

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН**  
**САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ**  
**УНИВЕРСИТЕТ**

**ПАЙЗУЛЛАЕВА УМИДА ФУРКАТ КИЗИ**

**ИММУНОМОДУЛИРУЮЩАЯ РОЛЬ КИШЕЧНОГО  
МИКРОБИОМА В АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ**

**(Монография)**

**Самарканд – 2025**

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ  
УЗБЕКИСТАН  
САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ**

**«УТВЕРЖДАЮ»  
Председатель научно –  
технического совета**

**Министерства здравоохранения  
Ш.К. Атаджанов  
«\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2025 г.**

**ПАЙЗУЛЛАЕВА УМИДА ФУРКАТ КИЗИ**

**ИММУНОМОДУЛИРУЮЩАЯ РОЛЬ КИШЕЧНОГО  
МИКРОБИОМА В АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ**

**(Монография)**

**Самарканد – 2025**

**Составитель:**

У.Ф. Пайзуллаева ассистент кафедры организации фармацевтического дела Самаркандинского государственного медицинского университета, PhD

**Рецензенты:**

Г.У. Самиева заведующая кафедрой патологической физиологии Самаркандинского государственного медицинского университета, д.м.н., профессор  
Ш.Х. Зиядуллаев Заместитель директора по научной работе Института иммунологии и геномики человека АН РУз, д.м.н., профессор

*В диссертационной работе освещены результаты комплексного исследования роли микробиома кишечника в формировании иммунного ответа при аутоиммунных заболеваниях, в частности, решения проблем диагностики и патогенеза ревматоидного артрита и системной красной волчанки через призму нарушения кишечного биоценоза. Представлены основные сведения о характере дисбиотических изменений, особенностях иммунологического профиля и взаимосвязи между специфическими условно-патогенными микроорганизмами, провоспалительными цитокинами и активностью течения заболеваний.*

*Диссертация ориентирована на биологов, иммунологов, аллергологов, врачей-ревматологов, гастроэнтерологов, терапевтов, а также докторантов, ординаторов, резидентов магистратуры и студентов медицинских ВУЗов.*

Монография рассмотрена на Ученом Совете Самаркандинского государственного медицинского университета. Протокол № \_\_\_\_ от «\_\_» 2025 года

Ученый секретарь PhD, доцент

Очилов У.У.

## СОДЕРЖАНИЕ

<b>СПИСОК УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ</b>	4
<b>ВВЕДЕНИЕ</b>	7
<b>Глава I. РОЛЬ МИКРООРГАНИЗМОВ КИШЕЧНИКА В РАЗВИТИИ АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ</b>	11
1.1.    Микробиом кишечника в формировании иммунного ответа при аутоиммунных заболеваниях (Микробиота кишечника и регуляция иммунного ответа)	11
1.2.    Обзор клинических исследований и рекомендаций по ведению больных с нарушениями микробиоты кишечника в сочетании с аутоиммунными заболеваниями	18
<b>Глава II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ</b>	34
2.1    Общая классификация больных	34
2.2    Методы исследования	37
2.3    Лабораторные и иммунологические методы исследования	38
2.4    Бактериологические методы исследования	40
2.5    Определение цитокинов IL-1 $\beta$ и IL-17	44
2.6    Функциональный анализ	45
2.7    Терапевтические процедуры и рекомендации	46
2.8    Статистическая обработка данных	47
<b>Глава III. ХАРАКТЕРИСТИКА И ОСОБЕННОСТИ МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА ПРИ АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ</b>	51
3.1    Исходные демографические и клинические характеристики исследуемых больных РА и СКВ	51
3.2    Оценка нарушений микробиоты у пациентов с РА т СКВ	59
3.3    Оценка взаимосвязи между нарушением микробиоты и активностью заболевания у пациентов с РА и СКВ	67
<b>Глава IV. ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ НАРУШЕНИЙ МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА ПРИ РА И СКВ</b>	71
4.1    Иммунологические показатели больных с аутоиммунными заболеваниями	71
4.2    Оценка иммунологических показателей больных с РА и СКВ в зависимости от степени нарушения микробиоты кишечника	74
4.3    Корреляция между микробиотой кишечника и цитокинами при РА и СКВ	80
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ</b>	94
<b>ВЫВОДЫ</b>	103
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ</b>	105
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ</b>	106

## **СПИСОК УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

- АГ** - артериальная гипертензия
- АЗ** - артритные заболевания
- АИЗ** - аутоиммунные заболевания
- АЛТ** - аланинаминотрансфераза
- АНА** - антинуклеарные антитела
- АПФ** - ангиотензин-превращающий фермент
- АСТ** - аспартатаминотрансфераза
- АЦЦП** - антитела к циклическому цитруллинированному пептиду
- БКА** - бактероиды, выращивающие на кровяном агаре
- БМАРП** - болезнь-модифицирующие антиревматические препараты
- ВОЗ** - Всемирная организация здравоохранения
- ВАШ** - визуально-аналоговая шкала
- ГГТ** - гамма-глутамилтрансфераза
- ДНК** - дезоксирибонуклеиновая кислота
- ЖКТ** - желудочно-кишечный тракт
- ИЛК3 (ILC3)** - лимфоидные клетки группы 3
- ИМТ** - индекс массы тела
- ИС** - иммунная система
- ИФА** - иммуноферментный анализ
- КОЕ** - колониеобразующая единица
- КЦЖК** - короткоцепочечные жирные кислоты
- ЛПС** - липополисахаридный комплекс
- ОА** - острый артрит
- РА** - ревматоидный артрит
- РЗ** - ревматические заболевания
- РФ** - ревматоидный фактор
- СКВ** - системная красная волчанка
- СОЭ** - скорость оседания эритроцитов
- СРБ** - С-реактивный белок

**ТМБ** - тетраметилбензидин

**ЩФ** - щелочная фосфатаза

**ЭКГ** - электрокардиограмма

**ЭхоКГ** - эхокардиография

**BSFS** - Bristol Stool Form Scale

**DAS28** - индекс активности заболевания

**DGU** - документооборот государственных учреждений

**GPR** - G-белковый receptor

**GSRS** - Gastrointestinal Symptom Rating Scale

**HAQ-DI** - Health Assessment Questionnaire-Disability Index

**IgA** - иммуноглобулин класса A

**IgE** - иммуноглобулин класса E

**IgG** - иммуноглобулин класса G

**MAMPs** - microbe-associated molecular patterns

**NaCl** - хлорид натрия

**NOD** - нуклеотидсвязывающие рецепторы

**PAMP** - pathogen-associated molecular patterns

**PRR** - pattern recognition receptors

**RIG** - ретиноевая кислота

**SFB** - сегментированные нитевидные бактерии

**SLEDAI** - индекс активности системной красной волчанки

**Th17** - Т-хелпер 17

**Tfh** - Т-фолликулярный хелпер

**TLR** - Toll-подобные рецепторы

**Treg** - Т-регуляторные клетки

## **ВВЕДЕНИЕ**

### **Актуальность и востребованность темы диссертации.**

В последние годы профилактика и лечение аутоиммунных заболеваний, особенно хронических воспалительных заболеваний, таких как ревматоидный артрит (РА) и системная красная волчанка (СКВ), стали важными вопросами. Современные исследования показывают, что нарушения состава и качества кишечной микробиоты имеют решающее значение в развитии нарушений иммунного ответа и аутоиммунных реакций. Проблемы при аутоиммунных заболеваниях все чаще связаны с длительным болевым синдромом, нарушением функций суставов, приводящим к состояниям психического стресса и к инвалидности [94; 591-602-с].

По данным экспертов, в 2020 году число больных РА достигло 17,6 млн человек, при этом СКВ диагностирована примерно у 3,4 млн пациентов во всем мире, и ежегодно регистрируется около 400 000 новых случаев. Серьёзность последствий хронических воспалительных заболеваний, сложность патогенеза и их социально-экономические последствия требуют развития ранней клинико-иммунологической диагностики этих состояний, разработки лечебных мероприятий и внедрения их в практическую медицину [83;594-610].

Во всем мире особое внимание уделяется исследованиям, направленным на совершенствование мер ранней диагностики, профилактики и лечения аутоиммунных заболеваний. В этой связи приоритетными направлениями научных исследований остаются исследования по определению состояния биохимических и иммунологических показателей при аутоиммунных заболеваниях, выявлению новых механизмов патогенеза, восстановлению функции суставов при ревматоидном артрите и системной красной волчанке, оптимизации методов определения состояния микробиоты кишечника и ее коррекции. Наряду с этим, совершенствование методов диагностики функционирования иммунной системы у больных с аутоиммунными заболеваниями, а также разработка и внедрение лечебно-профилактических

мероприятий является одной из актуальных задач, стоящих перед специалистами в этой области [86;1-18-с.; 103; 351-356-с].

Среди широкомасштабных мер, реализуемых по совершенствованию системы здравоохранения в нашей стране, особое внимание уделяется ранней диагностике и комплексному лечению аутоиммунных заболеваний. В связи с этим, в рамках повышения уровня медицинского обслуживания населения на новый уровень в соответствии с семью приоритетными направлениями новой стратегии развития Узбекистана на 2022-2026 годы поставлены такие задачи, как «...повышение качества квалифицированных услуг населению в первичной медико-санитарной помощи [68]. В этом контексте особую актуальность приобретает задача вывести качество оказания медицинской помощи населению на новый уровень, создать здоровую среду обитания, разработать новые подходы к комплексному выявлению и лечению нарушений микробиоты кишечника, снизить уровень осложнений, особенно у пациентов с аутоиммунными заболеваниями.

Настоящее диссертационное исследование в определённой степени способствует реализации задач, изложенных в ряде важнейших нормативно-правовых документов, в том числе в Указе Президента Республики Узбекистан от 28 января 2022 года №УП-60 «О стратегии развития Нового Узбекистана на 2022-2026 годы»; Указе от 12 ноября 2020 года №УП-6610 «О внедрении принципиально новых механизмов функционирования учреждений первичной медико-санитарной помощи и мерах по дальнейшему повышению эффективности реформ в системе здравоохранения»; Постановлении от 20 июня 2017 года №ПП-3071 «О мерах по дальнейшему совершенствованию оказания специализированной медицинской помощи населению в Республике Узбекистан в 2017-2021 годах»; Постановлении от 12 ноября 2020 года №ПП-4891 «О дополнительных мерах по обеспечению общественного здоровья за счёт повышения эффективности профилактических мероприятий», а также других нормативных актов, регулирующих данную сферу.

В последние годы все больше внимания уделяется значению микробиома в развитии аутоиммунных и ревматических заболеваний. Однако большинство из них имеют узкую направленность, а данные об особенностях микрофлоры организма больных ревматическими заболеваниями имеют мало и противоречивой информации. Результаты исследования Боровика Т.Е. и коллег (2019) выявили повышенную распространенность условно-патогенных микроорганизмов, таких как *Clostridium difficile* и *Klebsiella spp.*, а также разнообразие кишечной микробиоты у пациентов с аутоиммунными заболеваниями, в особенности у пациентов с РА. Несмотря на эти исследования, имеется весьма ограниченный комплекс данных, связывающих патофизиологию аутоиммунных ревматических заболеваний с динамикой микробиома. Однако основные механизмы участия микроорганизмов в патогенезе аутоиммунных заболеваний до сих пор до конца еще не раскрыты. Изучение динамического взаимодействия микрофлоры с организмом помогает определить патогенетическое значение микробиоты в развитии ревматических заболеваний, понять, как микробиом человека влияет на развитие заболевания, а также выявить роль взаимодействий между генетикой и разнообразием микроорганизмов в патогенезе аутоиммунных заболеваний [91; 1-14с.]

Кишечная микробиота действует как триггер и модулятор развития системного воспаления и аутоиммунных заболеваний. По данным Молдагазиевой Н.Т., изменения в микробиоме, в частности, увеличение числа патобионтов и уменьшение числа защитных комменсалов, таких как лактобактерии и бифидобактерии, могут нарушать мукозальный иммунитет и способствовать активации аутоиммунных патологических процессов. Появляется все больше данных, свидетельствующих о том, что изменения в микробиоме слизистой оболочки повышают риск развития ревматоидного артрита. Исходя из этого, профилактические стратегии могут основываться на изучении биомаркеров. Изучение микробиоты при аутоиммунных заболеваниях поможет выявить факторы, запускающие патологический

процесс и повышающие риск осложнений, а также определить новые терапевтические стратегии [82; 2-15-с.].

Таким образом, определение механизмов взаимодействия кишечной микрофлоры с аутоиммунными заболеваниями, выявление путей бактериальной индукции аутоиммунных процессов и их клинического значения остается актуальной проблемой по сей день.

# **ГЛАВА 1. РОЛЬ МИКРООРГАНИЗМОВ КИШЕЧНИКА В РАЗВИТИИ АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

## **§ 1.1. Микробиом кишечника в формировании иммунного ответа при автоиммунных заболеваниях (Микробиота кишечника и регуляция иммунного ответа)**

В настоящее время исследования показывают взаимную связь и особое отношение между изменением состава микробиома и возникновением различных заболеваний, в том числе и аутоиммунных. Современные ученые большое внимание уделяют на изучение микробиом кишечников, ассоциированных с аутоиммунными заболеваниями различных нозологий [51;406-416-с.;78;177-187-с.].

Механизмы взаимодействия кишечных микроорганизмов и аутоиммунных заболеваний, пути бактериальной индукции аутоиммунных процессов и их клинические значения по сегодняшний день изучаются учеными. За последнее десятилетие большое внимание уделяется научным исследованиям, посвященным изучению роли кишечных микробиом в формировании иммунного ответа при аутоиммунных заболеваниях [35;15-22-с.]. Изучение развития аутоиммунных заболеваний под воздействием бактериального сообщества долгое время находилось в тени, однако в настоящее время обнаружены причины и закономерности между болезнями, связанными с аутоиммунитетом и микробиомом. В литературных данных встречаются мысли о том, что микроорганизмы принимают участие в развитии аутоиммунных заболеваний, оказывая влияние на иммунный ответ человека, но механизмы взаимодействия между ними изучены достаточно фрагментарно. Желудочно-кишечный тракт человека считается хозяином значительных популяций микроорганизмов, включая бактерии, грибы, вирусы и археи, что является кишечной микробиотой [37;43-50с.;6;74-82-с.;81;1-7-с.].

В ЖКТ человека локализуются многочисленные (триллионы) местных микроорганизмов, способные формированию иммунитета местного и

внекишечного хозяина. Научные исследования показали, что микробиом кишечника является важным аспектом (фактором), приводящим к изменению и нарушению регуляции иммунитета при аутоиммунных заболеваниях. Современные достижения исследований в иммунологии и медицины показали, что взаимодействие иммунной системы и кишечного микробиома человека дало современные понятия о болезнях и здоровье человеческого организма [36; 5-11- с.; 64; 396-425-с.; 98; 1-7-с.]. Новые технологии и методики качественного и количественного определения особенностей и свойств микрофлоры ЖКТ дали возможность выявлению путей благополучного, нейтрального и неблагополучного для человека протекания взаимосвязей и взаимодействий иммунитета и микробиома. Известно, кишечная микрофлора имеет огромную роль в оказании влияние на качество и функцию иммунной системы, так как она устанавливает компоненты и местоположение микробиоты [43;35-с.].

Микробиота кишечника включает в себя множество инородных молекул таких как паттернов и антигенов, имеющих способность распознания иммунной системы человека. Необходимо сказать, иммунная система слизистой оболочки кишечника не обеспечивает привычную защитную функцию по отношению к нормальной микрофлоры [102; 895-905-с.]. В настоящее время ученые приходят к такому единому мышлению о том, что взаимодействие между иммунной системы человека и нормальным микробиомом кишечника (множество разновидностей симбиотических бактерий) считается функционально независимом, то есть акцептивным иммунитетом (взаимоотношение ИС с НМ), а не протективным (защитным). Протективная иммунная система от акцептивной отличается тем, что она направлена на ликвидацию патогенов и сопровождается агрессией против них, уничтожением и их повреждением, а также формированием иммунных реакций и аллергии в организме хозяина. А акцептивная иммунная реакция позволяет существование симбиоза с нормальной микрофлорой и обеспечивает химеризм и толерантность. Их взаимодействия приводят к

изменению реакции иммунной системы организма на инородные тела и патогенные микроорганизмы, в результате меняется и иммунный гомеостаз [39;319-326-с.;80;71-78-с.].

Специфические сообщества кишечной микробиоты оказывают неперекрывающееся влияние на иммунную систему хозяина. Виды бактерий регулируют дифференцировку миелоидных клеток линии в костном мозге и функция циркулирующих зрелых гранулоцитов. Макрофаги обнаруживают колонизацию микробов с помощью рецепторов распознавания образов и высвобождают цитокины для регуляции врожденных лимфоидных клеток группы 3 (ILC3) и регуляторных реакций Т-клеток (Treg). Аккерманния и сегментированные нитевидные бактерии (SFB) промотируют выработку иммуноглобулина G (IgG1) и IgA B-клетками через Т-фолликулярный хелпер (Tfh)-зависимый и независимый механизмы соответственно. SFB, *Helicobacter*, *Bacteroides*, *Clostridia* и местные грибы совместно формируют баланс провоспалительного Т-хелпера 17 (Th17) и противовоспалительного Treg в губки, которые имеют патологические последствия и служат тканезащитным функциям [42;5-14-с.; 84;399-405-с.]. Во время хронического воспаления кишечника, потери целостности кишечного барьера в кишечнике микробы могут активировать врожденные и адаптивные иммунные клетки для высвобождения провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF $\alpha$  в кровеносную систему, что приводит к системному воспалению. AHR, арильный углеводородный receptor; GM-CSF, гранулоцитарно-макрофаговый колониестимулирующий фактор; Мак, макрофаг; GMP, предшественник гранулоцитов-моноцитов [28; 18-24-с.; 44;33-39-с].

В настоящее время известно, что микробиота кишечника является вспомогательным органом организма, который имеет значительную роль в формировании иммунитета и в его поддержании. Что касается генов бактерий микробиома, они определяют значимые функциональные особенности микроорганизмов, которые в свою очередь принимают участие в регуляции важнейших иммунных реакциях и физиологических процессах. Микробиота

считается основным компонентом экосистемы организма, который взаимодействует с макроорганизмом, что в свою очередь является основным фактором предотвращения неконтролируемых иммунных реакций против микроскопических организмов [47;119-128-с.;104;1-10-с.].

Микробиота является одним из основных определяющих факторов в правильном формировании, развитии и реактивности иммунной системы каждого человека. Это объясняется тем, что, в первую очередь, микроорганизмы представляют собой неисчерпаемый источник молекулярных структур (MAMPs – microbe-associated molecular patterns) и патоген-ассоциированных молекулярных структур (PAMP- pathogen-associated molecular patterns), включая пептидогликаны, липополисахарид, флагеллин, липотеichoевую кислоту и др. [50;5-11-с.]. Благодаря рецепторам распознавания образов (PRR - pattern recognition receptors) молекулярные структуры распознаются в клетках хозяина, что может активировать Toll-подобные рецепторы (TLR) и нуклеотидсвязывающие рецепторы (NOD), лектины С-типа, рецепторы, связанных с G-белками (GPR) и ретиноевой кислотой (RIG). В результате взаимодействия с основными бактериальными кворум-молекулами (основными метаболитами кишечной микрофлоры) - короткоцепочечными жирными кислотами (КЦЖК) происходит активация различных типов G-белковых рецепторов (GPR). КЦЖК образуется при ферментации сложных растительных полисахаридов под влиянием сахаролитической флоры. До сегодняшнего дня, известно три G-белковых рецептора взаимодействующих с КЦЖК: GPR41(FFAR3), GPR43(FFAR2), GPR109A. Бутират в большей степени взаимодействует с рецептором GPR41, а ацетат и пропионат обладают аффинностью к GPR43 [53;60-67-с.; 85; 1-10-с.].

Короткоцепочечные жирные кислоты, а также их изомеры, образуются посредством бактерий определенного вида и демонстрирует их функциональную активность. Уровень и соотношение КЦЖК представляет собой важный параметр функционального гомеостаза кишечной микробиоты.

Прослеживается корреляция между бактериальным разнообразием кишки, уровнем производства КЦЖК и направленностью иммунологического ответа [105; 895-905-с.] Установлено, что низкое разнообразие микробиоты ассоциировано со снижением производства КЦЖК и способствует поляризации иммунного ответа в сторону Т-хелперов 2-го типа, влияя на функциональное состояние респираторного тракта. Исследовательские данные ученых подтверждают взаимосвязь роста аутоиммунных заболеваний со снижением уровня КЦЖК на фоне пищевого рациона с низким содержанием клетчатки. Было доказано, что КЦЖК регулируют функции буквально каждого типа иммунных клеток, изменяя активность гистоновых деацетилаз, экспрессию генов, дифференцировку, хемотаксис, пролиферацию и апоптоз. Наибольшее образование концентрации КЦЖК происходит в проксимальных отделах толстой кишки с постепенным снижением количества КЦЖК в дистальных отделах [4; 12-21-с.; 57; 22-29-с.; 90; 1-14-с.].

Взаимные отношения принципа «хозяин — патоген» бесспорно оказывают влияние на иммунный ответ организма. По литературным данным, нарушение баланса микрофлоры приведет к дисфункции иммунной системы и к самонаправленным иммунным реакциям. В результате активации пептидами (субстанциями нормальной микрофлоры человека) Ro60-реактивных Т-клеток ответные иммунные реакции на бактериальную микробиоту и условно-патогенные микроорганизмы служат причиной развития нарушений аутоиммунных процессов при синдроме Шегрена и Системной красной волчанки. Можно сказать, иммунная система реагирует на антигены микробов после активации иммунокомпетентных элементов. Иммунный ответ (ответная реакция иммунной системы) развивается на микробные антигены при участии различных иммунокомпетентных клеток таких как микрофагов, В-лимфоцитов, NK-клетки, а также Т-лимфоцитов [7; 4-10-с.; 62; 46-53-с.; 90; 1-14-с.].

Имеется последовательность в формировании иммунного ответа при аутоиммунных заболеваниях: балансированная цитокиновая регуляция

меняется под влиянием микробиоты - оказание воздействия на дифференцировку Th17 - развитие аутоиммунных заболеваний. Можно сказать, имеющие супрессивную активность регуляторные Т-клетки CD4+CD25+Foxp3 препятствуют иммунопатологии при изменении состава кишечного микробиома [63;128-133- с.; 93; 1-17-с.].

По исследованиям ученых известно, что КЦЖК стимулируют CD4+Foxp3 регуляторные клетки, при этом снижает тем самым продукцию провоспалительных цитокинов и способствует поляризации иммунного ответа в сторону Т хелперов 1 типа. Бутират и пропионат влияют на активацию дендритных клеток посредством подавления индуцированной липополисахаридным комплексом (ЛПС) экспрессии костимулирующей молекулы CD40 и секреции IL-6 и IL-12p40 [65;136-143-с.].

Кроме того, ацетат может ингибировать индуцированную ЛПС секрецию TNF $\alpha$  как у пациента путем регуляции цитокинов мононуклеарными клетками. Показано, что у мышей, выращенных в стерильных условиях, лишенных микробиоты и, как следствие, КЦЖК отмечались низкие уровни IgA, CD4+T- клеток и высокие значения IgE. Взаимодействие бактерий, а также продуктов их метаболизма с Toll-подобными рецепторами (TLR) признано ключевым звеном инициации иммунных реакций. На примере метаболического синдрома было показано, что Toll-подобные рецепторы в некоторых случаях сами могут оказывать влияние на состав микробиоты. Так, в отсутствие TLR5 рецептора, у мышей наблюдаются изменения в составе микробиоты, ассоциированные с развитием метаболического синдрома [5; 206-233-с.; 66;722-733-с.; 87; 1-14-с.].

Стимуляция TLR запускает сигнальный каскад реакций, приводящий к активации ядерного фактора транскрипции (NF-kB), который влияет на клеточный барьер и плотность межклеточных контактов, и дальнейшее стимулирование иммунологических клеток в собственной пластинке слизистой оболочки [92;1-13-с.]. NF-kB выступает в качестве регулятора генов, ответственных за синтез провоспалительных белков, в том числе, синтазы

оксида азота, фактора некроза опухоли-альфа, интерлейкинов -1 $\beta$ , 6, циклооксигеназы второго типа. Наряду с этим, комменсальные бактерии и их производные (например, КЦЖК) могут непосредственно стимулировать эпителиоциты кишечника или взаимодействовать с дендритными клетками и макрофагами в собственной пластинке слизистой оболочки и переноситься в брыжеечные лимфатические узлы, оказывая влияние на дифференцировку В и Т-клеток. Это, в конечном итоге, вызывает различные иммунологические реакции, в зависимости от типа клетки, лиганда и самого рецептора, с преобладанием провоспалительных или противовоспалительных цитокинов. Молекулярные структуры бактерий распознаются при помощи рецепторов распознавания образов с последующей активацией Toll-подобных и нуклеотидсвязывающих рецепторов (NOD). Toll и NOD рецепторы активируют ядерный фактор транскрипции (NF- $\kappa$ B), который в свою очередь регулирует экспрессию генов, кодирующих провоспалительные белки, влияет на клеточный барьер, плотность межклеточных контактов и дальнейшее стимулирование иммунологических клеток в собственной пластинке слизистой оболочки [82; 2-15-с.; 89; 1-15-с.; 96; 1-11-с.].

Установлено, что изменение состава микробиома кишечника и его метаболической активности приводит к развитию иммунологической интолерантности, с формированием IgE-опосредованного иммунного ответа, развитие которого, прежде всего, связано с взаимодействием бактерий с дендритными клетками, Toll-подобными рецепторами, Т - регуляторными лимфоцитами и цитокинами. В результате в ответ на изменение микробной композиции это приводит к изменению пула провоспалительных и противовоспалительных цитокинов [71; 31-38-с.; 91; 4103-4111-с.].

Таким образом, бактерии способны влиять на регуляторную функцию иммунной системы, в частности, на пул Т-регуляторных клеток. А это в свою очередь, значительно изменило представления о роли микробиоты в возникновении и прогрессировании иммуноопосредованных заболеваний.

## **§1.2. ОБЗОР КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ И РЕКОМЕНДАЦИЙ ПО ВЕДЕНИЮ БОЛЬНЫХ С НАРУШЕНИЯМИ МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА В СОЧЕТАНИИ С АУТОИММУННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ**

Автоиммунные заболевания, такие как РА и СКВ, характеризуются стойким воспалением и дисрегуляцией иммунной системы, что приводит как к системным, так и к органоспецифическим осложнениям. РА преимущественно поражает синовиальные суставы, вызывая прогрессирующее разрушение суставов, тогда как СКВ представляет собой мультисистемное заболевание, сопровождающееся выраженными иммунологическими нарушениями. Оба заболевания обусловлены сложным взаимодействием генетических, экологических и иммунологических факторов, которые существенно влияют на их патогенез и клинические проявления [31;52-59-с.; 43;35-с.; 59;37-43-с.].

Нарушения ЖКТ все чаще выявляются у пациентов с РА и СКВ, проявляясь в виде диспепсии, гастроэзофагеального рефлюкса, кишечного дисбиоза и повышенной кишечной проницаемости. Исследования свидетельствуют о том, что изменения в составе кишечной микробиоты могут способствовать патогенезу заболеваний, влияя на иммунные ответы, системное воспаление и метаболические пути. В контексте РА дисбиоз кишечника ассоциируется с увеличением количества про-воспалительных бактериальных штаммов, тогда как при СКВ нарушения микробного разнообразия коррелируют с тяжестью заболевания и частотой обострений [11;74-78-с.; 25;567-54-с.; 38;15-19-с.].

Кишечная микробиота играет ключевую роль в иммунной модуляции, выступая посредником между внешними факторами и иммунными реакциями организма. Посредством активации иммунных клеток, модуляции цитокинов и поддержания целостности кишечного барьера микробиота влияет на прогрессирование и тяжесть аутоиммунных заболеваний. Современные исследования предполагают, что пробиотики (живые полезные бактерии) и

пребиотики (недигерируемые компоненты пищи, способствующие росту полезных бактерий) могут способствовать восстановлению микробного баланса и оказывать иммуномодулирующее воздействие у пациентов с РА и СКВ, имеющих ЖКТ-нарушения [35;15-22-с.; 53;60-67-с.].

Применение пробиотиков и пребиотиков в качестве терапевтических средств основано на их способности регулировать воспалительные пути, улучшать функцию кишечного барьера и потенциально изменять течение заболевания. Многочисленные рандомизированные контролируемые исследования и систематические обзоры изучали их эффективность при аутоиммунных заболеваниях, предоставляя важные клинические данные. Однако значительная вариабельность в дизайне исследований, штаммах пробиотиков, дозировках и характеристиках пациентов требует детального анализа имеющейся литературы для систематической оценки их терапевтического потенциала [19;567-574- с.; 46;25-с.].

В данном обзоре мы оценили влияние пробиотиков и пребиотиков у пациентов с РА и СКВ, имеющих желудочно-кишечные нарушения, путем анализа данных, полученных из рандомизированных контролируемых исследований и систематических обзоров. В данном обзоре рассмотрены их иммунологические механизмы, влияние на активность заболеваний и возможные преимущества в коррекции кишечных симптомов. Кроме того, в обзоре описаны существующие пробелы в исследованиях и предложит перспективные направления для дальнейших исследований, направленных на оптимизацию микробиот-таргетной терапии при аутоиммунных заболеваниях.

Кишечная микробиота играет ключевую роль в поддержании иммунного гомеостаза, оказывая значительное влияние на системное воспаление и аутоиммунные процессы. В контексте РА и СКВ дисбиоз, характеризующийся изменённым составом кишечной микробиоты, связан с патогенезом этих заболеваний, способствуя иммунной дисрегуляции, повышенной проницаемости кишечника и системным воспалительным реакциям. Современные исследования выявили значительные изменения в

бактериальном составе у пациентов с РА и СКВ по сравнению со здоровыми людьми, что указывает на возможное влияние специфических микробных сигнатур на прогрессирование и тяжесть заболевания [43;35-с.; 60;21-25-с.; 67;26-52-с.].

Изменения в составе кишечной микробиоты при РА и СКВ включают истощение полезных бактерий и увеличение количества про-воспалительных микроорганизмов. Виды *Lactobacillus* и *Bifidobacteria*, известные своими противовоспалительными свойствами и защитной функцией в кишечнике, демонстрируют их выраженное снижение у пациентов с РА и СКВ. Эти микроорганизмы играют важную роль в поддержании целостности кишечного барьера и синтезе короткоцепочечных жирных кислот (SCFAs), обладающих иммуномодулирующими свойствами. Снижение количества *Haemophilus* spp., обычно считающихся комменсалами, также наблюдается у пациентов с СКВ, что ведёт к нарушению кишечного гомеостаза и ослаблению противовоспалительных механизмов [25;155-159-с.; 52;231-245-с.; 60;21-25-с.].

Одним из ключевых признаков дисбиоза при РА и СКВ является увеличение количества про-воспалительных бактерий. Исследования показывают значительный рост *Enterococcus gallinarum*, бактерии, способной транслоцироваться из кишечника в системные органы, индуцируя продукцию аутоантител и способствуя развитию системного воспаления. Существенное увеличение *Escherichia coli* и *Klebsiella pneumoniae*, известных как оппортунистические патогены, наблюдается у пациентов с РА и СКВ, что способствует усилинию воспалительных процессов за счёт продукции эндотоксинов, активирующих иммунные клетки и стимулирующих выброс провоспалительных цитокинов. *Staphylococcus aureus* и *Clostridium difficile* также ассоциированы с кишечным дисбиозом и системным воспалением при РА и СКВ, способствуя нарушению кишечной проницаемости и гиперактивации иммунной системы. Эти изменения указывают на снижение функций полезных бактерий и увеличение количества про-воспалительных

микроорганизмов, что, в свою очередь, может усиливать системное воспаление, характерное для РА и СКВ [24;205-208-с.; 38;15-19-с.; 54;135-144-с.].

Изменения кишечной проницаемости, часто называемые синдромом «протекающего кишечника», играют важную роль в патогенезе РА и СКВ. Интегрированная эпителиальная защита кишечника предотвращает транслокацию микробных компонентов в системный кровоток, однако при дисбиозе целостность барьера нарушается, что приводит к активации иммунной системы. Липополисахариды (LPS), продуцируемые *Escherichia coli* и *Klebsiella pneumoniae*, являются мощными эндотоксинами, способными проникать через повреждённый кишечный барьер, активируя пути Toll-подобных рецепторов (TLR) и индуцируя продукцию провоспалительных цитокинов, таких как TNF- $\alpha$ , IL-6 и IL-17 [25;155-159-с.; 30;620-628-с.; 44;33-39-с.].

Дополнительно, *Enterococcus gallinarum* демонстрирует способность транслоцироваться в печень и лимфатические узлы, где он стимулирует продукцию аутоантител и усиливает аутоиммунные реакции, что подтверждено в моделях СКВ. Важное значение имеет взаимодействие кишечной микробиоты с иммунной системой, в частности, синтез короткоцепочечных жирных кислот (SCFAs) полезными бактериями, такими как *Lactobacillus* и *Bifidobacteria*. Эти метаболиты играют ключевую роль в регуляции Т-регуляторных клеток, подавляя системное воспаление. Их дефицит при РА и СКВ приводит к гиперактивации иммунной системы и снижению иммунологической толерантности, что, в свою очередь, способствует прогрессированию заболевания [9;10-16-с.; 17;69-75-с.; 33;723-726-с.; 56;21-28-с.].

**Влияния пробиотиков при ревматоидном артрите.** РКИ и систематические обзоры всесторонне изучили роль пробиотиков в контексте РА, оценивая их влияние на активность заболевания, воспалительные маркеры

и состав кишечной микробиоты. Хотя ряд исследований продемонстрировал обнадеживающие иммуномодулирующие эффекты, расхождения в результатах, обусловленные различиями в дизайне исследований, штаммах пробиотиков и их дозировках, подчеркивают необходимость дальнейших исследований [2;128-167-с.; 11;74-78-с.; 37;43-50-с.; 42;9-12-с.; 51;94- 101-с.].

Ряд ключевых РКИ изучил влияние пробиотической терапии у пациентов с РА. В двенадцатинедельном двойном слепом РКИ, проведенном Alipour et al., было выявлено значительное снижение DAS28 и воспалительных маркеров после приема *Lactobacillus casei* 01. В исследовании Pineda et al. оценивалась смесь пробиотиков, включающая *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus reuteri* и *Bifidobacterium bifidum*. Авторы сообщили об улучшении функции суставов и умеренном снижении уровня СРБ. Другое исследование, проведенное Mohammed et al., изучало влияние *Lactobacillus plantarum* на разнообразие кишечной микробиоты у пациентов с РА и выявило увеличение количества полезных бактерий, таких как *Bifidobacteria* и *Lactobacilli*, а также снижение количества пр-воспалительных *Escherichia coli* и *Klebsiella pneumoniae*. Кроме того, систематический обзор, выполненный Vaghef-Mehrabany et al., показал, что пробиотическая терапия способствовала облегчению симптомов, однако ее влияние на воспалительные маркеры варьировалось в разных исследованиях.

Влияние пробиотиков на индексы активности заболевания, в частности DAS28, задокументировано в многочисленных исследованиях. Испытания, в которых применялись *Lactobacillus casei* и *Lactobacillus rhamnosus*, продемонстрировали значительное снижение показателей DAS28, что указывает на уменьшение выраженности воспаления и улучшение состояния суставов. В ряде случаев улучшение DAS28 составляло 10–15% спустя 8–12 недель приема пробиотиков. Однако влияние на воспалительные маркеры, такие как СРБ и СОЭ, оказалось менее однозначным. Некоторые исследования зафиксировали существенное снижение уровня СРБ при применении многокомпонентных пробиотиков, содержащих *Lactobacillus* и

*Bifidobacterium*, тогда как в других работах изменения СРБ и СОЭ были минимальными или отсутствовали вовсе. Эти данные подчеркивают возможные штамм-специфические эффекты пробиотиков [18;277-285-с.; 36;5-11-с.; 42;5-14-с.; 53;60-67-с.].

Одним из основных механизмов действия пробиотиков при РА считается их способность модулировать состав кишечной микробиоты. Клинические исследования подтвердили увеличение количества полезных бактерий, таких как *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*, после приема пробиотических добавок. Эти бактерии играют важную роль в выработке SCFAs, обладающих выраженными противовоспалительными свойствами. Одновременно прием пробиотиков ассоциирован со снижением количества про-воспалительных бактерий, включая *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* и *Staphylococcus aureus*. Особенno важно, что *Enterococcus gallinarum* - бактерия, связанная с системным воспалением и аутоиммунной активацией, демонстрировала снижение у пациентов, получавших пробиотики. Эти микробиологические изменения свидетельствуют о том, что пробиотическая терапия может способствовать восстановлению кишечного гомеостаза и снижению системного воспаления при РА [44;33-39-с.; 49;125-133- с.; 57;22-29-с.].

Несмотря на обнадёживающие результаты, в исследованиях пробиотиков при РА сохраняется множество ограничений и противоречий. Одной из главных проблем является гетерогенность применяемых пробиотических штаммов и дозировок, что затрудняет сравнение результатов различных исследований и формирование окончательных выводов. В одних испытаниях используются моноштаммовые пробиотики, тогда как в других применяются многокомпонентные смеси, что может приводить к различным эффектам. Кроме того, различия в дизайне исследований, небольшие выборки и ограниченная продолжительность (менее 12 недель) в ряде случаев снижают возможность оценки долгосрочных эффектов пробиотиков. Важную роль играют индивидуальные особенности состава кишечной микробиоты у

пациентов с РА, что может определять различия в эффективности пробиотиков. Дополнительными факторами, усложняющими интерпретацию данных, являются сопутствующая медикаментозная терапия, особенности питания и исходное микробиологическое разнообразие кишечной флоры пациентов [16;299-306-с.; 34;78-85-с.; 52;231-245-с.].

**Влияния пробиотиков при системной красной волчанке.** Недавние рандомизированные контролируемые исследования РКИ и систематические обзоры всесторонне изучили влияние пробиотиков в контексте СКВ, особенно в отношении модуляции иммунного ответа, снижения воспалительных маркеров и проявлений со стороны желудочно-кишечного тракта. СКВ характеризуется системным воспалением, иммунной дисрегуляцией и высокой частотой желудочно-кишечных расстройств, которые могут находиться в тесной взаимосвязи с составом кишечной микробиоты. Включение пробиотиков в качестве вспомогательной терапевтической стратегии вызвало значительный интерес благодаря их потенциальной способности восстанавливать микробиологический баланс, улучшать иммунные функции и снижать тяжесть заболевания.

Ряд ключевых РКИ изучил влияние пробиотической терапии у пациентов с СКВ, уделяя особое внимание её воздействию на воспалительные маркеры и клинические проявления. Двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, проведенное Hevia et al., изучало влияние *Lactobacillus fermentum* CECT5716 на иммунную функцию у пациентов с СКВ. Результаты показали увеличение Treg и снижение уровней провоспалительных цитокинов, таких как IL-6 и TNF- $\alpha$ , что указывает на иммуномодулирующий эффект. В другом РКИ, проведённом de los Ángeles Serrano-Villar et al., изучалось влияние *Lactobacillus reuteri* на активность заболевания и воспалительные маркеры. Было зафиксировано значительное улучшение клинических симптомов и снижение титров антител к двухцепочечной ДНК. Кроме того, систематический обзор Mu et al., обобщивший данные различных РКИ, пришёл к выводу, что пробиотики благоприятно влияют на системное

воспаление, однако штамм-специфические эффекты требуют дальнейшего изучения [37;43-50-с.; 54;135-144-с.; 55;37-45- с.; 66;722-733-с.].

Влияние пробиотиков на воспалительные маркеры и клинические проявления является одной из ключевых областей исследования. Результаты научных работ свидетельствуют о снижении концентрации ключевых провоспалительных цитокинов, включая IL-6, TNF- $\alpha$  и интерферон-гамма (IFN- $\gamma$ ), после приема пробиотиков. Пациенты, получавшие пробиотические добавки, отмечали уменьшение усталости, болей в суставах и кожных проявлений заболевания. В некоторых исследованиях было зафиксировано снижение SLEDAI, что свидетельствует о потенциальной пользе пробиотиков в смягчении течения болезни [18;277-285-с.; 60;21-25-с.]. Способность пробиотиков укреплять целостность кишечного барьера может способствовать общему улучшению состояния, снижая транслокацию эндотоксинов и, следовательно, системную иммунную активацию.

Одной из ключевых функций пробиотиков в лечении СКВ является их способность предотвращать обострения заболевания и уменьшать выраженность желудочно-кишечных симптомов. Высокая распространённость дисбиоза кишечника у пациентов с СКВ, характеризующегося избыточным ростом воспалительных бактерий, таких как *Enterococcus gallinarum* и *Escherichia coli*, может способствовать иммунной дисрегуляции [31;52-59-с.; 35;15-22-с.; 53;60-67- с.]. В клинических испытаниях было установлено, что приём пробиотиков способствует снижению кишечной проницаемости, увеличивает продукцию короткоцепочечных жирных кислот (SCFAs) и укрепляет слизистый иммунитет, что, в свою очередь, снижает частоту и выраженность обострений СКВ. Дополнительно отмечено улучшение желудочно-кишечных симптомов, таких как вздутие живота, диарея и абдоминальный дискомфорт, что ещё раз подчёркивает значимость пробиотиков в поддержании здоровья желудочно-кишечного тракта у пациентов с СКВ [45;304-313-с.].

Также при всей перспективности результатов исследований пробиотиков при СКВ сохраняются значительные ограничения и пробелы в знаниях. Основной проблемой является вариативность применяемых пробиотических штаммов и дозировок в различных исследованиях, что затрудняет разработку стандартных схем лечения [29;92-100-с.; 39;319-326-с.; 67;26-52-с.]. Многие РКИ характеризуются небольшими выборками и короткой продолжительностью, что снижает их способность оценить долгосрочные эффекты пробиотиков на течение заболевания. Более того, сложная и многогранная природа СКВ создаёт трудности при оценке непосредственного влияния пробиотиков на активность заболевания, поскольку на результаты могут влиять сопутствующая иммунодепрессивная терапия и индивидуальные различия в составе кишечной микробиоты у пациентов. Перспективные исследования должны фокусироваться на проведении более масштабных и длительных клинических испытаний с использованием стандартизованных пробиотических формул, изучении взаимодействий пробиотиков с традиционной терапией СКВ, а также оценке персонализированных стратегий микробиомной терапии [8;79-87-с.; 50;5-11-с.; 69;37-42-с.].

Данные РКИ и систематических обзоров свидетельствуют о том, что пробиотики могут оказывать иммуномодулирующее и противовоспалительное действие у пациентов с СКВ, потенциально влияя на активность заболевания, воспалительные маркеры и желудочно-кишечные симптомы. Однако для подтверждения этих данных необходимы более строгие клинические исследования, направленные на оценку роли пробиотиков как вспомогательной терапии при СКВ.

**Влияние пробиотиков на течение аутоиммунных заболеваний.** Пребиотики представляют собой неперевариваемые пищевые волокна, способствующие росту и функциональной активности полезной кишечной микробиоты, что потенциально может оказывать терапевтическое воздействие при аутоиммунных заболеваниях, таких как РА и СКВ. В отличие от

пробиотиков, которые вводят живые микроорганизмы в желудочно-кишечный тракт, пребиотики выступают в качестве субстрата, избирательно стимулирующего рост комменсальных бактерий, в частности представителей родов *Bifidobacterium* и *Lactobacillus*. Их благоприятные эффекты опосредуются через изменение состава кишечной микробиоты, укрепление целостности кишечного барьера и модуляцию иммунного ответа [3;3-8-с.; 27;1244-1247- с.; 50;5-11-с.].

Пребиотики функционируют путем селективного стимулирования роста полезных кишечных бактерий, что приводит к увеличению выработки короткоцепочечных жирных кислот, таких как бутират, ацетат и пропионат. Эти метаболиты играют важную роль в регуляции иммунных процессов, поддержании целостности кишечного эпителия и снижении системного воспаления. У пациентов с РА и СКВ, у которых часто наблюдается дисбиоз, характеризующийся избыточным ростом *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* и *Staphylococcus aureus*, пребиотики способствуют восстановлению микробиологического равновесия за счет увеличения численности полезных бактерий и подавления патогенных микроорганизмов [18;277-285-с.; 42;5-14-с.; 49;125-133-с.].

Несмотря на теоретические преимущества пробиотиков в терапии аутоиммунных заболеваний, прямые клинические данные, полученные в ходе РКИ, посвященных РА и СКВ, остаются ограниченными. В большинстве исследований основной акцент сделан на изучении пробиотиков, тогда как роль пребиотиков изучена недостаточно. Тем не менее, косвенные доказательства указывают на благоприятное влияние пребиотиков на воспалительные пути и состав кишечной микробиоты. Экспериментальные модели показывают, что пребиотическая терапия связана со снижением уровней провоспалительных цитокинов, включая TNF- $\alpha$  и IL-6, а также с увеличением количества Tregs, играющих ключевую роль в поддержании иммунологической толерантности [11;74-78-с.; 13;11-19-с.].

Отсутствие масштабных РКИ является значительным препятствием для доказательства терапевтической эффективности пребиотиков при РА и СКВ. Необходимы дополнительные исследования, направленные на определение оптимальных формул пребиотиков, их дозировок и долгосрочного воздействия на активность заболевания и желудочно-кишечные проявления [20;5-18-с.].

Пациенты с РА и СКВ часто страдают от желудочно-кишечных расстройств, таких как вздутие, диарея и нарушения моторики кишечника, которые могут быть связаны с дисбиозом и повышенной кишечной проницаемостью. Пребиотики способствуют улучшению состояния желудочно-кишечного тракта за счет стимуляции выработки слизи, укрепления плотных контактов кишечного эпителия и модуляции иммунных механизмов, связанных с кишечником. Благодаря стимулированию роста бактерий, продуцирующих SCFAs, пребиотики могут снижать уровень системного воспаления и устранять нарушения работы кишечника, связанные с аутоиммунными процессами. Более того, их способность поддерживать микробное разнообразие может компенсировать неблагоприятные эффекты иммуносупрессивной терапии, которая часто вызывает дисбаланс кишечной микробиоты у пациентов с РА и СКВ [35;15-22-с.; 63;128-133-с.].

**Роль пробиотиков и пребиотиков при желудочно-кишечной дисфункции при аутоиммунных заболеваниях.** Желудочно-кишечная дисфункция является распространённым, но зачастую недооценённым аспектом аутоиммунных заболеваний, включая РА и СКВ. Изменения в составе кишечной микробиоты, повышенная кишечная проницаемость и хроническое воспаление способствуют развитию различных гастроинтестинальных симптомов и системной иммунной дисрегуляции. В этом контексте пробиотики и пребиотики рассматриваются как перспективные терапевтические средства, способные восстановить здоровье кишечника и смягчить осложнения, связанные с основным заболеванием [32;22-27-с.; 100; 52-56- с.;].

Пациенты с РА и СКВ часто испытывают такие симптомы, как вздутие живота, диарея и нарушения моторики кишечника, что может быть связано с дисбиозом кишечника и синдромом повышенной кишечной проницаемости. Клинические исследования показывают, что пробиотическая терапия способствует улучшению этих состояний за счёт модуляции состава микробиоты и усиления барьерной функции кишечника. Пробиотики, включая штаммы *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*, снижают уровень воспаления в кишечнике, вырабатывая короткоцепочечные жирные кислоты, которые укрепляют эпителиальный барьер и ограничивают транслокацию бактерий. В свою очередь, пребиотики стимулируют рост полезных бактерий и повышают продукцию слизи, что дополнительно усиливает защитные функции кишечного барьера и снижает кишечную проницаемость [15;741-745-с.; 41;19-29-с.; 91; 4103-4111-с.].

Один из ключевых механизмов, через который пробиотики и пребиотики оказывают положительное влияние при аутоиммунных заболеваниях, связан с укреплением целостности кишечного барьера. Нарушение этой функции, известное как синдром «протекающего кишечника», приводит к проникновению бактериальных эндотоксинов, таких как липополисахариды, в кровоток, что вызывает системное воспаление и активацию иммунной системы. Исследования подтверждают, что пробиотики способствуют экспрессии белков плотных контактов, включая окклюдин и клаудин, снижая кишечную проницаемость. Аналогично, SCFAs, синтезируемые за счёт ферментации пребиотиков, укрепляют кишечный барьер, обеспечивая энергией эпителиальные клетки толстой кишки [42;5-14-с.; 48;64-76-с.; 70;54-59-с.].

Кроме того, пробиотики и пребиотики способствуют увеличению микробного разнообразия кишечника, что критически важно для поддержания иммунного гомеостаза. У пациентов с РА и СКВ часто наблюдается снижение микробного разнообразия, характеризующееся избыточным ростом пропрессорных бактерий, таких как *Escherichia coli* и *Clostridium difficile*,

наряду с истощением популяций полезных микроорганизмов, включая *Bifidobacterium* и *Lactobacillus*. За счёт избирательного обогащения кишечника полезной микрофлорой пробиотики и пребиотики способствуют восстановлению микробного баланса, тем самым снижая системную иммунную активацию [18;277-285-с.; 33;723-726- с.].

Помимо локального воздействия на желудочно-кишечный тракт, пробиотики и пребиотики обладают выраженными системными иммуномодулирующими эффектами, способными повлиять на течение аутоиммунных заболеваний. SCFAs, синтезируемые кишечными бактериями, взаимодействуют с клетками иммунной системы, способствуя увеличению популяции.

Пробиотики и пребиотики продемонстрировали положительное влияние на пациентов с РА и СКВ, особенно в аспекте модуляции состава кишечной микробиоты, улучшения состояния желудочно-кишечного тракта и снижения системного воспаления. Исследования показывают, что дисбиоз кишечника является одним из факторов, способствующих патогенезу этих аутоиммунных заболеваний, поскольку изменения в микробном разнообразии связаны с иммунной дисрегуляцией и повышенной кишечной проницаемостью. Клинические испытания подтверждают, что пробиотическая терапия, особенно с участием штаммов *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*, способствует восстановлению микробного равновесия, снижению численности про-воспалительных бактерий (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*) и уменьшению активности заболевания, что отражается на снижении индексов DAS28 при РА и SLEDAI при СКВ.

Пребиотики дополнительно улучшают состояние кишечника за счёт избирательного стимулирования роста полезных бактерий и увеличения продукции SCFAs, которые играют важную роль в регуляции иммунных процессов. Хотя клинические доказательства эффективности пребиотиков остаются ограниченными, имеющиеся исследования свидетельствуют об их потенциале в снижении выраженности желудочно-кишечных симптомов,

укреплении кишечного барьера и модуляции системного иммунного ответа. С учетом растущего понимания взаимосвязи между кишечной микробиотой и иммунной системой при РА и СКВ, такие микробиом-ориентированные подходы, как применение пробиотиков и пребиотиков, могут стать ценным дополнением к традиционной терапии.

С учетом имеющихся клинических данных использование пробиотиков и пребиотиков следует рассматривать в качестве вспомогательной терапии для пациентов с РА и СКВ, особенно при наличии желудочно-кишечных нарушений и дисбаланса микробиоты. Регулярный приём исследованных пробиотических штаммов, таких как *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*, может способствовать восстановлению кишечного гомеостаза, снижению уровня системного воспаления и потенциальному улучшению клинических исходов. Будущие исследования должны быть направлены на разработку стандартизованных протоколов по подбору пробиотических штаммов, определению оптимальных дозировок и длительности приема для повышения терапевтической эффективности этих средств в лечении аутоиммунных заболеваний.

Таким образом, данные РКИ и систематических обзоров свидетельствуют о потенциальной пользе пробиотиков для пациентов с РА, включая влияние на активность заболевания, воспалительные маркеры и состав кишечной микробиоты. Однако выявленные противоречия указывают на необходимость проведения более крупных, строго контролируемых клинических исследований, направленных на определение оптимальных пробиотических штаммов, дозировок и длительности терапии. Будущие исследования должны акцентировать внимание на долгосрочных клинических исходах, персонализированных микробиомных стратегиях и возможных синергетических эффектах пробиотиков в сочетании с традиционной терапией РА.

Дополнительно важным представляется изучение безопасности длительного применения пробиотиков и их влияния на сопутствующие заболевания

## **РЕЗЮМЕ ПО ПЕРВОЙ ГЛАВЕ**

Таким образом, кишечная микробиота играет фундаментальную роль в формировании и регуляции иммунного ответа, а ее дисбаланс является одним из ключевых факторов в патогенезе аутоиммунных заболеваний, таких как ревматоидный артрит (РА) и системная красная волчанка (СКВ). Оценка роли микробных сообществ кишечника в развитии и прогрессировании аутоиммунитета представляется одним из наиболее перспективных направлений современной иммунологии и медицины. Будучи сложной экосистемой, микробиота оказывает многогранное влияние на иммунную систему через механизмы акцептивного (толерантность к симбионтам) и протективного (борьба с патогенами) иммунитета.

В этом плане, на сегодня существуют достоверные результаты исследований, доказывающие взаимное влияние бактериальных метаболитов, в частности короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК), и компонентов бактериальных клеток (MAMPs, PAMPs) с Toll-подобными рецепторами (TLR) и другими паттерн-распознающими рецепторами (PRR). Это взаимодействие запускает каскад иммунных реакций, регулируя дифференцировку Т-хелперов (Th17), Т-регуляторных клеток (Treg) и выработку провоспалительных и противовоспалительных цитокинов. Между тем, результаты исследований по оценке терапевтического потенциала коррекции микробиоты при РА и СКВ не имеют однозначных выводов, поэтому дополнительные исследования в этом направлении необходимы и актуальны.

Клинические исследования подчеркивают, что применение пробиотиков, таких как штаммы *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*, и пребиотиков способствует восстановлению микробного баланса, увеличению продукции КЦЖК, укреплению кишечного барьера и снижению системного

воспаления. Известна их способность модулировать активность заболевания, что отражается в снижении индексов DAS28 при РА и SLEDAI при СКВ, а также в улучшении желудочно-кишечных симптомов. Однако для некоторых пробиотических препаратов отсутствуют стандартизированные протоколы назначения, а в нашей стране это направление терапии остается недостаточно изученным в рамках крупных клинических испытаний.

Основная цель проведения микробиом-таргетной терапии — восстановление иммунного гомеостаза организма посредством коррекции дисбиотических нарушений и реализация иммуномодулирующего воздействия применяемых пробиотиков и пребиотиков на цитокиновый профиль, что позволяет добиваться значимых клинических эффектов. Мы считаем, что адекватный анализ накопленных данных уже теперь позволяет установить ряд существенных патогенетических особенностей аутоиммунных заболеваний, связанных с дисфункцией кишечной микробиоты.

Согласно современным представлениям, основой связи микробиоты и аутоиммунных заболеваний является хроническое воспаление, связанное с нарушением кишечной проницаемости, транслокацией бактериальных продуктов и иммунной дисрегуляцией. Хотя в клинической практике пробиотики и пребиотики демонстрируют сочетание противовоспалительного и иммуномодулирующего действия, крайне важно определить штамм-специфические эффекты конкретных пробиотиков и оптимальные схемы их применения в качестве адъювантной терапии при РА и СКВ.

## **Глава II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **§2.1. Общая классификация больных.**

Для изучения формирования иммунного ответа у больных с аутоиммунными заболеваниями использовались клинические, эпидемиологические, серологические, бактериологические, биохимические и ретроспективные методы исследования. В исследование включены 161 пациент, проходившие лечение в 1-й клинике Самаркандского государственного медицинского университета. Источником данных послужили истории болезни за 2022–2024 годы, а также истории болезни больных с аутоиммунными заболеваниями проходившие стационарное лечение. При анализе использовались данные эпидемиологического анамнеза, клинико-лабораторные результаты и нормативные акты, включая Приказ №595 от 29 декабря 2007 года Министерства здравоохранения Республики Узбекистан «Меры борьбы с острой диареей».

#### **Критерии включения:**

- Диагноз: Подтверждённый РА (критерии ACR/EULAR 2010) или СКВ (критерии SLICC 2012).
- Возраст: От 18 до 75 лет.
- Активность заболевания: Умеренная или высокая (DAS28 для РА, SLEDAI для СКВ).
- Стабильное лечение: Не менее 3 месяцев на текущей терапии.
- Информированное согласие: Подписанное согласие участников.
- Контрольная группа: Здоровые лица без хронических и аутоиммунных заболеваний.

#### **Критерии исключения:**

- Сопутствующие заболевания: Неконтролируемые системные болезни, хронические инфекции.
- Беременность и лактация: Исключение из-за физиологических изменений.

- Приём антибиотиков: В течение 3 месяцев до исследования.
- Другие аутоиммунные заболевания: Помимо РА и СКВ.
- Хирургия ЖКТ: История операций на кишечнике.
- Недавнее лечение: Биологическая терапия менее 6 недель назад.
- Обострение заболевания: Острые эпизоды на момент включения.
- Несоблюдение протокола: Невозможность участия в исследовании.

Для изучения микробиома кишечника в контексте формирования иммунного ответа были проанализированы 520 штаммов бактерий, выделенных от 161 пациента, из которых 410 штаммов — от пациентов с аутоиммунными заболеваниями (85 с РА и 76 с СКВ), а 110 штаммов — от 40 здоровых лиц контрольной группы. У пациентов с лабораторно подтвержденными аутоиммунными заболеваниями были исследованы уровни цитокинов IL-1 и IL-17 в периферической крови.

Наибольшее число пациентов (82%) было в возрасте 18–59 лет, среди них 68 (42%) человек в возрасте 18–44 лет и 64 (40%) человека в возрасте 45–59 лет. Число пациентов в возрастной группе 60–74 лет составило 27 человека (16,8%), а старше 75 лет — 2 человека (1,2%). Это подтверждает меньшую частоту аутоиммунных заболеваний в старших возрастных группах.

Контрольная группа в исследовании состояла из 100 здоровых людей, включённых для сравнительного анализа с пациентами, страдающими аутоиммунными заболеваниями. Средний возраст участников контрольной группы составил  $48,9 \pm 12,3$  лет, что сопоставимо с возрастом пациентов с ревматоидным артритом ( $47,4 \pm 11,2$  лет,  $p=0.21$ ). Однако контрольная группа была значительно старше пациентов с системной красной волчанкой ( $41,8 \pm 13,5$  лет,  $p=0.03$ ). Распределение по полу в контрольной группе показало, что женщины составляли 82% (82 человека), а мужчины — 18% (18 человек). Это гендерное распределение приближено к таковому у пациентов с ревматоидным артритом, но отличается от группы пациентов с системной красной волчанкой, где доля женщин была значительно выше (93,4%). Средний индекс массы тела (ИМТ) в контрольной группе составил  $24,9 \pm 3,8$

кг/м<sup>2</sup>, что статистически ниже, чем у пациентов с ревматоидным артритом ( $25,8 \pm 4,6$  кг/м<sup>2</sup>,  $p=0.04$ ) и системной красной волчанкой ( $26,7 \pm 5,1$  кг/м<sup>2</sup>,  $p=0.02$ ). Участники контрольной группы не имели диагностированных аутоиммунных заболеваний и не получали терапию, направленную на их лечение, включая кортикоステроиды.

**Таблица 2.1.**

**Распределение наблюдаемых пациентов по возрастной категории**

Возраст	Пациенты с РА n(%)	Пациенты с СКВ n(%)	Всего n(%)
18 - 44	36 (42,4%)	32 (42,1%)	68 (42,2%)
45 - 59	34 (40,0%)	30 (39,5%)	64 (39,8%)
60 - 74	13 (15,3%)	14 (18,4%)	27 (16,8%)
75 - 90	2 (2,4%)	0 (0%)	2 (1,2%)
<b>Общее</b>	<b>85 (100%)</b>	<b>76 (100%)</b>	<b>161 (100%)</b>

В результате исследования при проведении анализа по полу обследованных больных было отмечено, что заболевание чаще встречается у женщин, чем у мужчин (таблица 2.1).

**Таблица 2.2.**

**Распределение наблюдаемых пациентов по полу**

Заболевание	Женщина n(%)	Мужчина n(%)
Серопозитивный ревматоидный артрит	65 (76,5%)	10 (11,8%)
Серонегативный ревматоидный артрит	8 (9,4%)	2 (2,3%)
Системная красная волчанка	71 (93,4%)	5 (6,6%)
<b>Общее</b>	<b>144 (89,4%)</b>	<b>17 (10,6%)</b>

Из данных, приведенных в таблице 2.2, видно, что заболевание встречалось преимущественно у женщин. Среди пациентов с РА и СКВ доля женщин составила 144 (89,4%), тогда как мужчины составляли лишь 17 (10,6%).

## **§2.2. Методы исследования**

Общеклиническое исследование охватывало широкий спектр мероприятий, направленных на изучение клинических проявлений, активности и системных эффектов ревматоидного артрита (РА) и системной красной волчанки (СКВ). Исследование проводилось на базе 1-й клиники Самаркандинского государственного медицинского университета и в клинике «House Star Med», с использованием комплексного подхода, включающего анализ анамнеза, физикальное обследование, лабораторные исследования, оценку микробиоты кишечника и иммуноферментный анализ.

Ключевым этапом было изучение анамнеза пациентов, включающее продолжительность заболевания, наличие сопутствующих патологий, факторов риска и реакции на предыдущую терапию. Это позволило получить данные об индивидуальных особенностях течения РА и СКВ. Особое внимание уделялось сбору информации о хронических заболеваниях, предшествующих инфекциях и генетической предрасположенности к аутоиммунным процессам.

### **Физикальные методы исследования**

Физикальные методы исследования представляли собой важный этап диагностики и оценки состояния пациентов с РА и СКВ. Эти методы позволяли выявить клинические признаки заболевания, оценить степень поражения суставов, внутренних органов и системные проявления патологий.

Оценка суставного статуса включала тщательное обследование всех суставов на предмет болезненности, отёчности и деформаций. Особое внимание уделялось наиболее часто поражаемым суставам, таким как мелкие суставы кистей, стоп, коленные, локтевые и плечевые суставы при РА. Количество болезненных и опухших суставов регистрировалось и использовалось для расчёта индекса DAS28, отражающего активность заболевания.

Обследование кожных покровов проводилось с целью выявления типичных для СКВ изменений, таких как «бабочковидная» эритема на лице, дискоидные высыпания, фотосенсибилизация и язвы слизистых оболочек. Кроме того, проводилась оценка состояния кожного тургора, наличия подкожных узелков и атрофических изменений. Измерение ИМТ позволило оценить состояние питания пациента и выявить возможное влияние метаболических факторов на течение заболевания. Это особенно важно для пациентов с СКВ, у которых изменения массы тела могут быть связаны с длительной кортикостероидной терапией.

Исследование сердечно-сосудистой системы включало измерение артериального давления, аускультацию сердечных тонов, а также выявление признаков перикардита или васкулита, которые могут встречаться при системных проявлениях СКВ. Оценка функции дыхательной системы проводилась для выявления плеврита, возможного у пациентов с СКВ, а также интерстициального поражения лёгких при РА. При наличии клинических признаков, таких как одышка или хрипы, назначались дополнительные инструментальные исследования. Обследование почек являлось важной частью физикального обследования, особенно у пациентов с СКВ, у которых часто развивается волчаночный нефрит. Проводилась пальпация почек, а также измерение суточного диуреза для выявления возможных нарушений. Общая оценка состояния пациента включала измерение температуры тела, осмотр лимфатических узлов и выявление признаков системного воспаления, таких как лихорадка, слабость и усталость.

### **§2.3. Лабораторные и иммунологические методы исследования**

Для оценки иммунологического профиля пациентов с подозрением на аутоиммунные заболевания широко применяются тесты на антинуклеарные антитела (АНА) и антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП). Определение АНА обычно проводится методом непрямой

иммунофлуоресценции, тогда как АЦЦП выявляют преимущественно с использованием иммуноферментного анализа (ИФА). Эти маркеры имеют высокую диагностическую и прогностическую ценность, дополняя клиническую оценку аутоиммунного процесса. В настоящем исследовании анализу подвергались образцы, полученные при поступлении пациентов в стационар. Венозную кровь забирали из локтевой вены в объеме 5–10 мл. Образцы помещались в пробирки объемом 7,0 мл с нанесенным на внутреннюю поверхность сухим активатором свертывания — диоксидом кремния ( $\text{SiO}_2$ ). Время свертывания составляло 10–20 минут при комнатной температуре. После этого образцы центрифугировали в течение 10–15 минут при 3000 об/мин. Полученную сыворотку отбирали для последующего анализа. Биохимические показатели оценивались с использованием автоматического биохимического анализатора, а иммунологические — стандартными сертифицированными методиками, включая ИФА для определения уровней АНА и АЦЦП.

В биохимическом и иммунологическом анализе крови использовали данные полученные при поступлении в отделение у пациентов которые осуществляли забор венозной крови из локтевой вены. Количество отбираемой крови составило порядка 5-10 мл. Для исследований биохимических и иммунологических показателей сыворотки забор крови осуществляли в пробирки объемом 7,0 мл. На внутренние стенки пробирок нанесен индифферентный сухой активатор свертывания ( $\text{SiO}_2$ , - оксид кремния) для ускорения сгусткообразования. Время свертывания составляло 10-20 мин. После взятия биоматериала кровь центрифугировали в течение 10-15 мин при 3000 об./мин, затем отбирали сыворотку, которую использовали для исследования. Исследование биохимических показателей проводили с помощью автоматического биохимического анализатора.

## **§2.4. Бактериологические методы исследования**

Бактериологические исследования проводились в бактериологической лаборатории 1-й клинике Самаркандского государственного медицинского университета и в клинике «House Star Med». Для анализа были отобраны 161 пациент с установленным диагнозом РА или СКВ, находившиеся на стационарном лечении в период 2022–2024 годов. Из общей выборки исключено 18 человек из-за несоответствия критериям исследования, включая использование антибиотиков или пробиотиков за последний месяц, а также наличие острых или хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта.

Перед проведением лабораторных анализов у всех участников было собрано согласие и проведена предварительная анкета. В анкетировании фиксировались данные об их питании, жалобах на дисбактериоз кишечника и анамнезе приема препаратов, влияющих на кишечную микробиоту. Участникам было рекомендовано придерживаться привычного рациона питания и воздерживаться от использования слабительных или клизм накануне взятия образцов.

Для бактериологических исследований отбирались образцы фекалий. Участникам объяснялись правила сбора: материал следовало собирать после естественной дефекации не ранее чем через 8 часов после приема пищи. Для взятия образцов предоставлялись стерильные контейнеры с герметичными крышками и встроенными ложечками. Сбор осуществлялся в количестве 4–5 г из разных частей фекалий. Собранные образцы доставлялись в лабораторию в течение двух часов.

В лаборатории проводился количественный анализ основных представителей кишечной микрофлоры, включая бифидобактерии, лактобактерии, эшерихии, энтеробактерии, энтерококки, стафилококки, стрептококки и дрожжеподобные грибы рода *Candida*. Образцы разводились в стерильных условиях в соотношении 1:9 с физиологическим раствором. Для этого в пробирки с объемом 10 мл добавляли 9 мл физиологического раствора

и смешивали с 1 г материала. Полученные разведенные пробы подвергались последовательному разведению до степени  $10^{-6}$ .

Разведения наносились в количестве 0,1 мл на различные питательные среды для культивирования микроорганизмов. Посев проводился с соблюдением стерильных условий. Выращивание культур осуществлялось при 37 °C в течение 24–48 часов. Количественный анализ выполнялся методом подсчета колониеобразующих единиц (КОЕ) на грамм материала.

Результаты бактериологических исследований интерпретировались в соответствии с приказом Министерства здравоохранения Республики Узбекистан №595 от 29 декабря 2007 года. Данные использовались для анализа изменений микробиоты кишечника у пациентов с РА и СКВ, а также их корреляции с клиническими проявлениями и активностью заболеваний.

Для идентификации и количественного анализа микроорганизмов использовались специализированные питательные среды, предназначенные для выращивания анаэробных и аэробных бактерий, а также дрожжевых грибов.

Бактериологические исследования проводились на основании стандартных методик, регламентированных нормативными документами Министерства здравоохранения Республики Узбекистан.

Анаэробные бактерии выращивались на 5% кровяном агаре с добавлением натрия азида, бифидобактерии – на среде Блауоркка, лактобактерии – на MRS-4. Для выделения аэробных микроорганизмов использовались среды производства "HiMedia" (Эндо, Сабуро, маннитол-солитол агар и другие). В частности:

- Бактероиды выращивались на кровяном агаре (БКА) в анаэростате с использованием газовых пакетов (Gas Generating Kit BK 38, Англия) для создания анаэробной атмосферы. Инкубация проводилась при 37 °C в течение 3–4 суток. Колонии имели серый или тёмно-коричневый цвет, а микроскопически определялись как грамотрицательные полиморфные палочки.

- Бифидобактерии культивировались в среде Блаурокка, где через 2–3 суток образовывались характерные звёздчатые или ветвистые колонии. Под микроскопом наблюдалась длинные грамположительные палочки.

- Лактобактерии выращивались на MRS-4 в микроаэрофильных условиях. Колонии имели светло-серый или белый цвет, микроскопически представляли собой грамположительные палочки, расположенные одиночно или цепочками.

- Клостридии идентифицировались на среде Вильсона-Блэра по образованию чёрных колоний, свидетельствующих о наличии сероводорода. Микроскопически определялись как грамположительные спороносные палочки.

- Энтеробактерии выращивались на среде Эндо, где через 24 часа формировались красные блестящие колонии (*E. coli*) или розовые колонии (другие энтеробактерии).

- Стафилококки культивировались на маннитол-солитол агаре, где патогенные стафилококки (*St. aureus*) образовывали жёлтые колонии с зоной гемолиза.

- Энтерококки выращивались на кровяном агаре и среде с добавлением натрия азida. Идентификация проводилась на основе биохимической активности (ферментация маннита, рост в 6,5% NaCl).

Для получения количественной оценки микроорганизмов образцы фекалий разводились в соотношении 1:9 в физиологическом растворе. Разведения готовились до степени  $10^{-6}$ , после чего 0,1 мл каждого разведения наносилось на соответствующую питательную среду. Инкубация проводилась при температуре 37 °C в течение 24–48 часов в зависимости от типа микроорганизмов.

Микроорганизмы идентифицировались по морфологическим, тинкториальным, культурным и биохимическим характеристикам. Для анализа использовалась классификация Берги. Применялись тесты на каталазу, ферментацию углеводов, образование индола и реакция Фогеса-

Проскауэра. Результаты бактериологических исследований анализировались в контексте клинических данных и активности заболеваний. Выявленные изменения микробиоты соотносились с тяжестью воспалительных процессов и иммунных нарушений у пациентов с РА и СКВ.

Количество микроорганизмов в 1 грамме фекалий рассчитывалось по формуле:  $M = N \times 10^{(n+1)}$

Где:

$M$  – количество микробов в 1 грамме фекалий;

$N$  – количество колоний, выросших на чашке Петри;

$n$  – степень разведения материала.

Пример расчета:

Если на чашке Петри после разведения  $10^6$  выросло 31 колония, количество микробов в 1 грамме материала рассчитывалось следующим образом:

$$M = 31 \times 10^{(6+1)} = 31 \times 10^7 \text{ или } 3.1 \times 10^8 \text{ КОЕ/г.}$$

Оценка норм и отклонений:

Полученные данные сопоставлялись с нормативными значениями. Выявленные отклонения от нормы расценивались как дисбактериоз, степень которого определялась по классификации, предложенной учеными Узбекистана Ш.К. Одиловым, И.Э. Нарбаевой и Ф.Ю. Гариф:

I степень:

- Снижение уровня лакто- и бифидобактерий на 1-2 порядка;
- Уменьшение количества кишечной палочки с нормальными ферментативными свойствами;

- Остальные показатели в пределах физиологической нормы;
- Клинические проявления отсутствуют.

II степень:

- Значительные изменения микробиоты;
- Лакто- и бифидобактерии резко снижены или отсутствуют;
- Увеличение количества условно-патогенных бактерий;

- Нарушения ферментативной, моторной и всасывательной функций кишечника;
- Выраженные клинические проявления.

Результаты бактериологического анализа позволили количественно и качественно оценить состав микробиоты, выявить нарушения и их степень. Эти данные использовались для диагностики дисбактериоза и анализа его роли в патогенезе заболеваний.

### **§2.5. Определение цитокинов IL-1 $\beta$ и IL-17.**

Цитокины IL-1 $\beta$  и IL-17 определялись в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (ИФА). Образцы крови собирались натощак в вакуумные пробирки без антикоагулянта. После взятия кровь центрифугировали при 3000 об/мин в течение 10 минут, чтобы отделить сыворотку, которая затем замораживалась при -80 °C до проведения анализа.

Для исследования использовались коммерческие наборы ИФА производства "Вектор-Бест" (Россия), сертифицированные для количественного определения IL-1 $\beta$  и IL-17. Методика включала внесение 100 мкл сыворотки в лунки планшета, предварительно покрытого антителами. Инкубация проходила при комнатной температуре в течение 1 часа. После инкубации планшеты промывались буферным раствором для удаления несвязавшихся компонентов. На следующем этапе добавлялся коньюгат с меченными антителами, после чего проводилась дополнительная инкубация и промывка. На финальном этапе добавляли субстратный раствор (ТМБ), останавливали реакцию серной кислотой и измеряли оптическую плотность на спектрофотометре при длине волны 450 нм. Калибровка выполнялась с использованием стандартной кривой, построенной на основе градуированных растворов известной концентрации цитокинов. Измерения проводились в трех повторностях. Контроль качества обеспечивался включением отрицательных и положительных контрольных проб, предоставляемых производителем набора. Концентрации IL-1 $\beta$  и IL-17 рассчитывались с помощью программного обеспечения, результаты выражались в пикограммах

на миллилитр (пг/мл). Уровни цитокинов анализировались для оценки воспалительного ответа и их связи с активностью заболеваний. Полученные данные использовались для мониторинга патофизиологических изменений и прогноза у пациентов с РА и СКВ.

## **§2.6. Функциональный анализ**

**Рентгенологическое исследование.** Рентгенограммы кистей, стоп и крупных суставов выполняли в прямой проекции на аппарате БМИБРТ-90 плюс. Оценивали увеличение объема мягких тканей вокруг сустава, остеопороз вокруг сустава, сужение суставных щелей и наличие эрозивных изменений. Рентгенологическую стадию РА оценивали по классификации Штейнброкера (Steinbrocker O. et al., 1949). Ультразвуковое исследование рук проводилось на аппарате SonoScapeS50 с использованием многочастотного линейного датчика трехмерной реконструкции РСП5-12 с частотой 7,5 МГц в реальном времени.

**Ультразвуковое исследование.** При обследовании УЗИ проводится по методике обследования: в положении, когда пациент сидит перед исследователем, проводилось поперечное и продольное сканирование суставов кистей по тыльной и ладонной поверхностям. Оценивали капсулу и полость сустава, контуры костей, сухожилия сгибателей и отводящих мышц, медиальный и локтевой нервы, мышцы кисти. На ранней стадии экссудативных изменений синовиальной оболочки с помощью ультразвука жидкость в суставной полости описывается как гипоэхогенная при той же экзоструктуре, а при длительном течении синовита - как повышенная экзогенность, неоднородность состава. Из-за наличия жидкости синовиальные оболочки увеличились в размерах. Были обнаружены пролиферативные изменения в синовиальной оболочке в виде ее равномерного утолщения или грубого разрастания.

**Магнитно-резонансное исследование (МРТ обследование).** Правый и левый лучезапястные суставы были исследованы на аппарате магнитно-резонансной томографии GE "Signa Explorer" с напряженностью магнитного

поля 1,5 Тесла (1,5 Тл). Во время МРТ были выполнены аксиальный, коронарный и сагittalный разрезы с магнитоподобным контрастированием, усиленным в последовательностях T1, T2 GE, T2 FAT SAT, PD FAT SAT plus. Магнитно-резонансная томография с дозой 0,2 мл/кг проводилась в положении, когда пациент лежал на животе, с руками, расположенными на макушке головы, пристегнутыми для предотвращения артефактов движения.

## **§2.7. Терапевтические процедуры и рекомендации**

### **Лечение пациентов с РА:**

#### **Терапия пациентов с РА включала:**

- Метотрексат: назначался в дозировке 15–25 мг/неделю внутримышечно или подкожно.
- Лефлуномид: в дозировке 20 мг/сутки перорально, при непереносимости метотрексата.
- НПВП: включали диклофенак 100–150 мг/сутки, ибупрофен 1200–2400 мг/сутки или мелоксикам 15 мг/сутки для купирования болевого синдрома и воспаления.
- ГКС: преднизолон в дозировке 10–15 мг/сутки внутрь с постепенным снижением дозы по мере достижения контроля воспаления.

### **Лечение пациентов с СКВ:**

#### **Терапия пациентов с СКВ состояла из:**

- Метилпреднизолон: 500–1000 мг/сутки внутривенно в течение 3–5 дней в период обострения, с последующим переходом на преднизолон 0,5–1,0 мг/кг массы тела в сутки перорально.
- Иммунодепрессанты:
  - Микофенолата мофетил 2–3 г/сутки перорально в разделённых дозах.
  - Циклофосфамид 500–1000 мг/м<sup>2</sup> внутривенно раз в месяц в течение 6 месяцев, затем раз в 3 месяца.
  - Азатиоприн 2–3 мг/кг массы тела в сутки перорально.

- Гидроксихлорохин: применялся в дозировке 200–400 мг/сутки для поддержания ремиссии.
  - Симптоматическая терапия: антигипертензивные препараты (например, ингибиторы АПФ) и антикоагулянты (гепарин, варфарин) назначались индивидуально.

## §2.8. Статистическая обработка данных.

Статистическая обработка проводилась в 2 этапа:

- 1) подготовка статистического анализа;
- 2) частный статистический анализ.

В процессе подготовки к статистическому анализу было учтено распределение каждого критерия и формирование задач.

На втором этапе выбирался точный статистический метод с учетом трех основных факторов:

- виды анализа клинических признаков;
- детализация распределения анализируемых символов;
- тип и количество исследуемых вариантов выбора (связанных или несвязанных).

Анализ типа распределения символов проводился с помощью программы Microsoft Excel 2021. Критерии нормативного распределения были установлены на основе следующих показателей: среднее значение, мода и медиана примерно равны; Наблюдалось, около 68% показаний находятся в диапазоне  $M \pm \sigma$ , 95% - в диапазоне  $M \pm 2\sigma$  и 99% - в диапазоне  $M \pm 3\sigma$ .

- Традиционное распределение символов симметрично по значению.

В 80% случаев количество признаков распределено нормативно, а статистический анализ основан на параметрических статистических методах.

Данные, полученные в ходе исследования с использованием программного комплекса Microsoft Office Excel-2021, были использованы для статистической обработки на персональном компьютере Pentium-IV, включая

встроенные задачи статистической обработки. Для расчета среднего арифметического значения изучаемого показателя ( $M$ ) использовались вариационные параметрические и непараметрические статистические методы, среднеквадратическое отклонение ( $\sigma$ ), средняя стандартная ошибка ( $m$ )  $m=\sqrt{Pxq/n}$  (где  $p$  – определенный процентный показатель, %;  $q = (100 - p)$ ; где  $n$  – количество обследованных пациентов), относительные значения (уровень заболеваемости/ частота встречаемости, %). Данные, полученные при сравнении среднего значения величин, оценивались на основе критерия Стьюдента ( $t$ ) для проверки нормативного распределения с расчетом вероятности ошибки ( $P$ ) (согласно критерию эксперимента) и равенства общие различия ( $F$  – критерий Фишера). Для установления статистических показателей были взяты 4 основных признака: высокий –  $P<0,001$ , средний –  $P<0,01$ , низкий (пределочный) –  $P<0,05$ , малозаметный (недостоверный) –  $P>0,05$ . Количество микробов каждого вида в 1 г исследуемого материала определяли по следующей формуле:

$$K = \frac{E}{A \cdot V \cdot n}$$

Где:

$K$  – количество бактерий;

$E$  – сумма однотипных колоний, образовавшихся во всех разведениях;

$A$  – количество чашек, высаженных в таких равномерных разведениях;

$V$  – общий объем суспензии, инокулированной в чашки.

$n$  – степень разбавления.

При статистической обработке результатов использовались общепринятые формулы, а гистограммы и графики готовились в статистических функциях программы Microsoft Office Excel 2021 персонального компьютера Pentium 4, а также в программах @IBM SPSS Статистика v22, STATISTICA Version 6.

Математическую обработку полученных результатов проводили методом вариационной статистики с использованием пакета прикладных

программ Statistic 6,0. При анализе результатов определяли средние величины и стандартную ошибку ( $M \pm m$ ), коэффициенты парной корреляции, достоверность по  $t$  – критерию Стьюдента, коэффициент тесноты связи (КТС) по И.Б. Полякову.

Достоверность разницы среднего значения мы оценили на уровне достоверности 99%.

Для изучения взаимосвязи между двумя или более случайными величинами используется корреляционная зависимость. Корреляция представляет собой статистический показатель, количественно характеризующий степень линейной взаимосвязи между двумя переменными. Значение коэффициента корреляции варьируется в диапазоне от -1 до +1, где положительные значения свидетельствуют о прямой связи между переменными, отрицательные - об обратной, а значения близкие к нулю указывают на отсутствие линейной зависимости. В исследовательской практике наибольшее распространение получили два метода расчета корреляции: коэффициент корреляции Пирсона, который применяется для количественных данных с нормальным распределением, и коэффициент ранговой корреляции Спирмена, используемый для порядковых переменных или при наличии нелинейных, но монотонных зависимостей. Методы корреляционного анализа находят широкое применение в различных областях научного знания, включая экономические исследования, медицинскую статистику, психометрию и социологические исследования. Основные направления применения включают выявление значимых взаимосвязей между исследуемыми параметрами, проверку статистических гипотез, предварительный анализ данных перед построением регрессионных моделей, а также отбор информативных признаков в задачах машинного обучения. При интерпретации коэффициента корреляции важно учитывать не только его числовое значение, но и статистическую значимость. Для этого рассчитывается р-значение, которое отражает вероятность получения наблюдаемого значения при отсутствии реальной связи. Существенная

корреляция обычно подтверждается при  $p < 0,05$ . Кроме того, стоит различать силу связи: коэффициенты в диапазоне  $\pm 0,1\text{--}0,3$  считаются слабыми,  $\pm 0,3\text{--}0,5$  — умеренными, свыше  $\pm 0,5$  — сильными. Важно также учитывать возможное влияние выбросов и ограничений выборки, которые могут искажать результаты. Корреляция не предполагает причинно-следственной связи, поэтому её применение требует осторожности при выводах. В медицинских исследованиях корреляционный анализ используется, например, для изучения связи между биомаркерами и клиническими параметрами, а также при анализе результатов анкетирования, лабораторных данных и прогностических шкал.

## **ГЛАВА III. ХАРАКТЕРИСТИКА И ОСОБЕННОСТИ МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА ПРИ АУТОИМУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ**

### **§ 3.1. Исходные демографические и клинические характеристики исследуемых больных РА и СКВ**

В таблице 1 представлены исходные характеристики пациентов, включенных в исследование. Как видно из таблицы средний возраст в исследуемых группах отличался. В частности, средний возраст пациентов с ревматоидным артритом составил  $47,4 \pm 11,2$  лет. Пациенты с СКВ были моложе с средним возрастом  $41,8 \pm 13,5$  лет. Контрольную группу составили здоровые лица с средним возрастом  $48,9 \pm 12,3$  лет. Различия в возрасте между пациентами с РА и контрольной группой не было значительной ( $p=0.21$ ), однако сравнение пациенты с СКВ имели более молодую демографию по сравнению с контрольной группой ( $p=0.03$ ).

**Таблица 3.1.**

#### **Исходные характеристики пациентов в исследуемых группах лечения**

	Пациенты с РА (n=85)	Пациенты с СКВ (n=76)	Контрольная группа (n=100)	p-value
Возраст, лет (m±sd)	$47.4 \pm 11.2$	$41.8 \pm 13.5$	$48.9 \pm 12.3$	p=0.21 p=0.03
Мужчины n(%)	12 (14.1%)	5 (6.6%)	18 (18%)	p=0.18
Женщины n(%)	73 (85.9%)	71 (93.4%)	82 (82%)	p=0.03
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	$25.8 \pm 4.6$	$26.7 \pm 5.1$	$24.9 \pm 3.8$	p=0.04 p=0.02
Длительность забол-я (лет)	$5.3 \pm 2.7$	$5.8 \pm 3.3$	NA	p=0.68
Прием кортикоステроидов n (%)	45 (53%)	61 (80.3%)	-	p<0.001
Количество болезненных суставов (0-28)	$12.1 \pm 7.5$	$3.4 \pm 2.1$	-	p<0.001
Количество опухших суставов (0-28)	$8.9 \pm 5.2$	$1.2 \pm 1.8$	-	p<0.001

C-реактивный белок (мг/л)	18.7±12.4	16.9±8.5	1.2±0.5	p<0.001 p<0.001
СОЭ (мм/час)	37.4±10.2	32.8±9.5	8.9±12.3	p<0.001 p<0.001
АНА положительный	12 (14.1%)	71 (93.4%)	0(0.0%)	p<0.001
АЦЦП положительный n (%)	73 (85.9%)	5 (6.6%)	0(0.0%)	p<0.001
РФ положительный n (%)	67 (78.8%)	17 (22.4%)	0(0.0%)	p<0.001

Распределение по полу также показало значительно преобладание женщин во всех группах исследования. В частности, у 85,9% пациентов с РА и у 93,4% пациентов с СКВ были женщины, по сравнению с 82% в контрольной группе. Процент мужчин был значительно ниже в группе с СКВ (6,6%) по сравнению с пациентами с РА (14,1%) и контрольной группой (22%), что соответствует известной большей распространенности СКВ и РА среди женщин. Среднее значение индекса массы тела у пациентов с РА составил 25,8±4,6 кг/м<sup>2</sup>, у пациентов с СКВ этот показатель был несколько выше – 26,7±5,1 кг/м<sup>2</sup>, а в контрольной группе ИМТ составил 24,9±3,8 кг/м<sup>2</sup>. Эти различия в ИМТ по сравнению с контрольной группой были статистически значимыми (p=0.04 и p=0.02), что указывает на несколько более высокий ИМТ у пациентов с аутоиммунными заболеваниями.

У пациентов РА и СКВ средняя продолжительность заболевания составила в среднем 5,3±2,7 и 5,8±3,3 лет соответственно без значимых различий между группами (p=0.68). Пациенты с СКВ чаще принимали кортикоステроиды (80,3%) по сравнению с пациентами с РА (53%) (p<0.001). Также, при анализе суставного синдрома наблюдалось значительное превышение числа болезненных (12,1±7,5 и 8,9±5,2) и опухших суставов (3,4±2,1 и 1,2±1,8) у пациентов с РА и СКВ соответственно (p<0.001). Эти данные соответствуют клиническим проявлениям РА, характеризующимся выраженным воспалением суставов.

Маркер системного воспаления - СРБ, был значительно выше у пациентов с РА ( $18,7 \pm 12,4$  мг/л), с СКВ ( $17,9 \pm 8,5$  мг/л) по сравнению с показателем лиц в контрольной группе ( $1,2 \pm 0,5$  мг/л). Также скорость оседания эритроцитов была значительно высокой у пациентов с аутоиммунными заболеваниями ( $37,4 \pm 10,2$  и  $32,8 \pm 9,5$  мм/час соответственно), по сравнению с контрольной группой ( $8,9 \pm 12,3$  мм/час) ( $p < 0,001$ ), что отражает более выраженный воспалительный процесс у пациентов с РА и СКВ.

При диагностических исследованиях, анализы на антинуклеарные антитела (АНА) были положительными у 93,4% пациентов с СКВ, что соответствует критериям диагностики этого заболевания. Также положительный АНА наблюдалась и у пациентов с РА (14,1%). Антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) встречались у 85,9% пациентов с РА, но также хотя и редко наблюдались и у 6,6% пациентов с СКВ. Ревматоидный фактор (РФ) также был положительным у большинства пациентов с РА (78,8%), но практически отсутствовал у пациентов с СКВ (22,4%) ( $p < 0,001$ ), что подчеркивает его важность для диагностики РА.

Представленные данные в таблице 3.1 подчеркивают различия в клинических и серологических характеристиках пациентов с РА и СКВ, где РА характеризуется более выраженным суставным синдромом и воспалительными маркерами, тогда как СКВ проявляется более высокой частотой положительных АНА и применением кортикоステроидов.

В таблице 3.2 представлены сравнительные характеристики активности заболевания и индексы инвалидности среди пациентов с РА и СКВ.

**Таблица 3.2.**  
**Исходные характеристики активности заболевания и индексов инвалидности в исследуемых группах больных**

Характеристики	Пациенты с РА (n=85)	Пациенты с СКВ (n=76)	Контрольная группа (n=100)	p-value
----------------	-------------------------	--------------------------	-------------------------------	---------

DAS28	$4.5\pm1.2$	N/A	N/A	<0.001
SLEDAI	N/A	$8.3\pm4.1$	N/A	p<0.001
Низкая активность, n(%)	28 (32.9%)	24 (31.6%)	N/A	p=0.56
Средняя активность, n(%)	35 (41.2%)	29 (38.2%)	N/A	p=0.19
Высокая активность, n(%)	22 (25.9%)	23 (30.3%)	N/A	p=0.02
HAQ-DI	$1.8\pm0.6$	$1.6\pm0.5$	$0.2\pm0.3$	p<0.001 p<0.001
ВАШ (0-100)	$56.2\pm18.4$	$48.3\pm20.7$	$3.5\pm2.4$	p<0.001 p<0.001
SF-36 общий балл	$45.3\pm12.7$	$52.1\pm14.3$	$86.8\pm11.2$	p<0.001 p<0.001

При изучении степени активности заболевания у пациентов с РА по шкале DAS28, было установлено что среднее значение составило  $4.5\pm1.2$  что указывает на умеренную и высокую активность заболевания у данной группы пациентов. У пациентов с СКВ среднее значение активности заболевания по шкале SLEDAI составило  $8.3\pm4.1$ , что соответствует среднему уровню активности заболевания.

При разделении активности заболевания на низкую, среднюю и высокую, доля пациентов с низкой активностью была схожей в обеих группах. В частности, 32.9% у пациентов с РА и 31.6% у пациентов с СКВ (p=0.56). Однако, более высокая активность заболевания чаще встречалась среди пациентов с СКВ (30.3%), чем у пациентов с РА (25.9%) (p=0.02). Это указывает на то, что пациенты с СКВ чаще имели более высокую активность заболевания по сравнению с пациентами с РА в данной популяции.

Мы также изучали функциональные показатели с использованием индекса HAQ-DI. У пациентов с РА среднее значение HAQ-DI составило  $1.8\pm0.6$ , что незначительно отличалось от показателя пациентов с СКВ -  $1.6\pm0.5$  (p>0.05). Это свидетельствует о том, что как пациенты с РА, так и с СКВ испытывали значительные функциональные ограничения. Далее мы изучали

уровень боли у пациентов в исследуемых группах. По шкале ВАШ, средний показатель боли у пациентов с РА и СКВ составил  $56.2 \pm 18.4$  и  $48.3 \pm 20.7$  соответственно, тогда как в контрольной группе этот показатель был пределах нормы ( $p < 0.001$ ). Эти результаты показывают, что уровень боли был значительно высокой в исследуемых группах пациентов. При изучении качества жизни у пациентов с аутоиммунными заболеваниями, было установлено, что у пациентов с РА и СКВ средний балл SF-36 составил  $45.3 \pm 12.7$  -  $52.1 \pm 14.3$  соответственно. А в контрольной группе средний балл был значительно выше -  $86.8 \pm 11.2$ , что свидетельствует о лучшем восприятии качества жизни среди здоровых людей ( $p < 0.001$ ). Эти данные показывают, что как РА, так и СКВ существенно снижают качество жизни пациентов.

Таким образом, полученные данные демонстрируют, что пациенты с РА и СКВ имели значительно высокие уровни активности заболевания, функциональной инвалидности и низкое качество жизни по сравнению со здоровыми людьми.

В таблице 3.3 представлены сравнительные результаты биохимических анализов в исследуемых группах больных.

**Таблица 3.3.**  
**Результаты общего биохимического анализа у больных в**  
**исследуемых группах**

	Пациенты с РА (n=85)	Пациенты с СКВ (n=76)	Контрольная группа (n=100)	p-value
Глюкоза крови натощак (ммоль/л)	$5.9 \pm 1.6$	$6.2 \pm 1.9$	$5.2 \pm 0.8$	p>0.38 p>0.01
Общий билирубин, мкмоль/л	$16.2 \pm 3.6$	$15.8 \pm 3.2$	$13.1 \pm 4.7$	p1>0.25 p2>0.10
АЛТ (аланинаминотрансфераза) Е/л	$48.1 \pm 7.2$	$35.2 \pm 6.2$	$25.9 \pm 6.4$	p1<0.02 p2>0.03

АСТ (аспартат аминотрансфераза) Е/л	46.9±7.2	28.9 ±7.2	26.1±11.2	p1<0.01 p2>0.32
ЩФ (щелочная фосфатаза) Е/л	65.2±13.2	68.5±11.8	60.3±10.4	p1>0.41 p2>0.15
ГГТ (гамма- глутамилтрансфераза) Е/л	37.8±11.6	41.2±9.2	31.1±10.8	p1>0.89 p2>0.06

Согласно результатам, уровень глюкозы натощак у пациентов с РА составил  $5.9\pm1.6$  ммоль/л, что незначительно отличалось от показателя у пациентов с СКВ ( $6.2\pm1.9$  ммоль/л,  $p>0.01$ ) и контрольной группы ( $5.2\pm0.8$  ммоль/л,  $p>0.38$ ). Это указывает на отсутствие значимых нарушений в метаболизме глюкозы между исследуемыми группами. Также не наблюдалось существенные нарушения в метаболизме билирубина в исследуемых группах. В частности, средний уровень общего билирубина у пациентов с РА был  $16.2\pm3.6$  мкмоль/л, что было сопоставимо с уровнем у пациентов с СКВ ( $15.8\pm3.2$  мкмоль/л,  $p>0.10$ ) и несколько выше, чем в контрольной группе ( $13.1\pm4.7$  мкмоль/л,  $p>0.25$ ). Это свидетельствует о сходных уровнях билирубина во всех группах.

При изучении ферментов печени было выявлено, что уровень АЛТ и АСТ был значительно выше у пациентов с РА ( $48.1\pm7.2$  Е/л и  $46.9\pm7.2$  Е/л соответственно) и с СКВ ( $35.2\pm6.2$  Е/л и  $28.9\pm7.2$  Е/л, соответственно) по сравнению с показателями здоровых лиц в контрольной группой ( $25.9\pm6.4$  Е/л и  $26.1\pm11.2$  Е/л). Эти данные свидетельствуют о возможных воспалительных изменениях в печени у пациентов с РА что часто наблюдается при длительном приёме БМАРП. Мы также оценили уровни щелочной фосфатазы (ЩФ) и гамма- глутамилтрансферазы (ГГТ). Средние значения ЩФ у пациентов с РА и СКВ были сопоставимы ( $65.2\pm13.2$  Е/л и  $68.5\pm11.8$  Е/л соответственно,  $p1>0.41$ ), а в контрольной группе уровень ЩФ был несколько ниже ( $60.3\pm10.4$  Е/л,  $p2>0.15$ ). Уровень ГГТ у пациентов с СКВ был немного выше ( $41.2\pm9.2$  Е/л) по сравнению с пациентами с РА ( $37.8\pm11.6$  Е/л) и контрольной группой

( $31.1 \pm 10.8$  Е/л), однако различия не достигли статистической значимости ( $p>0.89$ ,  $p>0.06$ ).

Таким образом, результаты биохимического анализа показали значительное повышение уровней печеночных ферментов (АЛТ и АСТ) у пациентов с РА по сравнению с другими группами, что может свидетельствовать о воспалительных процессах. Остальные биохимические показатели, такие как уровень глюкозы, билирубина, ЩФ и ГГТ, оставались относительно стабильными и не имели значительных различий между исследуемыми группами.

В таблице 3.4 представлены данные о встречаемости сопутствующих заболеваний у пациентов в исследуемых группах.

**Таблица 3.4.**

**Встречаемость сопутствующих заболеваний у больных в исследуемых группах**

Характеристики	Пациенты с РА (n=85)	Пациенты с СКВ (n=76)	Контрольная группа (n=100)	p-value
Сердечно-сосудистые заболевания	28 (32.9%)	30 (39.5%)	12 (12%)	p1<0.001 p2<0.001
Респираторные заболевания	19 (22.4%)	18 (23.7%)	8 (8%)	p1<0.01 p2<0.01
Метаболические расстройства	15 (17.6%)	20 (26.3%)	7 (7%)	p1=0.005 p2<0.001
Заболевания почек	10 (11.8%)	25 (32.9%)	4 (4%)	p1=0.12 p2<0.01
Остеопороз	20 (23.5%)	18 (23.7%)	4 (4%)	p1<0.01 p2<0.01
Психические расстройства	22 (25.9%)	20 (26.3%)	9 (9%)	p1<0.05 p2<0.05
Автоиммунные заболевания щитовидной железы	18 (21.2%)	22 (28.9%)	7 (7%)	p1<0.05 p2<0.01
Инфекции	14 (16.5%)	16 (21.1%)	5 (5%)	p1=0.11

				p2<0.05
Кожные заболевания	8 (9.4%)	25 (32.9%)	2 (2%)	p1=0.24 p2<0.01

Мы оценили частоту сердечно-сосудистых заболеваний, которая оказалась значительно выше у пациентов с РА (32.9%) и СКВ (39.5%) по сравнению с контрольной группой (12%,  $p<0.001$ ), что подчеркивает высокую предрасположенность к таким патологиям у пациентов с аутоиммунными заболеваниями. При изучении респираторных заболеваний было выявлено, что их частота у пациентов с РА (22.4%) и СКВ (23.7%) также значительно была выше ( $p<0.01$ ), что часто наблюдается у данной группы пациентов.

Мы также исследовали встречаемость метаболических расстройств, которые также чаще встречались у пациентов с СКВ (26.3%) и РА (17.6%) по сравнению с контрольной группой (7%,  $p<0.001$ ). Эти данные могут свидетельствовать о системных эффектах хронического воспаления и терапии. При изучении встречаемости заболеваний почек было обнаружено, что они значительно чаще встречались у пациентов с СКВ (32.9%) по сравнению с РА (11.8%) и контрольной группой (4%,  $p<0.01$ ), что согласуется с известной склонностью к почечным осложнениям при СКВ.

При изучении аутоиммунных заболеваний щитовидной железы было установлено, что они чаще встречались у пациентов с СКВ (28.9%) и РА (21.2%) по сравнению с контрольной группой (7%,  $p<0.01$ ). Эти данные подтверждают связь между аутоиммунными патологиями и нарушениями щитовидной железы. Мы также оценили частоту инфекций, которые были более распространены среди пациентов с СКВ (21.1%) и РА (16.5%) по сравнению с контрольной группой (5%,  $p<0.05$  для СКВ), что, вероятно, связано с иммуносупрессивной терапией. Наконец, кожные заболевания, такие как фотосенсибилизация и васкулиты, значительно чаще встречались у пациентов с СКВ (32.9%) по сравнению с пациентами с РА (9.4%) и контрольной группой (2%,  $p<0.01$ ), что подтверждает дерматологические проявления как один из ключевых симптомов СКВ.

Таким образом, при комбинированной оценке всех показателей выявлено, что сопутствующие заболевания значительно чаще встречаются у пациентов с РА и СКВ, что свидетельствует о системных нарушениях, вызванных аутоиммунными процессами и длительной терапией.

### **§ 3.2. Оценка нарушений микробиоты у пациентов с РА т СКВ**

В таблице 3.5 представлены данные о встречаемости патологических симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта у пациентов в исследуемых группах.

**Таблица 3.5.**

#### **Встречаемость гастроинтестинальных симптомов у больных в исследуемых группах**

Клинические показатели	Пациенты с РА (n=85)	Пациенты с СКВ (n=76)	Контрольная группа (n=100)	p-value
ЖКТ патология	59 (69.4%)	48(63.2%)	14(12%)	p<0.001 p<0.001
Рефлюкс	32 (37.6%)	30 (39.5%)	2 (2%)	p<0.001 p<0.001
Абдоминальная боль	29 (34.1%)	28 (36.8%)	3 (3%)	p<0.01 p<0.001
Диспепсия	28 (32.9%)	25 (32.9%)	8 (8%)	p<0.01 p<0.01
Диарея	24 (28.2%)	26 (34.2%)	10 (10%)	p<0.05 p<0.01
Запоры	22 (25.9%)	24 (31.6%)	9 (9%)	p<0.05 p<0.01
Метеоризм	26 (30.6%)	27 (35.5%)	11 (11%)	p<0.05 p<0.05

Как видно из таблицы, патологии ЖКТ значительно больше встречалась среди пациентов с РА (69.4%) и СКВ (63.2%) по сравнению с контрольной группой (12%, p<0.001). В частности, рефлюкс наблюдалась у 37.6% пациентов с РА и у 39.5% пациентов с СКВ, тогда как в контрольной группе его частота составила всего лишь 2% (p<0.001).

Аналогично, абдоминальная боль и диспепсия, чаще встречались у пациентов с РА (34.1% и 32.9%) и СКВ (36.8% и 32.9%) ( $p<0.01$ ). Также, патологические симптомы со стороны ЖКТ такие как диарея и запоры встречались более часто у пациентов с аутоиммунными заболеваниями. Кроме этого, мы также оценили частоту метеоризма, который встречался у 30.6% пациентов с РА и у 35.5% пациентов с СКВ ( $p<0.05$ ).

При изучении полученных данных было установлено, что пациенты с РА и СКВ значительно чаще страдают от таких симптомов, как рефлюкс, диспепсия, абдоминальная боль, диарея, запоры и метеоризм. Это подтверждает взаимосвязь между аутоиммунными процессами и нарушениями со стороны ЖКТ.

В таблице 3.6 представлены данные о степени нарушений функций ЖКТ у на основе индексов Bristol Stool Form Scale (BSFS) и Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS). Согласно результатам, значения BSFS у пациентов с РА ( $4.3\pm1.1$ ) и СКВ ( $4.5\pm1.3$ ) были значительно выше по сравнению с контрольной группой ( $3.1\pm0.8$ ,  $p<0.01$ ), что свидетельствует о более выраженных нарушениях стула у пациентов с аутоиммунными заболеваниями.

При анализе общего балла GSRS, пациенты с РА ( $3.9\pm1.0$ ) и СКВ ( $4.1\pm1.2$ ) демонстрировали более высокие результаты ( $p<0.001$ ), что указывает на более значительное присутствие гастроинтестинальных симптомов. Мы также изучили отдельные компоненты шкалы GSRS, в частности, относительные баллы по степени рефлюкса, абдоминальной боли и диспепсии показали аналогичные результаты ( $p<0.05$ ). Также, абдоминальная боль была значительно выше у пациентов с СКВ ( $4.0\pm1.1$ ) и РА ( $3.8\pm1.0$ ), чем у здоровых участников ( $2.6\pm0.8$ ,  $p<0.001$ ), а симптомы диспепсии также были более выражены у пациентов основной группы по сравнению с контрольной ( $p<0.001$ ).

**Таблица 3.6.**

**Изучение степени нарушений ЖКТ согласно индексам BSFS и GSRS у больных в исследуемых группах**

Показатели	Пациенты с РА (n=85)	Пациенты с СКВ (n=76)	Контрольная группа (n=100)	P-value
BSFS балл	4.3±1.1	4.5±1.3	3.1±0.8	p<0.03 p<0.01
GSRS общий балл	3.9±1.0	4.1±1.2	2.6±0.7	p<0.001 p<0.001
GSRS - рефлюкс	3.4±0.8	3.6±0.9	2.2±0.6	p<0.01 p<0.02
GSRS - абдоминальной боли	3.8±1.0	4.0±1.1	2.6±0.8	p<0.001 p<0.001
GSRS-диспепсия	3.5±1.1	3.7±1.2	2.5±0.7	p<0.02 p<0.001
GSRS - диарея	4.1±1.3	4.4±1.5	3.0±0.9	p<0.02 p<0.001
GSRS - запорам	3.2±1.0	3.5±1.1	2.7±0.9	p<0.05 p<0.01

Таким образом, комбинированный анализ данных показал, что пациенты с РА и СКВ значительно чаще испытывают такие нарушения ЖКТ, как рефлюкс, абдоминальная боль, диспепсия, диарея и запоры, по сравнению с контрольной группой.

В таблице 3.7 представлены ключевые результаты бактериологического анализа у пациентов с РА. Было выявлено значительное увеличение некоторых потенциально патогенных бактерий и снижение полезной микрофлоры у пациентов с РА.

**Таблица 3.7.**

**Сравнительные результаты бактериологического анализа у больных с РА**

Бактериальная микрофлора	Пациенты с РА (n=85)	Контрольная группа (n=100)	P-value
Escherichia coli	30 (35.3%)	15 (15%)	0.002
Klebsiella pneumoniae	22 (25.9%)	9 (9%)	0.001
Staphylococcus aureus	20 (23.5%)	8 (8%)	0.01
Clostridium difficile	12 (14.1%)	5 (5%)	0.02
Bifidobacteria	20 (23.5%)	65 (65%)	0.001
Lactobacillus species	30 (35.3%)	65 (65%)	0.01
Haemophilus species	15 (17.6%)	50 (50%)	0.001

Как видно из результатов, у пациентов с РА отмечается значительное увеличение потенциально патогенных бактерий. *Escherichia coli* была выявлена у 35.3% больных с РА по сравнению с 15% в контрольной группе ( $p=0.002$ ), что может указывать на её роль в нарушении кишечной микробиоты. Также у пациентов с РА значительно чаще обнаруживалась *Klebsiella pneumoniae* (25.9% против 9%,  $p=0.001$ ) и *Staphylococcus aureus* (23.5% против 8%,  $p=0.01$ ), что свидетельствует о повышенной бактериальной нагрузке.

Одним из наиболее выраженных изменений было снижение полезной микрофлоры у пациентов с РА. Уровень *Bifidobacteria* был снижен до 23.5% по сравнению с 65% в контрольной группе ( $p=0.001$ ), а *Lactobacillus species* — до 35.3% против 65% ( $p=0.01$ ). Кроме того, *Haemophilus species* были значительно снижены у пациентов с РА (17.6% против 50%,  $p=0.001$ ), что может отражать нарушение баланса кишечной микрофлоры.

Таким образом, основные изменения в микробиоте у пациентов с РА включают увеличение потенциально патогенных бактерий (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*) и значительное снижение полезной микрофлоры (*Bifidobacteria*, *Lactobacillus species*, *Haemophilus species*). Эти изменения могут играть ключевую роль в развитии воспалительных процессов и патогенезе РА.

В таблице 3.8 представлены сравнительные результаты количественного бактериологического анализа у пациентов в исследуемых группах.

**Таблица 3.8.**  
**Сравнительные результаты количественного бактериологического анализа у больных с РА**

Бактериальная микрофлора	Пациенты с РА (n=85) Log KOE	Контрольная группа (n=100)	P-value
Escherichia coli	6.7±0.4	6.1±0.3	p<0.01
Klebsiella pneumoniae	6.4±0.6	5.7±0.4	p<0.01
Staphylococcus aureus	6.2±0.4	5.7±0.3	p=0.06
Clostridium difficile	5.9±0.3	5.3±0.2	p=0.11
Bifidobacteria	5.9±0.3	7.7±0.5	p<0.001
Lactobacillus species	5.7±0.5	6.9±0.6	p<0.001
Haemophilus species	5.7±0.5	6.0±0.4	p=0.28

Основные различия в микробиоте у пациентов с РА выявлены при сравнительном анализе уровней бактерий между группами. Уровень *Escherichia coli* был значительно выше у пациентов с РА ( $6.7\pm0.4$ ) по сравнению с контрольной группой ( $6.1\pm0.3$ ,  $p<0.01$ ), что подтверждает её возможную роль в нарушении кишечной микрофлоры. Схожие результаты получены для *Klebsiella pneumoniae*: уровень у пациентов с РА составил  $6.4\pm0.6$  против  $5.7\pm0.4$  в контрольной группе ( $p<0.01$ ), что может указывать на повышенную бактериальную нагрузку.

При анализе полезной микрофлоры выявлено значительное снижение уровня *Bifidobacteria* у пациентов с РА ( $5.9\pm0.3$ ) по сравнению с контрольной группой ( $7.7\pm0.5$ ,  $p<0.001$ ). Также отмечено уменьшение *Lactobacillus species* ( $5.7\pm0.5$  против  $6.9\pm0.6$ ,  $p<0.001$ ), что указывает на выраженный дисбаланс кишечной микробиоты и снижение её защитной функции.

В отношении других бактерий, таких как *Clostridium difficile* ( $p=0.11$ ) и *Haemophilus species* ( $p=0.28$ ), значительных различий между группами не выявлено, что указывает на их менее выраженное влияние на микробиоту пациентов с РА.

Таким образом, наиболее значимые изменения в микробиоте пациентов с РА включают увеличение потенциально патогенных бактерий (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*) и снижение полезной микрофлоры (*Bifidobacteria*, *Lactobacillus species*), что подчёркивает роль дисбаланса кишечной микрофлоры в патогенезе РА.

Результаты исследования выявили значительные изменения в составе кишечной микробиоты у пациентов с РА по сравнению с контрольной группой. Было зафиксировано увеличение количества патогенных бактерий, таких как *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* и *Clostridium difficile*, что, вероятно, усугубляет системное воспаление и активирует иммунную систему у пациентов с РА. Одновременно отмечалось существенное снижение численности полезных комменсальных бактерий, включая *Bifidobacteria*, *Lactobacillus species* и *Haemophilus species*, которые играют ключевую роль в поддержании иммунного гомеостаза и целостности кишечного барьера. Нарушение барьерной функции кишечника способствует транслокации бактерий, что может усиливать воспалительные процессы и усугублять течение заболевания.

Полученные данные также подтверждают роль кишечного дисбиоза в патогенезе РА через активацию иммунной системы, системное воспаление и транслокацию бактериальных компонентов. Эти результаты подчеркивают важность разработки микробиом-ориентированных терапевтических стратегий, таких как применение пробиотиков (*Bifidobacteria*, *Lactobacillus*), пребиотиков или трансплантации фекальной микробиоты, для восстановления баланса кишечной микробиоты. Кроме того, скрининг на наличие дисбиоза и коррекция численности патогенных бактерий с помощью антимикробных или диетических интервенций могут способствовать снижению воспалительной нагрузки и улучшению клинических исходов у пациентов с РА.

В таблице 3.9 представлены сравнительные результаты бактериологического анализа у пациентов с СКВ по сравнению с контрольной группой.

**Таблица 3.9.**

**Сравнительные результаты бактериологического анализа у больных с СКВ**

Бактериальная микрофлора	Пациенты с СКВ (n=85)	Контрольная группа (n=100)	P-value
Lactobacillus species	27 (35.5%)	64 (64%)	p<0.01
Enterococcus gallinarum	18 (23.7%)	NA	NA
Escherichia coli	22 (28.9%)	12 (12%)	p=0.38
Klebsiella pneumoniae	16 (21.1%)	8 (8%)	p=0.03
Staphylococcus aureus	13 (17.1%)	10 (10%)	p=0.04
Clostridium difficile	11 (14.5%)	6 (6%)	p=0.14

Были выявлены значительные изменения в составе кишечной микробиоты, что может указывать на связь между этими микробиологическими нарушениями и патогенезом СКВ.

Как видно из результатов, у пациентов с СКВ отмечается значительное снижение полезных бактерий и увеличение отдельных потенциально патогенных микроорганизмов. Уровень Lactobacillus species был значительно ниже у пациентов с СКВ (35.5%) по сравнению с контрольной группой (64%, p<0.01), что указывает на дисбаланс микробиоты и снижение её защитной функции.

Что касается других микроорганизмов, уровень Escherichia coli (28.9% у пациентов с СКВ против 12% в контрольной группе, p=0.38) и Klebsiella pneumoniae (21.1% против 8%, p=0.06) не показал статистически значимых различий, несмотря на тенденцию к их увеличению у пациентов с СКВ. Аналогично, Staphylococcus aureus и Clostridium difficile не достигли уровня значимой разницы (p=0.08 и p=0.14 соответственно).

Интересным является наличие Enterococcus gallinarum у 23.7% пациентов с СКВ, в то время как данные для контрольной группы отсутствуют (NA). Это может свидетельствовать о специфическом присутствии этого микроорганизма у пациентов с СКВ и требует дальнейшего изучения.

Таким образом, основные изменения в микробиоте у пациентов с СКВ включают значительное снижение полезных бактерий, таких как *Lactobacillus species*, и увеличение отдельных патогенных микроорганизмов, таких как *Klebsiella pneumoniae*. Эти изменения могут играть ключевую роль в патогенезе СКВ, способствуя воспалительным процессам и нарушению функций кишечника.

**Таблица 3.10.**

**Сравнительные результаты количественного бактериологического анализа у больных с СКВ**

Бактериальная микрофлора	Пациенты с СКВ (n=85) Log KOE	Контрольная группа (n=100)	p-value
<i>Lactobacillus species</i>	6.0±0.5	6.2±0.4	p<0.01
<i>Enterococcus gallinarum</i>	6.3±0.4	NA	NA
<i>Escherichia coli</i>	6.5±0.3	6.1±0.3	p=0.38
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	6.4±0.4	5.8±0.3	p=0.04
<i>Staphylococcus aureus</i>	6.2±0.3	5.7±0.3	p=0.03
<i>Clostridium difficile</i>	5.9±0.3	5.4±0.2	p=0.14

Одним из наиболее выраженных изменений стало значительное увеличение *Enterococcus gallinarum* у пациентов с СКВ (6.3±0.4), что в контрольной группе не наблюдалось. Это свидетельствует о его возможной роли в воспалительных процессах. *Staphylococcus aureus* и *Clostridium difficile* также значительно увеличены у пациентов с СКВ (6.2±0.3 и 5.9±0.3) по сравнению с контрольной группой (5.7±0.3, p<0.03 и 5.4±0.2, p<0.14). *Lactobacillus* также был незначительно снижен у пациентов с СКВ (6.0±0.5) по сравнению с контрольной группой (6.2±0.4, p<0.01), что подтверждает дисбаланс микробиоты.

Некоторые патогенные микроорганизмы, такие как *Escherichia coli* не показали статистически значимых различий, хотя их уровни были несколько выше у пациентов с СКВ, что может указывать на их участие в патогенезе заболевания. *Klebsiella pneumoniae* была значительно более распространена у пациентов с СКВ (6.4±0.4) по сравнению с контрольной группой (5.8±0.3, p<0.14). Интересно, что снижение *Lactobacillus species* у пациентов с СКВ

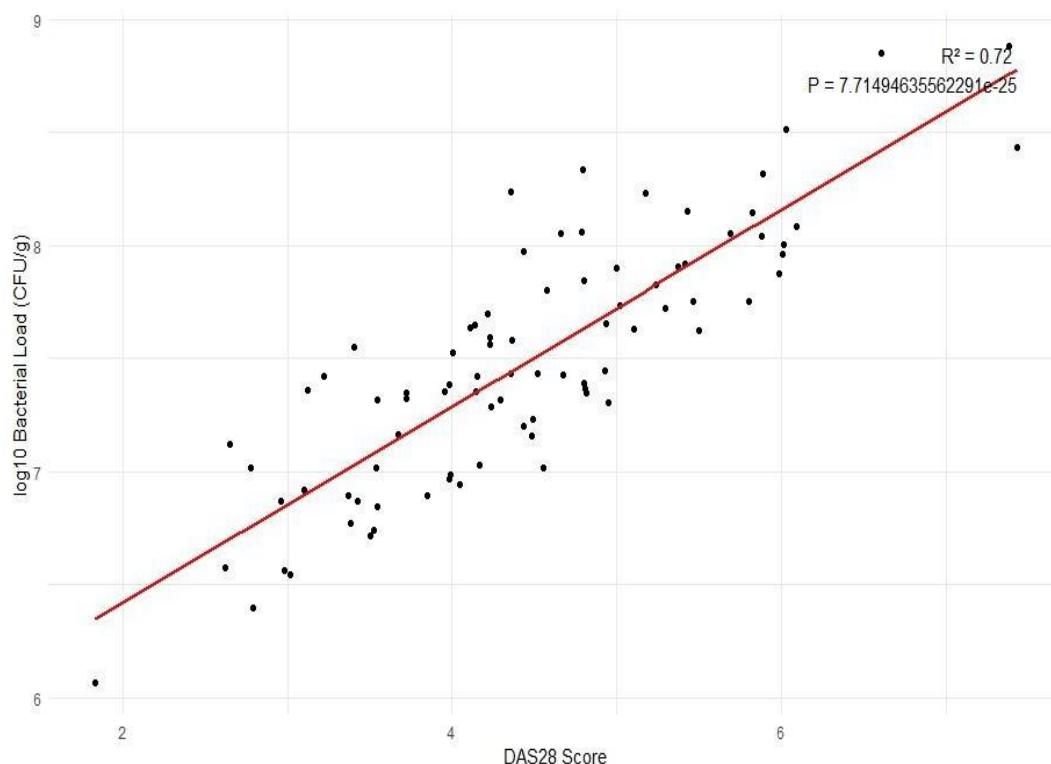
( $6.0 \pm 0.5$ ) по сравнению с контрольной группой ( $6.2 \pm 0.4$ ,  $p < 0.001$ ) свидетельствует о нарушении барьерных функций кишечника. Это также указывает на уменьшение ключевых компонентов здоровой микробиоты.

Таким образом, количественный анализ подтвердил значительные различия в составе микробиоты у пациентов с СКВ, включая увеличение патогенных бактерий и снижение полезных видов, что может быть связано с прогрессированием воспалительных процессов и дисфункцией кишечника.

Далее мы провели логистический двухмерный анализ взаимосвязи между патогенами и уровнем активности заболевания в исследуемых группах больных с РА и СКВ.

### **§3.3. Оценка взаимосвязи между нарушением микробиоты и активностью заболевания у пациентов с РА и СКВ.**

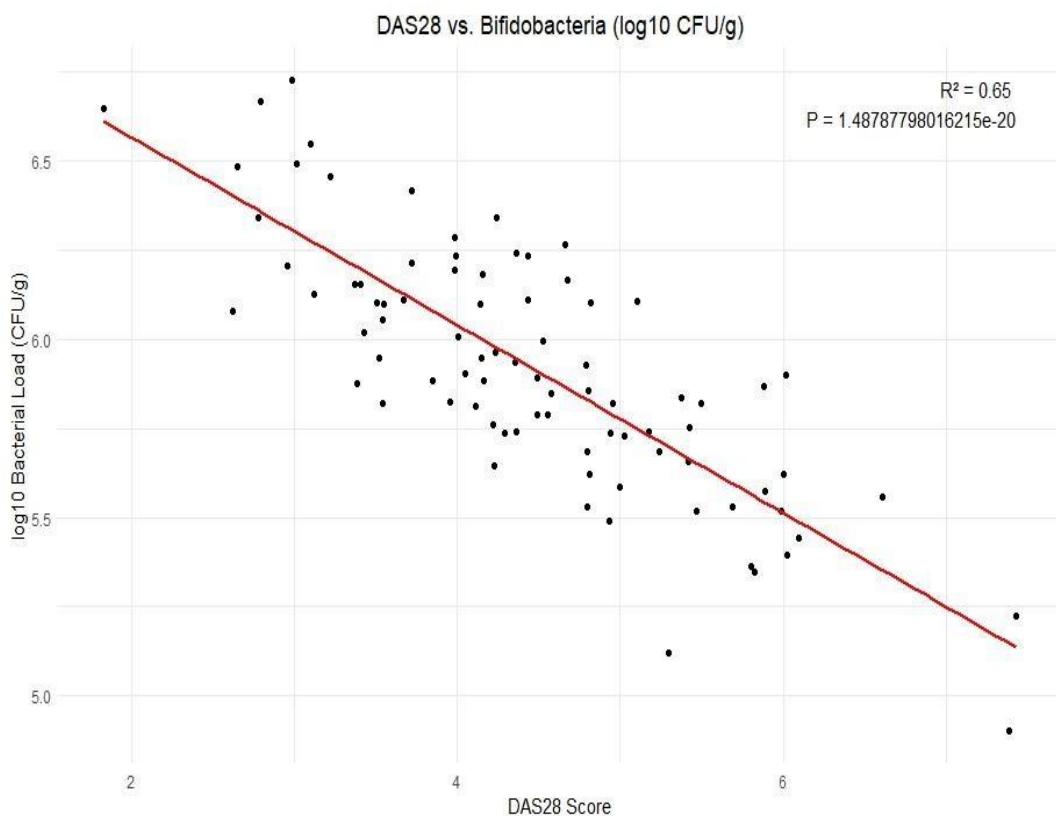
Рисунок 3.1 иллюстрирует связь между уровнем бактериальной нагрузки *Klebsiella pneumoniae* ( $\log_{10}$  КОЕ/г) и показателем DAS28 (оценка активности заболевания при ревматоидном артите).



**Рисунок 3.1. Корреляция между бактериальной нагрузкой *Klebsiella pneumoniae* и активностью РА по DAS28.**

На рисунке видно положительное линейное соотношение, где увеличение DAS28 связано с повышением бактериальной нагрузки *Klebsiella pneumoniae*. Коэффициент детерминации равная 0.72 указывает на сильную корреляцию между этими переменными и означает что около 72% вариации бактериальной нагрузки *Klebsiella pneumoniae* может быть объяснено изменениями в показателе активности заболевания по шкале DAS28 ( $p<0.001$ ). Это подтверждает то, что существует корреляция между активностью ревматоидного артрита и бактериальной нагрузкой *Klebsiella pneumoniae*, что указывает на важную роль микробиоты в патогенезе этого заболевания.

Рисунок 3.2 иллюстрирует связь между уровнем бактериальной нагрузки *Bifidobacteria* ( $\log_{10}$  КОЕ/г) и показателем DAS28 (оценка активности заболевания при ревматоидном артите).



**Рисунок 3.2. Корреляция между бактериальной нагрузкой *Bifidobacteria* и активностью РА по DAS28.**

На рисунке видно отрицательное линейное соотношение, где увеличение DAS28 связано с уменьшением количества *Bifidobacteria*. Коэффициент детерминации, равный 0.65, указывает на высокую корреляцию

между этими переменными и означает, что около 65% вариации бактериальной нагрузки *Bifidobacteria* может быть объяснено изменениями в показателе активности заболевания по шкале DAS28 ( $p<0.001$ ). Эти результаты подтверждают, что существует обратная корреляция между активностью ревматоидного артрита и уровнем *Bifidobacteria*, что подчеркивает важность полезной микробиоты в патогенезе данного заболевания.

Проведенное исследование выявило значительные изменения в составе кишечной микробиоты у пациентов с ревматоидным артритом и системной красной волчанкой по сравнению с контрольной группой. Эти изменения включают увеличение условно патогенных микроорганизмов и значительное снижение полезных бактерий, что коррелирует с повышенной активностью заболеваний.

Таким образом, дисбаланс микробиоты может играть важную роль в патогенезе аутоиммунных заболеваний, таких как РА и СКВ, что открывает перспективы для новых подходов к лечению, направленных на восстановление здоровой микробиоты.

### **Резюме к 3 главе.**

Таким образом, при изучении клинико-демографических характеристик и особенностей микробиоты кишечника у пациентов с ревматоидным артритом (РА) и системной красной волчанкой (СКВ) нами проведен сравнительный анализ исследуемых групп. Исследование выявило, что пациенты с РА и СКВ имели сходную продолжительность заболевания, но значимые различия в клинических проявлениях: для РА был характерен более выраженный суставной синдром и повышенные маркеры воспаления (СРБ, СОЭ), тогда как при СКВ чаще отмечались положительные антинуклеарные антитела (АНА) и более высокая частота приема кортикоステроидов.

По нашей работе, приведенные данные показывают, что у пациентов с аутоиммунной патологией достоверно чаще встречались сопутствующие

заболевания, такие как сердечно-сосудистые, респираторные патологии и остеопороз, а также значительная распространенность гастроинтестинальных симптомов (рефлюкс, абдоминальная боль, диспепсия), что подтверждается высокими баллами по шкалам BSFS и GSRS.

Лабораторные и бактериологические исследования показали, что у пациентов с РА и СКВ наблюдается выраженный дисбиоз кишечника. Он характеризовался значительным увеличением условно-патогенных бактерий (таких как *Klebsiella pneumoniae* и *Escherichia coli* при РА, и *Enterococcus gallinarum* при СКВ) и резким снижением представителей полезной микрофлоры (*Bifidobacteria*, *Lactobacillus*). При нашем исследовании выявление данного дисбаланса и установление сильной корреляционной связи между уровнем патогенов (положительная корреляция) и количеством полезных бактерий (обратная корреляция) с активностью заболевания по шкалам DAS28 и SLEDAI позволило нам подтвердить ключевую роль микробиоты в патогенезе аутоиммунных заболеваний.

На основании полученных данных можно сделать вывод, что состояние кишечной микробиоты является важным фактором, влияющим на активность и течение РА и СКВ. Полученные результаты имеют важное значение для разработки новых терапевтических стратегий, направленных на коррекцию микробиоты с помощью пробиотиков, пребиотиков или диетических интервенций для снижения воспалительной нагрузки и улучшения клинических исходов.

Таким образом, приведенные нами исследования могут свидетельствовать, что причиной более тяжелого течения РА и СКВ могут быть не только традиционные иммунологические нарушения, но и выявленные нами значительные изменения в составе кишечной микробиоты, коррекция которых может открыть новые возможности в комплексном лечении и профилактике осложнений данных заболеваний.

## **Глава IV. ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ НАРУШЕНИЙ МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА ПРИ РА И СКВ**

### **§ 4.1. Иммунологические показатели больных с аутоиммунными заболеваниями**

В таблице 4.1 представлены уровни цитокинов IL-1 $\beta$  и IL-17 у пациентов с РА, СКВ, а также в контрольной группе. Основные различия касаются значительного повышения уровней этих цитокинов у пациентов с РА и СКВ по сравнению с контрольной группой.

**Таблица 4.1.  
Уровни цитокинов IL-1 $\beta$  и IL-17 у пациентов с РА, СКВ и в  
контрольной группе**

Цитокины	Пациенты с РА (n=85)	Пациенты с СКВ (n=76)	Контрольная группа (n=50)	P-значение
IL-1 $\beta$ (пг/мл)	$36.8 \pm 7.2$	$13.5 \pm 3.7$	$9.6 \pm 2.7$	p1<0.001 p2<0.001
IL-17 (пг/мл)	$97.4 \pm 14.2$	$24.8 \pm 5.7$	$6.4 \pm 1.2$	p1<0.001 p2<0.001

Одним из наиболее выраженных изменений стало значительное повышение уровня IL-1 $\beta$  у пациентов с РА ( $36.8 \pm 7.2$  пг/мл) по сравнению с пациентами с СКВ ( $13.5 \pm 3.7$  пг/мл, p1<0.001) и контрольной группой ( $9.6 \pm 2.7$  пг/мл, p2<0.001). Это подтверждает ключевую роль IL-1 $\beta$  в патогенезе воспалительных процессов, характерных для РА. Уровень IL-1 $\beta$  у пациентов с СКВ также превышает значение контрольной группы, хотя разница менее выражена. Уровень IL-17 был наивысшим у пациентов с РА ( $97.4 \pm 14.2$  пг/мл) по сравнению с пациентами с СКВ ( $24.8 \pm 5.7$  пг/мл, p1<0.001) и контрольной группой ( $6.4 \pm 1.2$  пг/мл, p2<0.001). У пациентов с СКВ уровень IL-17 также значительно превышал показатели контрольной группы, что подчеркивает его важность в развитии воспалительных процессов при этом заболевании.

Таким образом, количественный анализ подтвердил значительное повышение уровней IL-1 $\beta$  и IL-17 у пациентов с РА, а также умеренное увеличение этих показателей у пациентов с СКВ. Эти изменения отражают роль данных цитокинов в развитии и поддержании воспалительных процессов, связанных с активностью аутоиммунных заболеваний.

В таблице 4.2 представлены уровни цитокина IL-1 $\beta$  в зависимости от активности заболевания у пациентов с РА и СКВ. Основные различия касаются значительного повышения уровня IL-1 $\beta$  у пациентов с РА по мере увеличения активности заболевания, в то время как у пациентов с СКВ изменения были менее выражеными.

**Таблица 4.2.**

**Уровни цитокинов IL-1 $\beta$  у пациентов с РА, СКВ и в контрольной группе в зависимости от активности заболевания**

Активность заболевания	Пациенты с РА (n=85)	Пациенты с СКВ (n=76)	Контрольная группа (n=50)	P-value
Низкая	23.1 ± 4.9	11.7 ± 2.9	9.6 ± 2.7	p1<0.001 p2=0.34
Средняя	36.4 ± 6.6	12.5 ± 3.6		p1<0.001 p2=0.19
Высокая	47.5 ± 8.4	14.2 ± 3.1		p1<0.001 p2<0.001

При низкой активности заболевания уровень IL-1 $\beta$  у пациентов с РА составил 23.1 ± 4.9 пг/мл, что значительно превышает показатели как у пациентов с СКВ (11.7 ± 2.9 пг/мл, p1<0.001), так и у контрольной группы (9.6 ± 2.7 пг/мл, p2=0.34). Это подчеркивает роль IL-1 $\beta$  даже при начальной стадии заболевания.

При средней активности уровень IL-1 $\beta$  у пациентов с РА увеличился до 36.4 ± 6.6 пг/мл, оставаясь значительно выше, чем у пациентов с СКВ (12.5 ± 3.6 пг/мл, p1<0.001) и контрольной группы (p2=0.19). Это подтверждает, что

повышение активности РА сопровождается увеличением уровня данного цитокина.

При высокой активности заболевания уровень IL-1 $\beta$  у пациентов с РА достиг максимума ( $47.5 \pm 8.4$  пг/мл) по сравнению с пациентами с СКВ ( $14.2 \pm 3.1$  пг/мл,  $p1<0.001$ ) и контрольной группой ( $p2<0.001$ ). Это подчеркивает ключевую роль IL-1 $\beta$  в развитии воспалительных процессов и прогрессировании РА.

Таким образом, данные подтверждают, что уровень IL-1 $\beta$  значительно коррелирует с активностью РА, достигая наибольших значений при высокой активности. У пациентов с СКВ изменения менее выражены, что отражает различия в патогенезе этих заболеваний.

В таблице 4.3 представлены уровни цитокина IL-17 у пациентов с РА и СКВ, в зависимости от активности заболевания. Основные различия касаются значительного повышения уровней IL-17 у пациентов с РА по мере увеличения активности заболевания, в то время как у пациентов с СКВ изменения менее выражены.

**Таблица 4.3.**  
**Уровни цитокинов IL-17 у пациентов в исследуемых группах в зависимости от активности заболевания**

Активность заболевания	Пациенты с РА (n=85)	Пациенты с СКВ (n=76)	Контрольная группа (n=50)	P-value
Низкая	$65.4 \pm 9.2$	$22.7 \pm 5.7$	$6.4 \pm 1.2$	$p1<0.001$ $p2<0.001$
Средняя	$97.4 \pm 13.7$	$23.2 \pm 5.7$		$p1<0.001$ $p2<0.001$
Высокая	$128.4 \pm 15.9$	$26.5 \pm 6.7$		$p1<0.001$ $p2<0.001$

При низкой активности заболевания уровень IL-17 у пациентов с РА составил  $65.4 \pm 9.2$  пг/мл, что значительно превышает показатели как у

пациентов с СКВ ( $22.7 \pm 5.7$  пг/мл,  $p1<0.001$ ), так и у контрольной группы ( $6.4 \pm 1.2$  пг/мл,  $p2<0.001$ ). Это подчеркивает важную роль IL-17 даже при начальной стадии воспалительного процесса.

При средней активности уровень IL-17 у пациентов с РА увеличился до  $97.4 \pm 13.7$  пг/мл, оставаясь значительно выше, чем у пациентов с СКВ ( $23.2 \pm 5.7$  пг/мл,  $p1<0.001$ ) и контрольной группы. Эти данные подтверждают корреляцию между увеличением уровня IL-17 и прогрессированием активности РА.

При высокой активности заболевания уровень IL-17 у пациентов с РА достиг максимума ( $128.4 \pm 15.9$  пг/мл) по сравнению с пациентами с СКВ ( $26.5 \pm 6.7$  пг/мл,  $p1<0.001$ ) и контрольной группой ( $p2<0.001$ ). Эти значения подчеркивают ключевую роль IL-17 в развитии воспалительных процессов, особенно при высокоактивном РА.

Таким образом, результаты показывают, что уровень IL-17 значительно коррелирует с активностью РА, увеличиваясь при прогрессировании заболевания. У пациентов с СКВ также наблюдается повышение уровней IL-17, но в значительно меньшей степени, что отражает различия в механизмах воспаления при этих двух аутоиммунных заболеваниях.

#### **§ 4.2. Оценка иммунологических показателей больных с РА и СКВ в зависимости от степени нарушения микробиоты кишечника**

В таблице 4.4 представлены уровни цитокина IL-17 у пациентов с РА и СКВ в зависимости от показателя GSRS (индекс оценки выраженности гастроинтестинальных симптомов). У пациентов с  $GSRS \leq 3$  уровень IL-17 при РА составил  $78.1 \pm 9.8$  пг/мл, что значительно превышает показатели у пациентов с СКВ ( $21.2 \pm 5.3$  пг/мл,  $p<0.001$ ) и в контрольной группе ( $6.4 \pm 1.2$  пг/мл,  $p<0.001$ ). Эти данные демонстрируют повышенные уровни IL-17 даже при относительно низкой выраженности гастроинтестинальных симптомов по индексу GSRS.

**Таблица 4.4.**

**Уровни цитокина IL-17 у пациентов в исследуемых группах в зависимости от степени нарушений ЖКТ по индексу GSRS**

Показатели	Пациенты с РА (n=85) ИЛ-17	Пациенты с СКВ (n=76) ИЛ-17	Контрольная группа (n=50)	P-value
GSRS≤3	78.1 ± 9.8	21.2 ± 5.3	6.4 ± 1.2	p<0.001 p<0.001
GSRS≥4	113.4 ± 13.3	25.4 ± 6.5	-	p<0.001

При GSRS≥4 уровень IL-17 у пациентов с РА достиг 113.4 ± 13.3 пг/мл, что также значительно выше, чем у пациентов с СКВ (25.4 ± 6.5 пг/мл, p<0.001).

Данные для контрольной группы в этой категории отсутствуют, что ограничивает возможность прямого сравнения. Однако эти результаты подчеркивают более выраженное влияние симптоматики, оцененной по индексу GSRS, на уровень цитокина у пациентов с РА и СКВ.

Таким образом, уровни IL-17 значительно коррелируют с индексом GSRS. У пациентов с РА наблюдается наиболее выраженное повышение уровня цитокина, особенно при значениях GSRS≥4. У пациентов с СКВ также отмечается рост уровня IL-17, но он менее значителен. Эти результаты подтверждают ключевую роль IL-17 в патогенезе воспалительных процессов при РА и СКВ.

В таблице 4.5 представлены уровни цитокина IL-1β у пациентов с РА и СКВ в зависимости от индекса GSRS. У пациентов с GSRS≤3 уровень IL-1β при РА составил 26.4 ± 5.1 пг/мл, что значительно превышает значения как у пациентов с СКВ (11.8 ± 3.5 пг/мл, p<0.001), так и в контрольной группе (2.6 ± 0.7 пг/мл, p<0.001). Это подчеркивает роль IL-1β даже при относительно низкой выраженности гастроинтестинальных симптомов.

**Таблица 4.5.**

**Уровни цитокина ИЛ-1β у пациентов в исследуемых группах в зависимости от степени нарушений ЖКТ по индексу GSRS**

Показатели	Пациенты с РА (n=85) ИЛ-1β	Пациенты с СКВ (n=76) ИЛ-1β	Контрольная группа (n=50) ИЛ-1β	P-value
GSRS≤3	26.4 ± 5.1	11.8 ± 3.5	2.6±0.7	p<0.001 p<0.001
GSRS≥4	43.1 ± 6.2	14.2 ± 4.6	-	p<0.001

При GSRS≥4 уровень IL-1β у пациентов с РА увеличился до 43.1 ± 6.2 пг/мл, что также значительно выше, чем у пациентов с СКВ (14.2 ± 4.6 пг/мл, p<0.001). Данные для контрольной группы в этой категории отсутствуют, что делает невозможным прямое сравнение, но подчеркивает увеличение уровня цитокина при выраженных гастроинтестинальных симптомах.

Таким образом, уровни IL-1β существенно коррелируют с индексом GSRS. У пациентов с РА наблюдается наиболее выраженное повышение уровня цитокина, особенно при значениях GSRS≥4. У пациентов с СКВ также отмечается повышение уровня IL-1β, однако оно менее значительное, что может свидетельствовать о различиях в воспалительных процессах и патогенезе заболеваний.

В таблице 4.6 представлены сравнительные данные об уровнях цитокинов ИЛ-1β и ИЛ-17 у пациентов с РА в зависимости от степени выраженности бактериологических показателей. В анализе учитывались повышенные (П) и сниженные (С) уровни КОЕ для различных бактерий. Основные различия касаются значительного повышения уровней цитокинов при увеличении концентрации определенных бактерий.

**Таблица 4.6.**  
**Сравнительная оценка уровней цитокинов ИЛ-1β и ИЛ-17 в зависимости от степени выраженности бактериологических показателей у больных с РА**

Бактериологическая микрофлора	Показатели	Пациенты с РА (n=85)		P-value
		ИЛ-1β	ИЛ-17	

Escherichia coli	П	$39.1 \pm 6.1$	$92.4 \pm 12.7$	p1=0.09
	С	$32.5 \pm 5.6$	$83.6 \pm 9.2$	p2<0.01
Klebsiella pneumoniae	П	$40.1 \pm 6.2$	$101.7 \pm 10.2$	p1<0.05
	С	$29.3 \pm 5.1$	$81.2 \pm 9.8$	p2<0.01
Bifidobacteria	П	$28.9 \pm 6.3$	$80.1 \pm 7.9$	p1<0.05
	С	$39.6 \pm 5.4$	$106.2 \pm 11.8$	p2<0.01
Lactobacillus	П	$24.5 \pm 6.8$	$85.3 \pm 8.3$	p1<0.01
	С	$42.1 \pm 5.5$	$98.2 \pm 10.4$	p2<0.01

Для *Escherichia coli* уровень ИЛ-1 $\beta$  составил  $39.1 \pm 6.1$  пг/мл при повышенных значениях КОЕ, что не значительно превышает показатель при сниженных значениях КОЕ ( $32.5 \pm 5.6$  пг/мл, p1=0.09). Уровень ИЛ-17 также оказался выше при повышенных значениях КОЕ ( $92.4 \pm 12.7$  пг/мл) по сравнению со сниженными значениями ( $83.6 \pm 9.2$  пг/мл, p2<0.01).

Для *Klebsiella pneumoniae* отмечено наиболее выраженное повышение уровней цитокинов. Уровень ИЛ-1 $\beta$  при повышенных значениях КОЕ составил

$40.1 \pm 6.2$  пг/мл, что значительно превышает уровень при сниженных значениях КОЕ ( $29.3 \pm 5.1$  пг/мл, p1<0.01). Уровень ИЛ-17 также был существенно выше при повышенных значениях КОЕ ( $101.7 \pm 10.2$  пг/мл) по сравнению со сниженными значениями ( $81.2 \pm 9.8$  пг/мл, p2<0.01).

Для *Bifidobacteria* и *Lactobacillus*, которые относятся к полезной микрофлоре, наблюдалась противоположная тенденция. При сниженных значениях КОЕ уровни ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-17 были выше. У *Bifidobacteria* уровень ИЛ-1 $\beta$  составил  $28.9 \pm 6.3$  пг/мл при повышенных значениях КОЕ и  $39.6 \pm 5.4$  пг/мл при сниженных (p1<0.01), а уровень ИЛ-17 изменился с  $80.1 \pm 7.9$  пг/мл (П) до  $106.2 \pm 11.8$  пг/мл (С, p2<0.01). У *Lactobacillus* аналогично уровни ИЛ-1 $\beta$  были ниже при повышенных значениях КОЕ ( $24.5 \pm 6.8$  пг/мл) и выше при сниженных ( $42.1 \pm 5.5$  пг/мл, p1<0.01), а уровни ИЛ-17 изменились с  $85.3 \pm 8.3$  пг/мл до  $98.2 \pm 10.4$  пг/мл (p2<0.01).

Таким образом, результаты показывают, что повышение концентрации патогенных бактерий, таких как *Escherichia coli* и *Klebsiella pneumoniae*, ассоциировано с увеличением уровней ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-17, что отражает их

возможную роль в усилении воспаления при РА. Напротив, снижение уровней полезной микрофлоры, такой как *Bifidobacteria* и *Lactobacillus*, связано с повышением этих цитокинов, что указывает на важность сохранения баланса микробиоты для контроля воспалительных процессов.

В таблице 4.7 представлены данные об уровнях цитокинов ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-17 у пациентов с СКВ в зависимости от степени выраженности бактериологических показателей.

**Таблица 4.7.**

**Сравнительная оценка уровней цитокинов ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-17 в зависимости от степени выраженности бактериологических показателей у больных с СКВ**

Бактериологическая микрофлора	Показатели	Пациенты с СКВ (n=76)		P-value
		ИЛ-1 $\beta$	ИЛ-17	
<i>Lactobacillus</i>	П	10.7 ± 2.9	20.4 ± 4.7	p1<0.01 p2<0.01
	С	16.2 ± 3.1	30.2 ± 6.2	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	П	14.8 ± 3.0	27.3 ± 5.7	p1<0.01 p2<0.05
	С	11.2 ± 2.2	21.2 ± 4.7	
<i>Staphylococcus aureus</i>	П	15.1 ± 3.3	25.9 ± 6.1	p1<0.01 p2=0.12
	С	10.3 ± 2.0	21.6 ± 4.8	

Для *Lactobacillus* уровни ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-17 были ниже при повышенных значениях КОЕ ( $10.7 \pm 2.9$  пг/мл и  $20.4 \pm 4.7$  пг/мл соответственно), чем при сниженных значениях КОЕ ( $16.2 \pm 3.1$  пг/мл и  $30.2 \pm 6.2$  пг/мл,  $p1<0.01$ ,  $p2<0.01$ ). Это подтверждает защитную роль *Lactobacillus* species в регулировании воспалительных процессов у пациентов с СКВ.

Для *Klebsiella pneumoniae* наблюдалась противоположная тенденция. Уровень ИЛ-1 $\beta$  был выше при повышенных значениях КОЕ ( $14.8 \pm 3.0$  пг/мл) по сравнению со сниженными значениями ( $11.2 \pm 2.2$  пг/мл,  $p1<0.01$ ). Уровень ИЛ-17 также увеличивался с  $21.2 \pm 4.7$  пг/мл (С) до  $27.3 \pm 5.7$  пг/мл (П,  $p2<0.05$ ), что может свидетельствовать о роли *Klebsiella pneumoniae* в усилении воспаления при СКВ.

У *Staphylococcus aureus* схожая закономерность наблюдалась для ИЛ-1 $\beta$ , который был выше при повышенных значениях КОЕ ( $15.1 \pm 3.3$  пг/мл) по сравнению со сниженными значениями ( $10.3 \pm 2.0$  пг/мл,  $p1<0.01$ ). Однако уровень ИЛ-17 не продемонстрировал статистически значимых различий между повышенными ( $25.9 \pm 6.1$  пг/мл) и сниженными значениями КОЕ ( $21.6 \pm 4.8$  пг/мл,  $p2=0.12$ ).

Повышение уровней условно-патогенных бактерий, таких как *Klebsiella pneumoniae* и *Staphylococcus aureus*, ассоциировано с увеличением уровней цитокинов ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-17, что указывает на их роль в активации воспалительных процессов. Напротив, снижение *Lactobacillus species* связано с ростом уровней этих цитокинов, что подчеркивает важность сохранения нормального баланса микробиоты для предотвращения воспаления у пациентов с СКВ.

Таким образом, исследования микробиома человека всё больше подтверждают его ключевую роль в развитии РА и СКВ. Нарушения кишечной микробиоты ассоциированы не только с патологиями желудочно-кишечного тракта, но и с системными нарушениями, что подчёркивает её значимость в регуляции иммунитета и воспалительных процессов.

У пациентов с РА и СКВ наблюдается значительное изменение состава микробиоты: увеличение числа патогенных бактерий (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*) и снижение уровня полезных микроорганизмов (*Bifidobacteria*, *Lactobacillus*). Эти изменения коррелируют с повышенной активностью заболеваний, системным воспалением и ростом уровня провоспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-17).

Анализ цитокинов показал, что уровни IL-1 $\beta$  и IL-17 были значительно выше у пациентов с РА и СКВ, особенно при высокой активности заболеваний. Их концентрация зависела от состава микробиоты: увеличение патогенных бактерий усиливало воспаление, тогда как снижение полезных микроорганизмов коррелировало с неблагоприятным течением заболеваний.

Полученные данные подчёркивают важность микробиоты кишечника в патогенезе болезней. Поддержание нормального микробного баланса становится перспективным направлением терапии, включающим использование пробиотиков, пребиотиков, диетических стратегий и трансплантации микробиоты. Эти подходы могут способствовать снижению воспаления, улучшению клинических показателей и повышению качества жизни пациентов.

### **§ 4.3. Корреляция между микробиотой кишечника и цитокинами при РА и СКВ**

Для изучения взаимосвязей между уровнями цитокинов (ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-17) и составом микробиоты кишечника использовался коэффициент корреляции Пирсона ( $r$ ). Корреляционный анализ проводился отдельно для РА и СКВ для выявления ассоциаций, специфичных для заболевания.

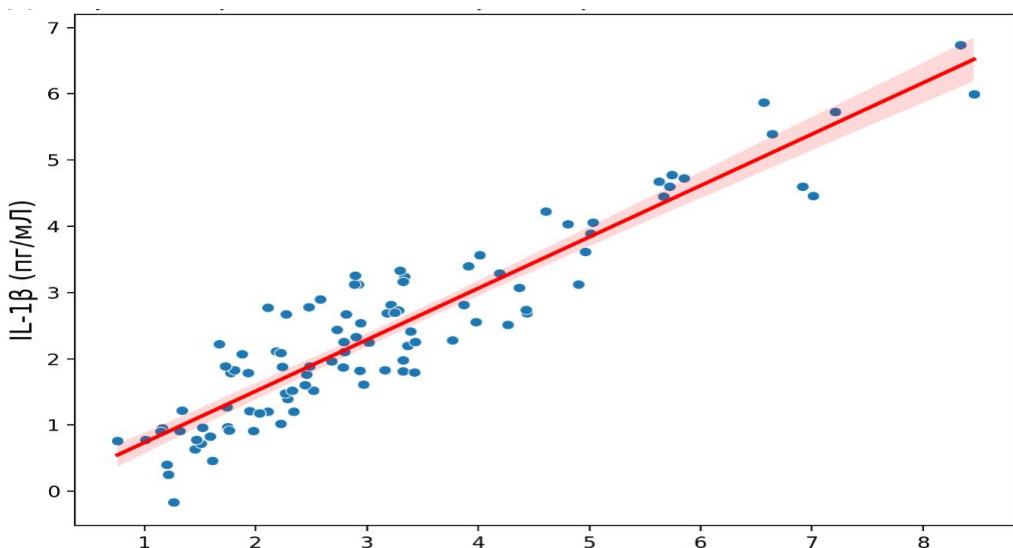
**Таблица 4.8**  
**Коэффициенты корреляции между ИЛ-1 $\beta$  и микробиотой кишечника в РА**

Цитокин	Микробный таксон	Коэффициент корреляции ( $r$ )	P-значение
IL-1 $\beta$	Escherichia coli	0.75	<0.001
IL-1 $\beta$	Bifidobacteria	-0.60	<0.01
IL-1 $\beta$	Lactobacillus species	-0.55	<0.01
IL-1 $\beta$	Staphylococcus aureus	0.70	<0.001
IL-1 $\beta$	Klebsiella pneumoniae	0.50	<0.05
IL-1 $\beta$	Clostridium difficile	0.42	<0.05
IL-1 $\beta$	Haemophilus species	0.38	0.06

Таблица 11 указывает значимые количественные связи между уровнем цитокина IL-1 $\beta$  и составом кишечной микробиоты при РА, что указывает на влияние различных бактериальных таксонов на воспалительный процесс.

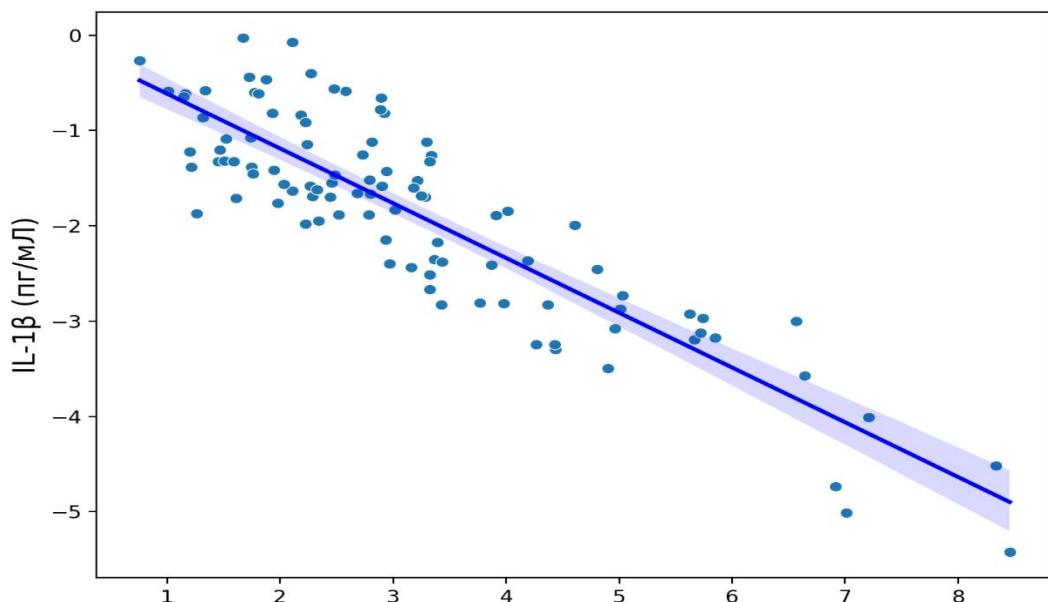
*Staphylococcus aureus* имеет высокую положительную корреляцию с IL-1 $\beta$ , увеличение его численности приводит к росту IL-1 $\beta$  на 0.70 единиц ( $r=0.70$ ,  $p<0.001$ ), что указывает на его возможную роль в активации воспаления через суперантигены и стимуляцию Т-клеток. *Klebsiella pneumoniae*, *Clostridium difficile* и *Haemophilus* spp. также демонстрируют положительную корреляцию с IL-1 $\beta$  ( $r=0.50$ ,  $p<0.05$  и  $r=0.42$ ,  $p<0.05$ ), что свидетельствует об их участии в процессе воспаления, однако их связь с цитокином менее выражена.

Были проведены графики, отображающие корреляцию между уровнем бактерий и концентрацией IL-1 $\beta$  (пг/мЛ) у пациентов с ревматоидным артритом.



**Рисунок 4.1. Корреляция между *Escherichia coli* (Log KOE/г) и IL-1 $\beta$  при РА**

В данном графике (Рисунок 1) отображена взаимосвязь между уровнем кишечной палочки (логарифм КОЕ/г) и концентрацией интерлейкина-1 бета (пг/мЛ) у пациентов с ревматоидным артритом. Выраженный положительный наклон линии регрессии и высокий коэффициент корреляции ( $r = 0,75$ ) указывают на значимую прямую связь: более высокая численность *E. coli* ассоциируется с повышенными уровнями провоспалительного цитокина IL-1 $\beta$ .



**Рисунок 4.2. Корреляция между *Bifidobacteria* (Log КОЕ/г) и IL-1 $\beta$  при РА**

Представленный график (Рисунок 2) иллюстрирует корреляцию между уровнем бифидобактерий (логарифм КОЕ/г) и концентрацией интерлейкина-1 бета (пг/мЛ) у пациентов с ревматоидным артритом. Отрицательный наклон линии регрессии и коэффициент корреляции ( $r = -0,60$ ) демонстрируют значимую обратную связь: увеличение количества бифидобактерий связано со снижением уровня провоспалительного цитокина IL-1 $\beta$ . Полученные данные свидетельствуют о потенциальной способности бифидобактерий оказывать противовоспалительное действие при РА.

Таким образом, *Bifidobacteria* и *Lactobacillus* spp. имеют сильную отрицательную корреляцию с IL-1 $\beta$ , снижение численности которых связано с ростом IL-1 $\beta$  на 0.60 единиц ( $r=-0.60$ ,  $p<0.01$  и  $r=-0.55$ ,  $p<0.01$ ), что может свидетельствовать о их способности модулировать воспаление и поддерживать кишечный барьер. А условно-патогенные бактерии демонстрируют сильную положительную корреляцию с уровнем IL-1 $\beta$ , увеличение её численности сопровождается ростом IL-1 $\beta$  на соответствующие единицы, что подтверждает её ключевую роль в усилении воспаления через активацию иммунной системы, вероятно, через липополисахарид (ЛПС).

Согласно представленной Таблице 2 при ревматоидном артрите (РА) были установлены значимые количественные взаимосвязи между уровнем

цитокина IL-17 и составом кишечной микробиоты, что подтверждает участие определенных бактериальных видов в регуляции воспалительных реакций.

**Таблица 4.9**

**Коэффициенты корреляции между IL-17 и микробиотой кишечника  
в РА**

Цитокин	Микробный таксон	Коэффициент корреляции (r)	P-значение
IL-17	<i>Escherichia coli</i>	0.68	<0.001
IL-17	<i>Bifidobacteria</i>	-0.52	<0.05
IL-17	<i>Lactobacillus species</i>	-0.48	<0.05
IL-17	<i>Staphylococcus aureus</i>	0.62	<0.01
IL-17	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0.45	<0.05
IL-17	<i>Clostridium difficile</i>	0.38	0.08
IL-17	<i>Haemophilus species</i>	0.35	0.07

*Escherichia coli* имеет выраженную прямую корреляцию с IL-17 ( $r=0.68$ ,  $p<0.001$ ), где увеличение её численности сопровождается подъемом уровня цитокина на 0.68 единиц. *Staphylococcus aureus* также показывает положительную корреляцию с IL-17 ( $r=0.62$ ,  $p<0.01$ ), что свидетельствует о его способности стимулировать воспаление посредством суперантителенов, активируя Т-клетки и способствуя продукции IL-17. *Klebsiella pneumoniae* и *Clostridium difficile* демонстрируют умеренные положительные корреляции с IL-17 ( $r=0.45$ ,  $p<0.05$  и  $r=0.38$ ,  $p=0.08$  соответственно), подтверждая их участие в воспалительных процессах, хотя их влияние менее значительно по сравнению с другими бактериями.

В противоположность этому, *Bifidobacteria* и *Lactobacillus spp.* демонстрируют отрицательные корреляции с IL-17, где уменьшение их количества связано с увеличением уровня цитокина на 0.52 единиц ( $r=-0.52$ ,  $p<0.05$ ) и на 0.48 единиц ( $r=-0.48$ ,  $p<0.05$ ) соответственно. *Haemophilus spp.* демонстрирует слабую положительную корреляцию с IL-17 ( $r=0.35$ ,  $p=0.07$ ), что также указывает на его участие в воспалении, однако эта связь выражена в меньшей степени.

Таким образом, бактерии кишечника имеют особое влияние с IL-17A. Результаты показывают, что условно-патогенные бактерии принимают

активное участие в воспалении, возможно, через активацию иммунных клеток и усиление провоспалительного ответа. А данные полезных бактерий указывают на их потенциальную защитную роль, возможно, за счет поддержания барьерной функции кишечника и снижения воспалительной нагрузки.

Далее нами изучена взаимосвязь между цитокинами и кишечной микрофлорой у пациентов с СКВ. Анализ данных, представленных в таблице 3, выявил количественные связи между уровнем цитокина IL-1 $\beta$  и составом кишечной микробиоты при (СКВ), что указывает на участие определенных бактериальных групп в регуляции воспалительного ответа.

**Таблица 4.10**  
**Коэффициенты корреляции между IL-1 $\beta$  и микробиотой кишечника в СКВ**

Цитокин	Микробный таксон	Коэффициент корреляции (r)	P-значение
IL-1 $\beta$	<i>Escherichia coli</i>	0.30	0.08
IL-1 $\beta$	<i>Lactobacillus species</i>	-0.20	0.15
IL-1 $\beta$	<i>Staphylococcus aureus</i>	0.28	0.10
IL-1 $\beta$	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0.22	0.18
IL-1 $\beta$	<i>Clostridium difficile</i>	0.15	0.25
IL-1 $\beta$	<i>Enterococcus gallinarum</i>	0.40	<0.05

Провоспалительные микроорганизмы, такие как *Escherichia coli* и *Staphylococcus aureus*, демонстрируют тенденцию к положительной корреляции с уровнем IL-1 $\beta$ . Так, увеличение популяции *E. coli* сопровождается некоторым ростом IL-1 $\beta$  (на 0.30 единиц, r=0.30, p=0.08), а аналогичная тенденция наблюдается и для *S. aureus* (рост на 0.28 единиц, r=0.28, p=0.10). Эти наблюдения могут намекать на то, что *E. coli* способна поддерживать воспаление, возможно, через активацию иммунных механизмов липополисахаридом (ЛПС), а *S. aureus* может вносить свой вклад в воспаление посредством суперантителов, стимулирующих Т-клетки и выработку IL-1 $\beta$ .

Схожая направленность отмечается и для *Klebsiella pneumoniae*, увеличение которой ассоциировано с небольшим повышением IL-1 $\beta$  (на 0.22 единиц,  $r=0.22$ ,  $p=0.18$ ), а связь с *Clostridium difficile* выражена еще слабее ( $r=0.15$ ,  $p=0.25$ ). Вероятно, их прямое влияние на воспаление ограничено, однако их способность нарушать колонизационную резистентность и продуцировать токсины может создавать условия для усиления воспаления в определенных ситуациях.

Наиболее заметная корреляция наблюдается с *Enterococcus gallinarum* — увеличение его численности сопряжено с более существенным ростом уровня IL-1 $\beta$  (на 0.40 единиц,  $r=0.40$ ,  $p<0.05$ ), что указывает на его потенциальную роль в активации воспалительного ответа при СКВ. Предполагается, что *Enterococcus gallinarum* способен перемещаться из кишечника в кровоток, активируя врожденный иммунитет и способствуя выработке провоспалительных цитокинов.

В отношении бактерий с потенциально защитным действием, *Lactobacillus spp.* демонстрируют обратную, хотя и несильную, связь с IL-1 $\beta$ : уменьшение их количества связано с небольшим увеличением уровня цитокина (на 0.20 единиц,  $r=-0.20$ ,  $p=0.15$ ). Это может указывать на их способность оказывать сдерживающее влияние на воспаление, возможно, за счет улучшения барьерной функции кишечника и снижения концентрации провоспалительных молекул.

Данные, представленные в Таблице 4 демонстрируют количественные взаимосвязи между уровнем цитокина IL-17 и составом кишечной микробиоты при системной красной волчанке (СКВ), что подчеркивает роль определенных бактериальных таксонов в модуляции воспалительных процессов.

**Таблица 4.11**  
**Коэффициенты корреляции между IL-17 и микробиотой кишечника  
в СКВ**

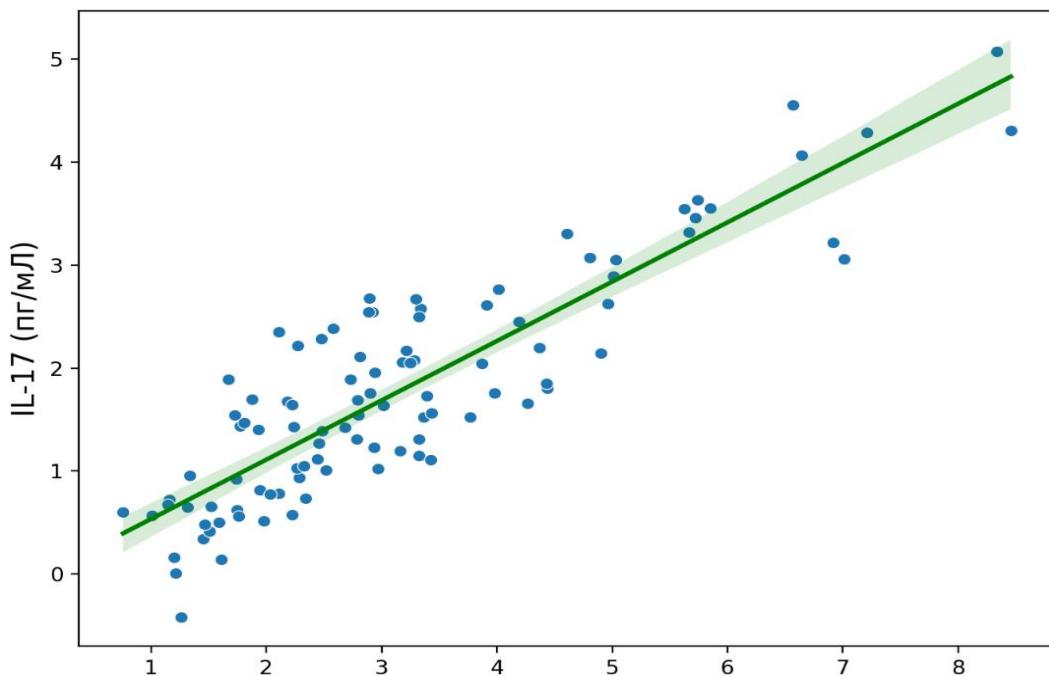
<b>Цитокин</b>	<b>Микробный таксон</b>	<b>Коэффициент корреляции (r)</b>	<b>P-значение</b>
IL-17	<i>Escherichia coli</i>	0.35	0.06
IL-17	<i>Lactobacillus species</i>	-0.25	0.12
IL-17	<i>Staphylococcus aureus</i>	0.32	0.08
IL-17	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0.27	0.11
IL-17	<i>Clostridium difficile</i>	0.20	0.20
IL-17	<i>Enterococcus gallinarum</i>	0.55	<0.01

Бактерия *Escherichia coli* показывает умеренно положительную корреляцию с уровнем IL-17 ( $r=0.35$ ,  $p=0.06$ ), где увеличение её популяции сопровождается некоторым повышением IL-17 (на 0.35 единиц), что может свидетельствовать о её вовлеченности в активацию воспаления. Аналогично, *Staphylococcus aureus* также демонстрирует положительную корреляцию с IL-17 ( $r=0.32$ ,  $p=0.08$ ), увеличение численности которой связано с ростом цитокина на 0.32 единицы, что указывает на её вероятную роль в стимуляции воспалительного ответа через суперантигены и активацию Т-клеток.

Схожая тенденция наблюдается и для *Klebsiella pneumoniae*, увеличение которой сопровождается небольшим повышением IL-17 (на 0.27 единиц,  $r=0.27$ ,  $p=0.11$ ), однако связь с *Clostridium difficile* выражена слабее ( $r=0.20$ ,  $p=0.20$ ), что может указывать на менее значимую роль последнего в воспалении при СКВ. Следует отметить, что эти микроорганизмы потенциально способны усиливать воспаление посредством таких механизмов, как выработка токсинов и взаимодействие с компонентами иммунной системы.

В то же время, *Lactobacillus spp.* демонстрируют обратную, хотя и слабую, связь с IL-17: уменьшение их количества сопровождается небольшим увеличением уровня цитокина (на 0.25 единиц,  $r=-0.25$ ,  $p=0.12$ ), что может свидетельствовать о потенциальном защитном эффекте этих бактерий в поддержании целостности кишечного барьера и снижении воспалительной нагрузки.

Наиболее выраженная корреляция отмечается для *Enterococcus gallinarum* (Рисунок 3), отображающая взаимосвязь между уровнем *Enterococcus gallinarum* и концентрацией провоспалительного цитокина IL-17 у пациентов с системной красной волчанкой.

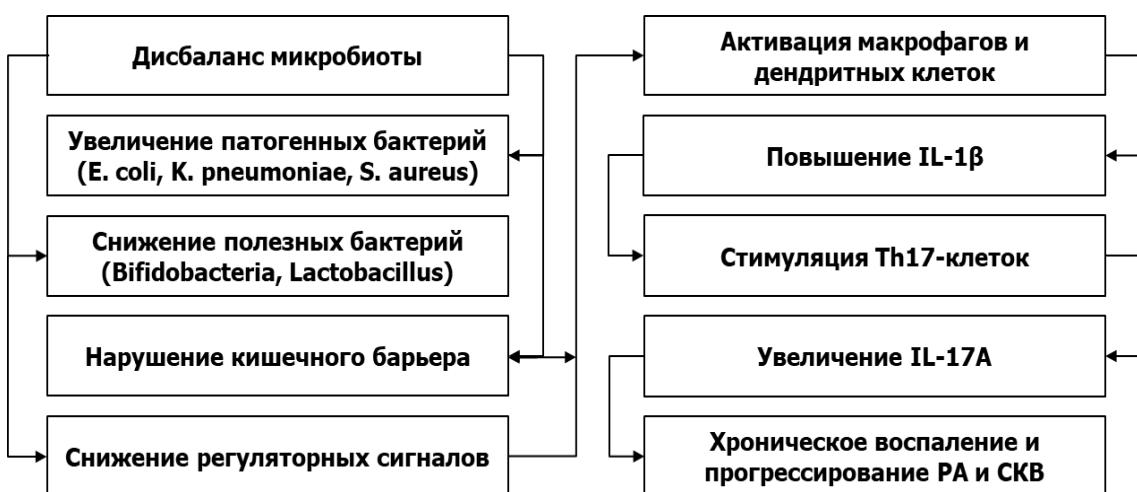


**Рисунок 4.3. Корреляция между *Enterococcus gallinarum* (Log КОЕ/г) и IL-17A при СКВ**

Умеренная положительная корреляция ( $r = 0,55$ ,  $p < 0,01$ ) и восходящая линия регрессии свидетельствуют о том, что более высокое содержание *E. gallinarum* ассоциируется с увеличением уровня IL-17, что указывает на потенциальную провоспалительную роль этой бактерии при СКВ и её значимость для патологии заболевания.

Таким образом, увеличение условно-патогенных бактерий связано с более существенным ростом уровня IL-17 на соответствующие единицы, что подчеркивает их потенциальную значимость в активации воспалительных процессов при СКВ. Предполагается, что они могут способствовать активации врожденного иммунитета и увеличению продукции цитокинов вследствие транслокации из кишечника в кровоток. В то время как, полезные бактерии свидетельствуют о потенциальной защитной роли за счет поддержания целостности кишечного барьера и снижения воспалительной нагрузки.

На основании проведённых исследований нами разработана модель иммунного ответа, демонстрирующая, что дисбаланс кишечной микробиоты инициирует каскад иммунных реакций, сопровождающийся гиперпродукцией провоспалительных цитокинов, в частности IL-1 $\beta$  и IL-17A. Повышенный уровень этих медиаторов воспаления способствует активации врождённого и адаптивного иммунитета, что ведёт к хронизации воспалительного процесса и прогрессированию РА и СКВ. Полученные данные подтверждают ключевую роль кишечной микробиоты в регуляции иммунного гомеостаза и её влияние на развитие данных болезней.



**Рисунок 4.4. Схематическая модель иммунного ответа**

Модель начинается с состояния дисбаланса микробиоты. При норме кишечная флора характеризуется гармоничным соотношением различных бактериальных популяций, где присутствуют как патогенные микроорганизмы, так и комменсальные, полезные для организма. Однако при нарушении этой равновесия происходит изменение в составе микробиоты. Факторы, способствующие дисбиозу, могут включать антибиотикотерапию, неправильное питание, хронический стресс или воспалительные процессы в кишечнике.

В результате дисбиоза наблюдаются два ключевых процесса:

- Увеличение патогенных бактерий: Относительное или абсолютное преобладание таких микроорганизмов, как E. coli, K. pneumoniae и S. aureus, что ведёт к росту их численности.

- Снижение полезных бактерий: Уменьшение популяций бактерий, благоприятно влияющих на иммунную регуляцию, таких как *Bifidobacteria* и *Lactobacillus*.

Эти изменения создают предпосылки для дальнейшего нарушения функций кишечника.

Увеличение патогенных бактерий приводит к повреждению целостности кишечного барьера. Нарушение барьерной функции может выражаться в повышенной проницаемости кишечной стенки, что позволяет патогенам и их компонентам (например, липополисахаридам) проникать в субэпителиальное пространство. Это, в свою очередь, запускает активацию клеток врожденного иммунитета.

Одновременно снижение полезных бактерий приводит к уменьшению регуляторных сигналов, которые в норме помогают поддерживать иммунный гомеостаз. Полезная микрофлора вырабатывает короткоцепочечные жирные кислоты и другие метаболиты, способствующие укреплению барьерной функции и модуляции иммунного ответа. Снижение этих сигналов ослабляет защитные механизмы кишечника и способствует развитию хронического воспаления.

Нарушение целостности кишечного барьера позволяет антигенам и патогенам взаимодействовать с клетками иммунной системы. В результате происходит активация макрофагов и дендритных клеток. Эти клетки, распознавая патогенные сигналы, начинают производить провоспалительные цитокины и другие медиаторы воспаления.

Снижение регуляторных сигналов также способствует усиленной активации этих клеток, поскольку отсутствуют нормальные тормозные механизмы, которые в здоровом организме контролируют воспалительный ответ. Таким образом, одновременное влияние нарушенного барьера и дефицита полезных бактерий приводит к усиленной и неконтролируемой активации врожденного иммунитета.

Активация макрофагов и дендритных клеток приводит к значительному увеличению продукции провоспалительных цитокинов, среди которых ключевым является IL-1 $\beta$ . Повышенный уровень IL-1 $\beta$  является одним из центральных звеньев в развитии воспалительного процесса, так как этот цитокин стимулирует активацию других клеток иммунной системы и способствует локальному воспалению.

Повышение IL-1 $\beta$  далее стимулирует дифференцировку и активацию Th17-клеток. Эти клетки адаптивного иммунного ответа играют решающую роль в защите от микроорганизмов, однако их чрезмерная активация может приводить к патологическому воспалению. Th17-клетки производят IL-17A – мощный провоспалительный медиатор, способный усиливать воспалительную реакцию и привлекать дополнительные иммунные клетки в очаг воспаления.

Увеличение уровня IL-17A является кульминационным этапом в данной схеме, поскольку IL-17A способствует поддержанию и эскалации воспалительного процесса. Постоянное действие IL-17A приводит к развитию хронического воспаления, нарушению регуляции иммунного ответа и, в конечном итоге, прогрессированию РА и СКВ. Хроническое воспаление способствует дальнейшему повреждению тканей, нарушению барьерных функций и, как следствие, закладывает основу для устойчивого аутоиммунного процесса.

Данная модель иллюстрирует, как нарушение микробиоты (дисбиоз) может стать инициирующим фактором, запускающим цепь событий, которая приводит к хроническому воспалению и прогрессированию аутоиммунного заболевания. Основные этапы модели включают:

- Нарушение баланса микробиоты с ростом патогенных бактерий и снижением полезных микроорганизмов;
- Нарушение целостности кишечного барьера и снижение регуляторных сигналов;

- Активацию врожденной иммунной системы (макрофаги и дендритные клетки) с последующей продукцией IL-1 $\beta$ ;
- Стимуляцию Th17-клеток и увеличение продукции IL-17A;
- Развитие хронического воспаления, приводящего к прогрессированию аутоиммунного заболевания.

Эта схема подчеркивает важность как микробиологических, так и иммунологических компонентов в патогенезе РА и СКВ, демонстрируя, что коррекция дисбаланса микробиоты может стать перспективным направлением в терапии хронических воспалительных и аутоиммунных заболеваний. Такой комплексный подход позволяет не только выявить ключевые патогенетические механизмы, но и разработать стратегии для вмешательства, направленные на восстановление иммунного баланса и предотвращение дальнейшего прогрессирования заболевания.

Таким образом, модель иммунного ответа, описанная выше, служит основой для понимания взаимодействия между микробиотой и иммунной системой, подчеркивая взаимосвязь между нарушением барьерных функций, активацией иммунных клеток и развитием хронического воспаления, что является центральным механизмом в патогенезе аутоиммунных заболеваний.

Такая модель в свою очередь может служить основой для разработки дальнейших терапевтических стратегий, направленных на коррекцию микробиома и снижение воспалительного ответа у пациентов с аутоиммунными заболеваниями.



**Рисунок 4.5. Алгоритм рекомендаций по коррекции микробиома**

Согласно разработанному алгоритму по коррекции микробиома и снижению воспалительного ответа у пациентов с аутоиммунными заболеваниями следует:

#### Шаг 1: Оценка микробиоты

- Проведение анализа кишечной микробиоты.
- Оценка уровней IL-1 $\beta$  и IL-17A в сыворотке крови.
- Определение индекса GSRS для оценки выраженности гастроинтестинальных нарушений.

#### Шаг 2: Коррекция питания

- Исключение продуктов, способствующих росту патогенных бактерий (обработанные продукты, сахар, алкоголь).
- Включение в рацион продуктов, богатых пребиотиками (клетчатка, инулин, резистентный крахмал).
- Средиземноморская диета (рыба, оливковое масло, овощи) для модуляции микробиоты.

#### Шаг 3: Применение пробиотиков и пребиотиков

- Пробиотики, содержащие *Bifidobacteria* и *Lactobacillus*, для восстановления микробного баланса.

- Пребиотики (инулин, олигофруктоза) для поддержания роста полезной микрофлоры.

Шаг 4: Противовоспалительная терапия

- Использование антагонистов IL-1 $\beta$  (анакинра) и IL-17A (секукинумаб) при выраженной воспалительной реакции.
- Коррекция состава микробиоты при помощи трансплантации фекальной микробиоты (при тяжелом дисбиозе).

Шаг 5: Мониторинг и динамическое наблюдение

- Контроль уровня IL-1 $\beta$  и IL-17A через 3–6 месяцев.
- Повторный анализ микробиоты через 6 месяцев после начала терапии.
- Коррекция терапии в зависимости от клинического ответа.

Таким образом, коррекция микробиома является важным направлением в терапии аутоиммунных заболеваний. Восстановление баланса между патогенными и полезными бактериями способствует снижению воспалительной нагрузки и нормализации уровней IL-1 $\beta$  и IL-17A.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Исследования микробиома человека становятся все более значимыми в мировой медицинской науке, особенно в контексте его влияния на развитие аутоиммунных заболеваний (АИЗ). Было установлено, что нарушение состава кишечной микробиоты связано не только с заболеваниями желудочно-кишечного тракта, но и с системными патологиями, такими как ревматоидный артрит и системная красная волчанка. Эти данные подчеркивают важность кишечного микробиома в регулировании иммунной системы и развитии воспалительных процессов [2; 128-167-с.; 60; 21-25-с.; 97; 1-16-с.].

Масса микробиоты человека составляет 2-8 кг, и основная ее часть (около 99,9%) локализована в толстом кишечнике. Бактериальные сообщества включают такие виды, как *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Clostridium* и *Bacteroides*, которые в норме участвуют в ферментации пищевых компонентов, синтезе витаминов (например, витаминов группы В и витамина К) и регуляции иммунной системы. Эти микроорганизмы обеспечивают механизмы защиты, предотвращая чрезмерный рост патогенных бактерий. Однако нарушение этих процессов, вызванное внешними факторами (диетой, приемом антибиотиков, инфекциями), способствует развитию как локальных, так и системных воспалительных заболеваний [11; 74-78-с.; 15; 741-745-с.; 20; 5-18-с.]

Современные исследования подтверждают, что микробиота кишечника является не просто совокупностью микроорганизмов, а функционально активным органом, влияющим на метаболические, иммунные и воспалительные процессы. В совокупности с человеческими клетками микробиота формирует единую экосистему, которая играет ключевую роль в поддержании здоровья и предотвращении заболеваний. Ее нормальное функционирование особенно важно для профилактики аутоиммунных и воспалительных процессов, подчеркивая необходимость дальнейшего изучения механизмов ее воздействия [1; 122-129-с.; 69; 37-42-с.; 98; 1-7-с.].

Ревматические заболевания, являясь одним из видов аутоиммунных патологий, занимают третье место среди основных причин инвалидности после сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний. В странах с развитой инфраструктурой ревматоидные заболевания поражают около 1% населения, тогда как в государствах со средним и низким уровнем жизни заболеваемость значительно выше, достигая 20 миллионов человек в год [8; 79-87-с.; 9; 10-16-с.; 75; 11-16-с]. Ревматоидный артрит (РА) занимает особое место среди ревматических заболеваний, поскольку сопровождается хроническими аутоиммунными процессами, поражающими все органы и системы организма [10; 12-19-с.].

РА может вызывать серьёзные нарушения функций жизненно важных органов, что приводит к тяжёлым осложнениям и даже фатальным исходам. Это подчёркивает необходимость своевременного и эффективного лечения, направленного на минимизацию риска прогрессирования заболевания [12; 39-47- с; 32; 22-27-с.;]. Развитие аутоиммунных патологий связано с влиянием ряда факторов риска, таких как генетическая предрасположенность, нарушения иммунного ответа, а также дисбаланс микробиоты, играющей ключевую роль в поддержании гомеостаза [14; 121-125-с.].

Микробиом, состоящий из разнообразных микроорганизмов, локализованных на слизистых оболочках и внутренних органах, активно участвует в физиологических процессах организма. Он играет важную роль в обмене веществ, таких как жиры, белки и углеводы, а также в синтезе гормонов, включая инсулин, лептин и серотонин. Эти процессы непосредственно влияют на энергетический баланс, чувство голода и сытости [22; 134-142-с.; 24; 205-208-с.; 73; 37-43-с.].

Исследования подтверждают, что нарушения микробиоты, наблюдаемые при аутоиммунных заболеваниях, способствуют дисбалансу гомеостаза и изменению иммунного ответа. Нормофлора или эубиоз, представляющий собой оптимальное соотношение и численность микроорганизмов, обеспечивает метаболическое, иммунное и биохимическое равновесие

организма. Продукты обмена веществ кишечной микробиоты, такие как короткоцепочечные жирные кислоты, поддерживают иммунный гомеостаз, способствуют синтезу цитокинов и увеличению числа регуляторных Т-клеток [21; 185-194-с.; 72; 55-63-с.].

Микробиота кишечника, представляющая собой совокупность микроорганизмов, играет важную роль в поддержании здоровья и развитии иммунных процессов. Кишечный микробиом, обладающий высоким бактериальным разнообразием, играет значительную роль в возникновении и развитии аутоиммунных заболеваний, таких как ревматоидный артрит (РА) и системная красная волчанка (СКВ). Этот отдельный функциональный «орган» участвует в многочисленных иммунных, биохимических и физиологических процессах организма. Изменения его состава могут вызывать патологические состояния, включая аутоиммунные заболевания (АИЗ). Научные данные свидетельствуют о том, что структура микробиоты формируется под воздействием факторов окружающей среды (диета, образ жизни) и генетической предрасположенности [23; 31-40-с.; 42; 5-14-с.; 88; 34-42-с.; 101; 14-20-с.].

Микробиота кишечника играет важную роль в регуляции иммунного ответа, что делает её изучение ключевым направлением в исследовании аутоиммунных заболеваний (АИЗ). Современные данные подтверждают взаимосвязь между изменением состава микробиоты и развитием АИЗ, включая ревматоидный артрит (РА), системную красную волчанку (СКВ) и другие нозологии. Кишечный тракт человека населён триллионами микроорганизмов, которые оказывают значительное влияние на формирование местного и системного иммунитета [51; 406-416-с.; 78; 177-187-с.].

Исследования подтверждают, что дисбаланс микробиоты, характеризующийся изменением ее качественного и количественного состава, способствует развитию аутоиммунных заболеваний. Например, при РА дисбиоз приводит к увеличению количества условно-патогенных

микроорганизмов, снижению резистентности кишечного биоценоза и активизации провоспалительных цитокинов, таких как IL-6 и IL-17 [25; 155-159-с.; 74; 93-100-с.]. Изменения в экспрессии внутриклеточных рецепторов, таких как Nod- подобные рецепторы, играют важную роль в формировании условий для воспалительных заболеваний [26; 116-125-с.].

Механизмы взаимодействия кишечной микробиоты с иммунной системой продолжают изучаться, однако уже установлено, что кишечная микробиота регулирует иммунные реакции через распознавание молекулярных структур, таких как MAMPs и PAMPs. Эти молекулы активируют Toll-подобные рецепторы (TLR), нуклеотидсвязывающие рецепторы (NOD) и другие механизмы, что запускает сигнальные каскады, влияющие на экспрессию провоспалительных цитокинов, таких как IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF $\alpha$ , и модулирует дифференцировку клеток иммунной системы, включая Т-регуляторные клетки (Tregs) [36; 5-11-с.; 40; 9-12-с.; 59; 33- 39-с.; 84; 399-405-с.].

Одной из ключевых функций микробиоты является выработка короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК), таких как бутират, пропионат и ацетат, которые образуются в процессе ферментации растительных полисахаридов. Эти метаболиты оказывают многостороннее влияние на иммунные клетки, включая дендритные клетки, Т- и В-лимфоциты, и подавляют секрецию провоспалительных цитокинов. Низкий уровень КЦЖК ассоциирован с повышенной поляризацией иммунного ответа в сторону Th2, что способствует развитию аутоиммунных заболеваний [57; 22-29-с.; 90; 1-14-с.].

Таким образом, нарушение биоценоза кишечника приводит к активации аутореактивных Т-клеток, что провоцирует воспаление суставов и другие аутоиммунные процессы. Эти данные подчеркивают необходимость дальнейших исследований для выявления изменений в составе микробиоты у пациентов с аутоиммунными заболеваниями, что позволит разрабатывать новые диагностические и профилактические подходы [31; 52-59-с.; 76; 175-

180-с.]. Изучение кишечного микробиома становится перспективным направлением в иммунологии, микробиологии и медицине. Это позволит не только лучше понять механизмы развития аутоиммунных заболеваний, но и разработать стратегии их профилактики и лечения [33; 723-726-с.; 77; 101-105-с.].

Иммунная система кишечника включает как защитные механизмы (протективные), направленные на устранение патогенов, так и акцептивные реакции, обеспечивающие толерантность к симбиотическим бактериям. Этот баланс позволяет поддерживать иммунный гомеостаз и предотвращать избыточные иммунные реакции. Взаимодействие микробиоты с Toll-подобными рецепторами играет центральную роль в модуляции иммунного ответа. Например, активация NF-κB через эти рецепторы приводит к экспрессии провоспалительных белков, что может усугублять воспаление. Нарушение микробного состава также связано с изменением пула провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, что подтверждает важность микробиоты в поддержании иммунного гомеостаза [39; 319-326-с.; 79; 590-593-с.; 80; 71-78-с.; 89; 1-15-с.].

Таким образом, изменения в микробиоте кишечника могут приводить к значительным последствиям для иммунной системы, включая развитие и прогрессирование АИЗ. Эти данные подчёркивают необходимость дальнейшего изучения механизмов взаимодействия микробиоты с иммунной системой, что позволит разработать новые подходы к диагностике и терапии АИЗ, основанные на модификации состава кишечной микрофлоры [71; 31-38-с.; 91; 4103-4111-с.].

Для коррекции микробиоты активно применяются пробиотики и пребиотики, оказывающие положительное влияние на качественный и количественный состав кишечной микрофлоры. Пробиотики, содержащие живые микроорганизмы, способствуют укреплению барьерных функций кишечника, регуляции провоспалительных факторов и стимуляции иммунного ответа. Пребиотики же представляют собой неперевариваемые

пищевые вещества, которые стимулируют рост полезных микроорганизмов. Современные исследования подтверждают их эффективность, например, в снижении эндотоксикоза, улучшении липидного профиля и снижении воспалительных процессов [45; 304-313-с.; 48; 64-76-с.].

Дополнительно в лечении аутоиммунных заболеваний применяется адьювантная терапия с использованием специфических пробиотических штаммов. Например, *Lactobacillus casei* снижает активность воспалительных процессов, а пробиотики на основе *Bacillus coagulans* уменьшают уровень С-реактивного белка и улучшают субъективные показатели боли [52; 231-245-с.]. Пробиотики, пребиотики и диетические интервенции представляют собой ключевые направления в терапии аутоиммунных заболеваний. Их использование позволяет регулировать микробный баланс, уменьшать воспаление и поддерживать иммунный гомеостаз. Продолжающиеся исследования в этой области способствуют созданию новых, более эффективных методов лечения, что открывает перспективы для улучшения здоровья пациентов [59; 37-43-с.; 61; 18-22-с.; 95; 1-16-с.]. Также положительные результаты продемонстрировала трансплантация кишечной микрофлоры, которая изучается как перспективный метод лечения [4; 12-21-с.; 54; 135-144-с.].

Диетотерапия играет важную роль в нормализации микробиоты. Средиземноморская диета, богатая овощами, фруктами, молочными продуктами и нежирным мясом, поддерживает баланс микрофлоры и снижает риск воспалительных заболеваний. Однако высококалорийное питание ассоциируется с метаболическими нарушениями, такими как диабет 2-го типа и ожирение [56; 21-28-с.]. Кроме того, исследования показывают, что модификация диеты может уменьшить проявления боли при ревматоидных заболеваниях [58; 63-68-с.].

Для изучения иммунного ответа у пациентов с аутоиммунными заболеваниями были проанализированы данные 161 пациента, которые находились на лечении в 1-й клинике Самаркандского государственного

медицинского университета. Источниками информации служили истории болезни и амбулаторные карты пациентов за 2022–2024 годы. Исследование включало клинические, серологические, бактериологические, биохимические и ретроспективные методы.

Пациенты были распределены на три группы: пациенты с ревматоидным артритом (РА, n=85), пациенты с системной красной волчанкой (СКВ, n=76), и контрольная группа из 100 здоровых лиц. Средний возраст пациентов с РА составил  $47,4 \pm 11,2$  лет, с СКВ —  $41,8 \pm 13,5$  лет, а контрольной группы —  $48,9 \pm 12,3$  лет. Различия в возрасте между пациентами с РА и контрольной группой не были значимыми ( $p=0,21$ ), однако пациенты с СКВ были моложе ( $p=0,03$ ). Распределение по полу также показало значительное преобладание женщин во всех группах исследования: 85,9% среди пациентов с РА, 93,4% среди пациентов с СКВ и 82% в контрольной группе.

Индекс массы тела (ИМТ) был выше у пациентов с аутоиммунными заболеваниями:  $25,8 \pm 4,6$  кг/м<sup>2</sup> у пациентов с РА и  $26,7 \pm 5,1$  кг/м<sup>2</sup> у пациентов с СКВ, по сравнению с  $24,9 \pm 3,8$  кг/м<sup>2</sup> в контрольной группе ( $p=0,04$  и  $p=0,02$  соответственно). Длительность заболевания составляла в среднем  $5,3 \pm 2,7$  года у пациентов с РА и  $5,8 \pm 3,3$  года у пациентов с СКВ.

Особое внимание уделялось изучению активности заболевания и функциональных ограничений. У пациентов с РА среднее значение индекса DAS28 составило  $4,5 \pm 1,2$ , что указывает на умеренную и высокую активность заболевания. У пациентов с СКВ индекс SLEDAI составил  $8,3 \pm 4,1$ , отражая среднюю активность. Функциональные ограничения по индексу HAQ-DI были значительными в обеих группах ( $1,8 \pm 0,6$  у РА и  $1,6 \pm 0,5$  у СКВ,  $p>0,05$ ). Уровень боли, измеренный по ВАШ, был значительно выше у пациентов с РА ( $56,2 \pm 18,4$ ) и СКВ ( $48,3 \pm 20,7$ ) по сравнению с контрольной группой ( $3,5 \pm 2,4$ ,  $p<0,001$ ).

Маркеры системного воспаления, такие как СРБ и СОЭ, были значительно выше у пациентов с аутоиммунными заболеваниями. У пациентов с РА СРБ составил  $18,7 \pm 12,4$  мг/л, а у пациентов с СКВ —  $16,9 \pm 8,5$  мг/л, по сравнению

с  $1,2\pm0,5$  мг/л в контрольной группе ( $p<0,001$ ). СОЭ составила  $37,4\pm10,2$  мм/час у пациентов с РА и  $32,8\pm9,5$  мм/час у пациентов с СКВ против  $8,9\pm12,3$  мм/час в контрольной группе ( $p<0,001$ ).

При серологических исследованиях положительный ревматоидный фактор РФ наблюдался у 78,8% пациентов с РА и у 22,4% пациентов с СКВ ( $p<0,001$ ). АЦЦП встречались у 85,9% пациентов с РА, но также наблюдались у 6,6% пациентов с СКВ. Положительный тест на антинуклеарные антитела (АНА) был обнаружен у 93,4% пациентов с СКВ и у 14,1% пациентов с РА, что соответствует диагностическим критериям этих заболеваний.

Изучение микробиоты кишечника выявило увеличение частоты выделения бактерий, входящих в состав нормальной микрофлоры, что коррелировало с частотой дисбактериоза, диагностированного у 42,4% пациентов. Всего было выделено 410 штаммов бактерий, среди которых преобладали энтерококки (193 штамма). У женщин в возрасте 18–59 лет было обнаружено 156 штаммов, а у мужчин того же возраста — 37. Патогенные штаммы *Escherichia coli* были выделены у 88 пациентов, а штаммы *Staphylococcus aureus* встречались значительно реже.

Таким образом, пациенты с РА и СКВ характеризуются значительными нарушениями как клинических, так и биохимических показателей, что отражает системное воспаление и активность заболевания. Полученные данные подчеркивают необходимость комплексного подхода к диагностике и лечению аутоиммунных заболеваний.

Демографические и клинические особенности пациентов с ревматоидным артритом (РА) и системной красной волчанкой (СКВ) свидетельствуют о различиях в возрастной структуре, индексе массы тела (ИМТ) и серологических показателях. Средний возраст пациентов с РА составил 47,4 года, что сопоставимо с контрольной группой, тогда как пациенты с СКВ были моложе (41,8 года,  $p<0,05$ ). Преобладание женщин в обеих группах (85,9% при РА и 93,4% при СКВ) отражает известные эпидемиологические данные о большей частоте аутоиммунных заболеваний среди женщин.

Бактериологический анализ подтвердил значительное увеличение патогенных микроорганизмов, таких как *Escherichia coli* и *Klebsiella pneumoniae*, при одновременном снижении уровня полезных бактерий (*Bifidobacteria*, *Lactobacillus species*). У пациентов с РА было отмечено снижение уровня *Bifidobacteria* ( $5,9 \pm 0,3$  по сравнению с  $7,7 \pm 0,5$  у контроля,  $p < 0,001$ ), что коррелировало с активностью заболевания.

Эти изменения подчеркивают ключевую роль кишечной микробиоты в патогенезе аутоиммунных заболеваний, где дисбаланс между патогенными и полезными микроорганизмами усиливает воспалительные процессы.

У пациентов с РА и СКВ наблюдается значительное повышение уровней IL-1 $\beta$  и IL-17 по сравнению с контрольной группой. Максимальные значения IL-1 $\beta$  характерны для пациентов с РА, что подтверждает его важную роль в патогенезе воспалительных процессов. Уровни IL-17 также были значительно выше у пациентов с РА, особенно при высокой активности заболевания. У пациентов с СКВ увеличение этих цитокинов менее выражено, что отражает различия в механизмах воспаления при данных заболеваниях.

Изменения уровней цитокинов также зависят от микробиологического состава кишечника. Повышенная концентрация патогенных бактерий (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*) коррелирует с увеличением IL-1 $\beta$  и IL-17, усиливая воспаление при РА и СКВ. Напротив, снижение полезной микрофлоры (*Bifidobacteria*, *Lactobacillus*) связано с ростом этих цитокинов, что подчеркивает важность поддержания нормального микробиологического баланса.

Таким образом, исследования микробиоты кишечника и цитокинов IL-1 $\beta$  и IL-17 подтверждают ключевую роль в развитии РА и СКВ. Нарушения микробиоба ассоциированы не только с патологиями желудочно-кишечного тракта, но и с системными нарушениями, что подчёркивает её значимость в регуляции иммунитета и воспалительных процессов. А восстановление баланса между патогенными и полезными бактериями способствует снижению воспалительной нагрузки и нормализации уровней IL-1 $\beta$  и IL-17A.

## **ВЫВОДЫ**

1. У пациентов с РА и СКВ установлены достоверные изменения состава кишечной микробиоты по сравнению со здоровыми лицами. У больных с РА чаще выявлялись *E. coli* (35,3% против 15%;  $p=0,002$ ), *K. pneumoniae* (25,9% против 9%;  $p=0,001$ ), при одновременном снижении *Bifidobacteria* (23,5% против 65%;  $p=0,001$ ). У пациентов с СКВ обнаружено снижение *Lactobacillus* (35,5% против 64%;  $p<0,01$ ) и присутствие *E. gallinarum* (23,7%), отсутствующего в контроле. Выраженный дисбаланс между условно-патогенными и полезными микроорганизмами может способствовать активации воспалительных процессов при РА и СКВ.

2. При РА установлена положительная корреляция между бактериальной нагрузкой *Klebsiella pneumoniae* и индексом DAS28 ( $r=0,72$ ;  $p<0,001$ ), а также отрицательная - между *Bifidobacteria* и DAS28 ( $r=0,65$ ;  $p<0,001$ ). Это указывает на роль изменения микробиоты в развитии аутоиммунных нарушений, таких как РА.

3. У пациентов с ревматоидным артритом уровень IL-1 $\beta$  составил  $36,8\pm7,2$  пг/мл, а IL-17A -  $97,4\pm14,2$  пг/мл, что значительно выше, чем у контрольной группы ( $9,6\pm2,7$  и  $6,4\pm1,2$  пг/мл соответственно;  $p<0,001$ ). У пациентов с СКВ уровни также были повышенны (IL-1 $\beta$ :  $13,5\pm3,7$ ; IL-17A:  $24,8\pm5,7$  пг/мл), однако в меньшей степени, чем при РА. Эти различия подтверждают участие цитокинов в патогенезе РА и СКВ.

4. При РА отмечены сильные положительные корреляции IL-1 $\beta$  с *Escherichia coli* ( $r=0,75$ ;  $p<0,001$ ) и *Staphylococcus aureus* ( $r=0,70$ ;  $p<0,001$ ), а также отрицательные - с *Bifidobacteria* ( $r=-0,60$ ;  $p<0,01$ ) и *Lactobacillus spp.* ( $r=-0,55$ ;  $p<0,01$ ). Аналогичные связи выявлены и для IL-17. При СКВ наибольшая корреляция отмечена между IL-17 и *Enterococcus gallinarum* ( $r=0,55$ ;  $p<0,01$ ), что указывает на возможное участие этой бактерии в патогенезе заболевания. Полученные данные подтверждают участие микробиоты в регуляции иммунного ответа при РА и СКВ.

5. Разработанная модель иммунного ответа при нарушении микробиома указывает на роль продуктов кишечной микрофлоры условно-патогенных бактерий на синтез цитокинов, что ведет к хроническому воспалению и прогрессированию ремиссии.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Включение оценки состояния кишечной микробиоты и уровней IL-1 $\beta$  и IL-17A в комплексную диагностику и мониторинг пациентов с ревматическими заболеваниями (РА и СКВ) для повышения эффективности терапии и прогностической точности.
2. Разработка индивидуализированных схем коррекции микробиоты (диета, пробиотики, пребиотики, микробиота-ориентированная терапия) с учетом микробиологического профиля пациентов с РА и СКВ для снижения воспалительной активности и улучшения клинических исходов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Айтбаев К.А. и др. Влияние кишечной микробиоты на эпигенетику: механизмы, роль в развитии заболеваний, диагностический и терапевтический потенциал // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2018. – №. 6 (154). – С. 122-129.
2. Бабаев Ф.Г. Анализ прогностической значимости факторов риска на развитие хронической болезни почек // Бюллетень науки и практики. – 2020. – Т. 6. – №. 9. – С. 167-173.
3. Багирова Н.С. и др. Микробиота как часть микробиоты: особенности методов изучения на современном этапе // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2019. – Т. 22. – №. 11. – С. 3-8.
4. Балабанцева А.П., Ткач С.М., Кляритская И.Л. Трансплантация фекальной микробиоты как эффективный метод лечения кишечной патологии, некоторых метаболических и аутоиммунных заболеваний // Крымский терапевтический журнал. – 2016. – №. 1 (28). – С. 12-21.
5. Булгакова С.В., Романчук Н.П. // Иммунный гомеостаз: новая роль микро- и макроэлементов, здоровой микробиоты; Бюллетень науки и практики. – 2020. – Т. 6. №10. – С. 206-233.
6. Власов А. А. и др. Микробиота кишечника и системное воспаление у пациентов с хронической сердечной недостаточностью // Кардиология. – 2020. – Т. 60. – №. 5. – С. 74–82.
7. Воловникова В. А. и др. Роль кишечной микробиоты в развитии ожирения // Juvenis scientia. – 2019. – №. 6. – С. 4-10.
8. Вологжанина Л. Г. и др. Синдром избыточного бактериального роста с гипераммониемией как причина конгнитивных расстройств // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2021. – №. 2 (186). – С. 79-87.
9. Гаус О.В., Беляков Д.Г. Современные взгляды на роль кишечной микробиоты в формировании патологии кишечника // РМЖ. – 2021. – Т. 29. – №. 4. – С. 10-16.

10. Гаус О.В., Ливзан М. А. Модуляция микробиоты кишечника как ведущий фактор патогенеза формирования фенотипов синдрома раздраженного кишечника // РМЖ. – 2023. – №. 5. – С. 12-19.

11. Гончар Н.В., Алехина Л.А., Суворов А.Н. Пробиотические штаммы энтерококков как средства терапии и профилактики заболеваний кишечника у детей (обзор литературы) // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2013. – №. 1. – С. 074-078.

12. Горлова Е.А. Микробиота кишечника и интеллект человека // Университетский терапевтический вестник. – 2021. – Т. 3. – №. 2. – С. 39-47.

13. Гриневич В.Б., Радченко В.Г. Микробиота кишечника и метаболический синдром // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2020. – №. 11 (183). – С. 11-19.

14. Данилова Н.А. и др. Роль микробиоты в формировании аутоиммунного воспаления при воспалительных заболеваниях кишечника // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2017. – №. 7 (143). – С. 121-125.

15. Дворожнякова Э. и др. Модульное влияние пробиотической терапии на кишечные лимфоциты у мышей, зараженных *trichinella spiralis* // Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями. – 2017. – С. 741.

16. Демидова Т.Ю., Лобанова К.Г., Ойноткинова О.Ш. Кишечная микробиота как эндокринный орган // Ожирение и метаболизм. – 2020. – Т. 17. – №. 3. – С. 299-306.

17. Дичева Д.Т., Андреев Д.Н. Патогенетическое и клиническое значение оси «микробиота – кишечник – печень» // Медицинский совет. – 2022. – Т. 16. – № 7. – С. 69-75.

18. Драпкина О.М., Кабурова А.Н. Состав и метаболиты кишечной микробиоты как новые детерминанты развития сердечно-сосудистой патологии // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2020. – Т. 16. – № 2. – С. 277-285.

19. Драпкина О.М., Широбоких О.Е. Роль кишечной микробиоты в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний и метаболического синдрома //

Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2018. – Т. 14. – №. 4. – С. 567-574

20. Ермоленко Е.И. Иммуномодулирующее действие пробиотических бактерий при заболеваниях желудочно-кишечного тракта // Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. – 2014. – №. 4. – С. 5-18.
21. Ермоленко Е.И. и др. Влияние пробиотических лактобацилл и энтерококков на микробиоту кишечника и иммунную систему крыс с дисбиозом // Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. – 2013. – № 2. – С. 185-194.
22. Захарова И.Н. и др. Микробиота кишечника у детей с ожирением. Роль пробиотиков // Медицинский совет. – 2020. – № 10. – С. 129-137.
23. Ищенко И.О. и др. Роль микробиоты кишечника в патогенезе болезни Паркинсона // Российские биомедицинские исследования. – 2021. – Т. 6. – № 1. – С. 31-40.
24. Камалова Д.А. Роль микрофлоры кишечного тракта в иммунной защите человека // Eurasian journal of medical and natural sciences. – 2023. – Т. 6. – С. 205-208.
25. Карлос Л., Захарова И.Н., Дмитриева Ю.А. Влияние кишечного микробиома в норме и патологии на здоровье человека // Медицинский совет. 2017. – № 1. – С. 155-159
26. Карпееva Ю.С. и др. Микробиота и болезни человека: возможности диетической коррекции // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2020. – Т. 65. – № 5. – С. 116-125.
27. Кожевников А.А. и др. Кишечная микробиота: современные представления о видовом составе, функциях и методах исследования // РМЖ. – 2017. – Т. 25. – № 17. – С. 1244-1247.
28. Комарова О.Н., Хавкин А.И. Взаимосвязь стресса, иммунитета и кишечной микробиоты // Педиатрическая фармакология. – 2020. – № 17 (1). – С. 18-24

29. Корниенко Е.А. Микробиота кишечника как ключевой фактор формирования иммунитета и толерантности. Возможности пробиотиков // Медицинский совет. – 2020. – № 10. – С. 92-100
30. Котрова А.Д. и др. Микробиота кишечника при артериальной гипертензии // Артериальная гипертензия. – 2020. – Т. 26. – № 6. – С. 620-628.
31. Кошелева Н.М., Хузмиева С.И., Алекберова З.С. Системная красная волчанка и беременность. II. Влияние системной красной волчанки на исходы беременности // Научно-практическая ревматология. – 2006. – № 2 – С. 52-59
32. Круглова Л.С., Петрий М.Н., Генслер Е.М. Микробиота кишечника: роль в развитии атопического дерматита и методы терапии при ее нарушении // Медицинский алфавит. – 2020. – № 6. – С. 22-27
33. Кузнецова Э.Э., Горохова В.Г., Богородская С.Л. Микробиота кишечника. Роль в развитии различных патологий // Клиническая лабораторная диагностика. – 2016. – Т. 61. – № 10. – С. 723-726.
34. Купаева В.А. и др. Особенности микробиоты кишечника при язвенном колите // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2020. – № 7 (179). – С. 78-85.
35. Лагно О.В. Аутоиммунный тиреоидит и кишечная микробиота // Медицина: теория и практика. – 2022. – Т. 7. – № 3. – С. 15-22.
36. Лагутина С.Н. и др. Особенности кишечной микробиоты у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника // Juvenis scientia. – 2023. – Том 9. № 3. – С. 5-11.
37. Лазебник Л.Б., Конев Ю.В. Микробиота, дисбиоз и возраст-зависимые заболевания // Клиническая геронтология. – 2020. – № 2. – С. 43-50.
38. Лила А.М. и др. Роль микробиома в патогенезе иммуновоспалительных заболеваний (дискуссионные вопросы) // Современная ревматология. – 2021. Т. 15. – № 1. – С. 15-19.
39. Лядова М.А., Лядов В.К. Иммуноопосредованные нежелательные явления при терапии ингибиторами контрольных точек иммунитета: обзор литературы // Современная Онкология. – 2021. – Том 23. – № 2. – С. 319-326.

40. Мазанкова Л.Н., Новокшонов А.А., Майкова И.Д. Микробиоценоз кишечника и иммунитет // Детские инфекции; Детские инфекции – 2007. – №1. – С. 9-12.

41. Мазурина С.А., Гервазиева В.Б., Сверановская В.В. Микробиота кишечника и аллергические заболевания // Журнал инфектологии. – 2020. – Том 12. № 2. – С. 19-29.

42. Малаева Е.Г. Инфекции мочевыводящих путей и микробиота // Проблемы здоровья и экологии. – 2021. – № 18(3). – С. 5-14.

43. Малышева И.Е. и др. Экспрессия гена Dicer в крови больных ревматоидным артритом на фоне терапии метотрексатом // Научно-практическая ревматология. – 2016. – Т. 54. – № 3. – С. 35-35.

44. Мигачева Н.Б. и др. Влияние приема синбиотического комплекса, содержащего *lactobacillus rhamnosus Gg* и фруктоолигосахариды, на динамику уровня фекального кальпротектина у детей первого года жизни // Альманах клинической медицины. – 2017. – Т. 45. – № 1. – С. 33-39.

45. Моложавая О.С., Ивахнюк Т.В., Макаренко А.Н. Влияние физиологического старения организма на микрофлору желудочно-кишечного тракта // ВІСНИК ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія». – 2016. – Том 16. – Випуск 1 (53). – С. 304-313.

46. Мусатов И.Д., Нагорная Д.С. Сочетание системной красной волчанки с аутоиммунным тиреоидитом // Электронное научное издание Альманах Пространство и Время. – 2019. – Т. 17. Вып. – С. 1-25, 53.

47. Насонов Е.Л., Попкова Т.В., Панафицина Т.А. Проблемы ранней системной красной волчанки в период пандемии COVID-19 // Научно-практическая ревматология. – 2021. – Т. 59 – № 2. – С. 119-128.

48. Незнанова Н.Г. и др. Микробиота кишечника как объект для изучения при психических расстройствах // Успехи физиологических наук. – 2021. – Том 52. – С. 64-76.

49. Нестеренко З.В., Хавкин А.И., Новикова В.П. Кишечная микробиота и болезни сердечно-сосудистой системы // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2022. – Т. 199. – № 3. – С. 125-133.

50. Новикова В.П., Яковенко А.Е., Воронцов П.В. Микрофлора тонкой кишки у детей с расстройствами аутистического спектра // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2022. – Т. 198. – № 2. – С. 5-11.

51. Ойноткинова О.Ш., Никонов Е.Л., Демидова Т.Ю. Изменения кишечной микрофлоры как фактор риска развития дислипидемии, атеросклероза и роль пробиотиков в их профилактике // Терапевтический архив. – 2020. – Т. 92. – № 9. – С. 94-101.

52. Петрова Ю.В., Тугелбаева А.М., Иванова Р.Л., Горемыкина М.В. Связь кишечной микрофлоры и аутоиммунных ревматических заболеваний (обзор литературы) // Scientific collection «Interconf». – 2021. – № 87. – С. 231-245.

53. Плахова А.О., Никитина Е.С., Сороцкая В.Н., Каратеев А.Е. *Helicobacter pylori* как триггерный и отягощающий фактор при ревматоидном артрите и других ревматических заболеваниях // Современная ревматология. – 2017. – Т. 11. – № 2. – С. 60-67.

54. Плотникова Е.Ю., Захарова Ю.В. Иммуномодулирующие эффекты пробиотиков; Медицинский совет. – 2020. – № 15. – С. 135-144.

55. Подолинская Н.А., Выхристенко Л.Р. Роль кишечной микрофлоры в регуляции иммунного ответа при ревматоидном артрите // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2017. – № 1. – С. 37-45.

56. Подчерняева Н.С., Солнцева О.А., Соболева М.К., Щербакова М.Ю. Системная красная волчанка // Педиатрическая фармакология. – 2006. – Том 3. – № 6. – С. 21-28.

57. Припутневич Т.В., Николаева А.В., Гордеев А.Б. Применение MALDI-TOF масс-спектрометрии для изучения микрофлоры кишечника новорожденных // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. – 2020. – Т. 8. – № 1. – С. 22-29.

58. Прохоровская Е.В., Булгакова С.В., Меликова А.В., Захарова Н.О. Роль микрофлоры кишечника в развитии болезни Паркинсона у лиц пожилого и старческого возраста // Клиническая геронтология. – 2021. – Т. 27. – № 8. – С. 63-68.

59. Пузанов В.А., Комиссарова О.Г., Никоненко Б.В. Бактериальная микробиота нижних отделов кишечника и бронхов у больных туберкулезом // Туберкулёт и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98. – № 5. – С. 37-43.

60. Рылова Н.В., Жолинский А.В. Становление микробиоты кишечника и когнитивное развитие // Практическая медицина. – 2020. – Том 18. – № 3. – С. 21-25.

61. Ряпова Э.И. Ревматоидный артрит как прогрессирующий патологический процесс // International Journal of Humanities and Natural Sciences. – 2021. – V. 10-2 (61). – С. 18-22.

62. Сафина Д.Д., Абдулхаков С.Р., Маркелова М.И. Эрадикационная терапия *Helicobacter pylori* и микробиота кишечника у пациентов с заболеваниями верхних отделов желудочно-кишечного тракта // Вестник современной клинической медицины. – 2020. – Т. 13. – № 1. – С. 46-53.

63. Семиглазова Т.Ю. и др. Роль кишечной микробиоты в формировании ответа на иммунотерапию злокачественных новообразований // Медицинский совет. – 2018. – № 10. – С. 128-133.

64. Ситкин С.И., Вахитов Т.Я., Демьянова Е.В. Микробиом, дисбиоз толстой кишки и воспалительные заболевания кишечника: когда функция важнее таксономии // Альманах клинической медицины. – 2018. – № 46 (5). – С. 396-425.

65. Стров Н.В., Попов С.В., Жуков В.А. Современные подходы к коррекции микробиоты кишечника // Медицинский совет. – 2021. – № 4. – С. 136-143.

66. Топол И.А., Полякова И.С., Елыкова А.В. Роль кишечной микробиоты в регуляции иммунных реакций в иммунной системе кишечника в условиях стресса и при модуляции её состава путём введения антибиотиков и пробиотиков // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2022. – Т. 99. – № 6. – С. 722-733.

67. Тренева Е.В. и др. Мозг и микробиота: нейроэндокринные и гериатрические аспекты // Бюллетень науки и практики – 2019. – Т. 5. № 9. – С. 26-52.

68. Указ Президента Республики Узбекистан от 28 января 2022 года № ПФ-60 «О Стратегии развития нового Узбекистана на 2022-2026 годы».

69. Ушкалова Е.А., Зырянов С.К. Место препаратов, влияющих на микробиоту кишечника, в современной медицине // Педиатрия (Прил. к журн. Consilium Medicum). – 2017. – № 2. – С. 37-42.

70. Файзуллина Р.А., Сафина К.А. Значение кишечной микробиоты при заболеваниях сердечно-сосудистой системы // Практическая медицина. – 2020. – Том 18. – №1. – С. 54-59.

71. Хавкин А.И., Богданова Н.М., Новикова В.П. Биологическая роль зонулина и эффективность его использования в качестве биомаркера синдрома повышенной кишечной проницаемости // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2021. – Т. 66(1). – С. 31-38.

72. Харитонова Л.А., Григорьев К.И., Борзакова С.Н. Микробиота человека: как новая научная парадигма меняет медицинскую практику // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2019. – Т. 61. – № 1. – С. 55-63

73. Шейбак В.М. Микробиом кишечника человека и его влияние на метаболизм // Журнал Гродненского государственного медицинского университета – 2015. – № 2 – С. 37-43.

74. Шокиров Б., Халимова Ю. Антибиотик-индуцированный дисбиоз микробиоты кишечника крыс и резистентность к сальмонеллам // Общество и инновации – 2021. – № 4 – С. 93-100.

75. Щербакова М. Ю., Власова А. В., Роживанова Т. А. Роль микробиоты кишечника в развитии ожирения в возрастном аспекте // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология – 2015. – № 2. Выпуск 114. – С. 11-16.

76. Юдин С.М., Егорова А.М., Макаров В.В. Анализ микробиоты человека. Российский и зарубежный опыт // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований – 2018. – № 11. – С. 175-180.

77. Яковлева М.В., Червинац В.М., Червинац Ю.В., Смирнова Л.Е. Микробиота кишечника и полости рта у больных артериальной гипертензией

с метаболическим синдромом // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2020. – Т. 64. – № 4. – С. 101-105.

78. Abhimanyu Amarnani, Gregg J. Silverman. Understanding the roles of the microbiome in autoimmune rheumatic diseases // Rheumatology and immunology research. – 2023. – Т. 4. – № 4. – pp. 177-187.

79. Alpizar-Rodriguez D., Lesker T.R. Prevotella copri in individuals at risk for rheumatoid arthritis // Annals of the rheumatic diseases. – 2019. – pp. 590-593.

80. Andres Sanchez, Ricardo Cardona, Marlon Munera, Jorge Sanchez. Identification of antigenic epitopes of thyroperoxidase, thyroglobulin and interleukin-Exploration of cross-reactivity with environmental allergens and possible role in urticaria and hypothyroidism // Immunology Letters. – 2020. – pp. 71-78.

81. Anna Christovich and Xin M. Luo. Gut Microbiota, Leaky Gut, and Autoimmune Diseases // Frontiers in Immunology. – 2022. – pp. 1-7.

82. Belkaid Y., Hand T.W. Interaction between food antigens and the immune system: Association with autoimmune disorders // Autoimmunity Reviews. – 2014. – pp. 2-15.

83. Black, R.J., Cross, M., Haile, L.M., Culbreth, G.T. Global, regional, and national burden of rheumatoid arthritis, 1990–2020, and projections to 2050: a systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2021 // The Lancet Rheumatology – 2023. – Т. 5. – pp. 594-610.

84. Cai M, Y.Qin, Z.Chen. Multi-omics analysis reveals cox5a as a biomarkers of disease activity and organ damage of lupus // Scientific Abstracts. – 2023. – pp. 1040-1041.

85. Cees G. M. Kallenberg. Pathophysiology of ANCA-Associated Small Vessel Vasculitis // Curr Rheumatol Rep. – 2010. – V.12 – pp. 399-405.

86. Chenchen Zhang, Lixiang Li, Biying Jin. The Effects of Delivery Mode on the Gut Microbiota and health // Frontiers in Microbiology. – 2021. – Т. 23 – № 12. – pp. 1-10.

87. Zha C. et al. Potential role of gut microbiota in prostate cancer: immunity, metabolites, pathways of action // *Frontiers in Oncology*. – 2023. – T. 13. – pp. 1-14.
88. Chen J. et al. An expansion of rare lineage intestinal microbes characterizes rheumatoid arthritis // *Genome medicine*. – 2016. – T. 8. – № 1. – pp. 43.
89. Shin C., Kim Y.K. Autoimmunity in microbiome-mediated diseases and novel therapeutic approaches // *Current opinion in pharmacology*. – 2019. – T. 49. – pp. 34-42.
90. Connie C. Qiu1, Roberto Caricchio and Stefania Gallucci. Triggers of autoimmunity: the role of bacterial infections in the extracellular exposure of lupus nuclear autoantigens // *Frontiers in immunology*. – 2019. – T. 10. – pp. 2608.
91. Damian R. Plichta1 et al. Congruent microbiome signatures in fibrosis-prone autoimmune diseases: IgG4-related disease and systemic sclerosis // *Genome medicine*. – 2021. – T. 13. – № 1. – pp. 35.
92. De Aquino S.G. et al. Periodontal pathogens directly promote autoimmune experimental arthritis by inducing a TLR2-and IL-1–driven Th17 response // *The Journal of Immunology*. – 2014. – T. 192. – № 9. – pp. 103-111.
93. Erin A. Yamamoto and Trine N. Jorgensen. Relationships Between Vitamin D, Gut Microbiome, and Systemic Autoimmunity // *Frontiers in Immunology*. – 2020. – pp. 1-13.
94. Finckh A. et al. Global epidemiology of rheumatoid arthritis // *Nature Reviews Rheumatology*. – 2022. – T. 18. – pp. 591-602.
95. Fulvia Ceccarelli, et al. *Staphylococcus aureus* nasal carriage and autoimmune diseases: from pathogenic mechanisms to disease susceptibility and phenotype // *International journal of molecular sciences*. – 2019. – T. 20. – № 22. – pp. 1-16.
96. Hacquard S., Garrido-Oter R., González A., Spaepen S., Ackermann G., Lebeis S., Schulze-Lefert P. Microbiota and host nutrition across plant and animal kingdoms // *Cell host & microbe*. – 2015. – T. 17. – pp. 603-616.

97. Hengameh Ch.M., Bruce A.V., Karen A.K., Andreas M.P. Escherichia coli Pathobionts Associated with Inflammatory Bowel Disease // Clinical Microbiology Reviews. – 2024 – pp. 1-16.
98. Josephine B., Brian R., Laurence M. Intestinal Dysbiosis and Tryptophan Metabolism in Autoimmunity // Frontiers in Immunology. – 2020 – pp. 1-11.
99. Katarzyna G., Magdalena D. Role of Microbiota In Maintaining The Homeostasis in the Human Body // Post microbiology. – 2017 – pp. 1-7.
100. Kostic A.D., Xavier R.J., Gevers D. The microbiome in inflammatory bowel disease: current status and the future ahead // Gastroenterology. – 2014 – pp. 1-7.
101. Lynch J.B., Hsiao E.Y. Microbiomes as sources of emergent host phenotypes // Science. – 2019. – T. 365. – № 6460. – pp. 1405-1409.
102. Scher J. U. et al. Expansion of intestinal Prevotella copri correlates with enhanced susceptibility to arthritis // Elife. – 2013. – T. 2. – pp. 895-905.
103. Tian J. et al. Global epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comprehensive systematic analysis and modelling study // Annals of the rheumatic diseases. – 2023. – T. 82. – № 3. – pp. 351-356.
104. Wang Q.Q., Xu R. Data-driven multiple-level analysis of gut-microbiome-immune-joint interactions in rheumatoid arthritis // BMC genomics. – 2019. – T. 20. – № 1. – pp. 124.
105. Zhang X. et al. The oral and gut microbiomes are perturbed in rheumatoid arthritis and partly normalized after treatment // Nature medicine. – 2015. – T. 21. – № 8. – pp. 895-905.