseases and Psychiatry of Medical Institute, Ogarev Mordovia State University, Saransk, Russian Federation;

**Kostina Yu.A.**, Associate Professor, Department of Immunology, Microbiology and Virology, Ogarev Mordovia State University, Saransk, Russian Federation.