

УДК 579.61

Исследование влияния микробиоты кишечника на развитие аутоиммунных заболеваний

С.С. Крикунова^{1✉}, А.П. Преображенский²

¹Колледж Воронежского института высоких технологий, Воронеж, Россия

²Воронежский институт высоких технологий, Воронеж, Россия

В статье рассматривается роль микробиоты кишечника как ключевого модулятора иммунной системы человека. Анализируются современные представления о механизмах, посредством которых дисбаланс в составе микробиома (дисбиоз) может инициировать или усугублять течение аутоиммунных заболеваний. Особое внимание уделяется таким механизмам, как нарушение барьерной функции кишечника, молекулярная мимикрия, модуляция дифференцировки Т-клеток и продукция метаболитов с иммунорегуляторными свойствами. Обсуждаются перспективы использования пробиотиков, пребиотиков и трансплантации фекальной микробиоты в качестве потенциальных терапевтических стратегий.

Ключевые слова: микробиота кишечника, аутоиммунные заболевания, ось «кишечник-мозг», иммунная толерантность, короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), молекулярная мимикрия, барьерная функция кишечника.

A Study of the Influence of Intestinal Microbiota on the Development of Autoimmune Diseases

S.S. Krikunova^{1✉}, A.P. Preobrazhenskiy²

¹College of the Voronezh Institute of High Technologies, Voronezh, Russia

²Voronezh Institute of High Technologies, Voronezh, Russia

This article examines the role of the gut microbiota as a key modulator of the human immune system. Current understanding of the mechanisms by which microbiome imbalances (dysbiosis) can initiate or exacerbate autoimmune diseases is analyzed. Particular attention is paid to mechanisms such as impaired intestinal barrier function, molecular mimicry, modulation of T-cell differentiation, and the production of metabolites with immunoregulatory properties. The potential use of probiotics, prebiotics, and fecal microbiota transplantation as potential therapeutic strategies is discussed.

Keywords: gut microbiota, autoimmune diseases, gut-brain axis, immune tolerance, short-chain fatty acids (SCFAs), molecular mimicry, intestinal barrier function.

Введение

Аутоиммунные заболевания представляют собой группу гетерогенных расстройств, характеризующихся потерей иммунологической толерантности к собственным антигенам организма и развитием хронического воспаления. Несмотря на значительные успехи в изучении генетической предрасположенности (ассоциации с аллелями HLA и другими генами), эпидемиологические данные указывают на то, что генетика не в полной мере объясняет стремительный рост заболеваемости аутоиммунной патологией в последние десятилетия. В связи с этим была сформулирована гигиеническая гипотеза и её более поздние версии, согласно которым ключевое значение имеют изменения экологии и образа жизни человека. В частности, неконтролируемое применение антибиотиков, трансформация пищевых привычек

(преобладание рафинированных продуктов при дефиците ферментированной пищи) и урбанизация ведут к значительному обеднению состава микробиоты.

Одним из наиболее существенных средовых факторов выступает кишечная микробиота – сложное сообщество микроорганизмов, заселяющих желудочно-кишечный тракт. Совокупный геном микробиоты (микробиом) содержит миллионы генов, обеспечивающих метаболические функции, недоступные организму хозяина. В настоящее время микробиота рассматривается не просто как сообщество симбионтов, а как полноценный «виртуальный орган», участвующий в становлении, обучении и регуляции иммунной системы с первых дней жизни. Цель данной работы – обобщить современные представления о патогенетической связи между состоянием кишечной микробиоты и развитием аутоиммунных процессов, а также оценить перспективные терапевтические подходы.

1. Участие микробиоты в становлении и регуляции иммунитета

Ассоциированная с кишечником лимфоидная ткань (GALT) находится в постоянном контакте с внешней средой. Микробиота играет фундаментальную роль в её созревании:

Развитие лимфоидных структур. Комменсальные бактерии стимулируют формирование Пейеровых бляшек и брыжеечных лимфатических узлов. У гнотобионтов (безмикробных животных) эти образования остаются недоразвитыми, что доказывает критическую роль микробного сообщества.

Направленная дифференцировка Т-клеток. Метаболиты бактерий, прежде всего короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК) – бутират, пропионат и ацетат, – индуцируют превращение наивных Т-клеток в регуляторные Т-клетки (Treg), экспрессирующие фактор Foxp3. Treg-клетки обеспечивают поддержание периферической толерантности, подавляя избыточные иммунные реакции. Кроме того, бутират служит основным энергетическим субстратом для колоноцитов и способствует сохранению целостности эпителиального барьера.

Конкурентное исключение. Здоровая микробиота занимает экологические ниши на слизистой оболочке, препятствуя заселению условно-патогенными и патогенными микроорганизмами. Это первая линия защиты от инфекций, способных запускать перекрёстные иммунные реакции.

2. Ось «кишечник-мозг» и нейроиммунные взаимодействия

Важно подчеркнуть, что между кишечником и центральной нервной системой существует двунаправленная связь, известная как ось «кишечник-мозг». Микробиота влияет на эту ось по нескольким каналам: через блуждающий нерв, нейроэндокринные сигналы (воздействие на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось) и через метаболиты, способные преодолевать гематоэнцефалический барьер. Так, некоторые штаммы *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* синтезируют гамма-аминомасляную кислоту (ГАМК), а *Escherichia coli*, *Bacillus* и *Saccharomyces* – дофамин и норадреналин. Данные нейромедиаторы могут влиять на функциональную активность микроглии и периферических иммунных клеток. Хронический стресс, изменяя состав микробиоты, способен повышать проницаемость кишечной стенки и усиливать системное воспаление, создавая предпосылки для нейровоспалительных процессов, в том числе при рассеянном склерозе.

3. Механизмы, опосредующие влияние микробиоты на развитие аутоиммунитета

Связь между дисбиозом и аутоиммунными заболеваниями реализуется через несколько взаимосвязанных путей.

3.1. Нарушение барьерной функции кишечника («синдром повышенной кишечной проницаемости»)

Несбалансированный состав микробиоты может приводить к снижению продукции белков плотных контактов (окклюдина, клаудинов), что увеличивает проницаемость эпителиального слоя для микробных компонентов (липополисахаридов – ЛПС, пептидогликанов) и пищевых антигенов. Попадая в системный кровоток и лимфу, эти молекулы активируют врождённый иммунитет через Toll-подобные рецепторы (TLR) на дендритных клетках и макрофагах, запуская выработку провоспалительных цитокинов (IL-6, TNF- α , IL-1 β). Хроническая активация иммунной системы антигенами из просвета кишки создаёт фон для срыва толерантности. Особое значение имеет липополисахарид грамотрицательных бактерий: при его поступлении в кровь развивается эндотоксемия низкой степени тяжести – состояние, ассоциированное с ожирением, сахарным диабетом и аутоиммунными процессами.

Классическим примером является связь между инфекцией *Klebsiella pneumoniae* и анкилозирующим спондилитом, а также между белками микрофлоры и тканями суставов при ревматоидном артрите. Недавние исследования также показывают, что белки некоторых комменсальных бактерий, например *Bacteroides fragilis*, содержат участки, гомологичные человеческим антигенам, что может поддерживать хроническое воспаление при отсутствии явной инфекции.

3.2. Нарушение Дисбаланс Т-хелперов (Th17/Treg)

Микробиота модулирует баланс между провоспалительными клетками Th17 (участвующими в защите от внеклеточных патогенов) и противовоспалительными клетками Treg. Некоторые сегментированные филаментные бактерии (SFB) способны индуцировать дифференцировку Th17. При определенных условиях (генетическая предрасположенность, другие факторы среды) избыточная активация оси Th17 может способствовать развитию аутоиммунного воспаления, как это наблюдается при рассеянном склерозе и псориазе. С другой стороны, некоторые штаммы, такие как *Faecalibacterium prausnitzii*, секретируют анти-воспалительные факторы, стимулирующие Treg. Снижение численности *F. Prausnitzii* в кишечнике характерно для многих аутоиммунных заболеваний.

3.3. Метаболиты микробиоты

Помимо КЦЖК, микробиота производит множество других метаболитов (индолы, вторичные желчные кислоты, сероводород), которые могут напрямую влиять на функцию иммунных клеток. Например, снижение уровня бутирата ослабляет барьерную функцию эпителия и подавляет генерацию Treg-клеток. Вторичные желчные кислоты (литохолевая и дезоксихолевая) модулируют активность NLRP3-инфламماسомы и дифференцировку Treg через ядерный рецептор VDR. Дисбиоз изменяет профиль этих метаболитов, сдвигая иммунный баланс в сторону воспаления.

3.4. Индукция аутоантител под действием прионоподобных бактериальных белков

Недавние исследования выявили дополнительный механизм: некоторые бактериальные белки (например, микробный амилоид Curlin у *E. coli* и *Salmonella*) обладают прионоподобными свойствами – они способны агрегировать и перекрёстно взаимодействовать с человеческими амилоидными белками. Более того, подобные структуры индуцируют образование аутоантител, которые перекрёстно реагируют с тканевыми антигенами, включая миелиновые белки и альфа-синуклеин. Этот феномен

устанавливает прямую связь между хроническим дисбиозом, продукцией IgA к бактериальным белкам и развитием системного аутоиммунного ответа.

4. Связь дисбиоза с конкретными аутоиммунными заболеваниями

Таблица

Связь с заболеваниями

Заболевание	Характерные изменения микробиоты	Патогенетический вклад
Ревматоидный артрит (РА)	Снижение разнообразия, увеличение численности <i>Prevotella copri</i> , <i>Collinsella</i>	Активация <i>Th17</i> , продукция пептидиларгининдеиминаз (PAD), вызывающих цитруллинирование белков
Рассеянный склероз (РС)	Снижение <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> , <i>Bacteroides fragilis</i>	Нарушение баланса <i>Treg/Th17</i> , снижение синтеза КЦЖК
Сахарный диабет 1 типа	Снижение <i>Bifidobacterium</i> , <i>Lactobacillus</i> ; увеличение <i>Bacteroides</i>	Повышение проницаемости кишечника у детей раннего возраста
Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК)	Резкое снижение разнообразия, доминирование протеобактерий	Прямое иммунное воспаление слизистой оболочки

Понимание роли микробиоты открывает новые возможности для профилактики и лечения аутоиммунных заболеваний, однако каждая из стратегий имеет ограничения.

Пробиотики: введение живых микроорганизмов (*Lactobacillus*, *Bifidobacterium*) для модуляции иммунного ответа в сторону толерантности. Например, штамм *Lactobacillus reuteri* снижает экспрессию провоспалительных цитокинов у мышей с колитом. Однако эффективность сильно зависит от штамма и нозологии, а у некоторых пациентов возможна бактериемия.

Пребиотики: добавление в рацион неперевариваемых пищевых волокон (инулин, олигофруктоза), служащих субстратом для синтеза КЦЖК полезной микрофлорой. Эффект носит накопительный характер и требует длительного приёма.

Трансплантация фекальной микробиоты (ТФМ): перенос фекальной суспензии от здорового донора пациенту для восстановления нормального микробиоценоза. Метод показывает обнадеживающие результаты при ВЗК (частота ремиссии достигает 50% после одной процедуры) и исследуется при РА и РС. Основные риски – неконтролируемая передача патогенов и генов антибиотикорезистентности.

Диетотерапия: коррекция рациона (средиземноморская диета, диета с низким содержанием FODMAP) для создания благоприятных условий для симбионтной флоры. Наиболее безопасный, но требующий высокой приверженности пациента метод.

Постбиотики (новое направление): применение очищенных метаболитов микробиоты, прежде всего бутирата и пропионата. Позволяет избежать рисков,

связанных с живыми бактериями, и обеспечивает воспроизводимый эффект. Клинические испытания бутирата при РС показали уменьшение активности очагов поражения по данным МРТ.

Заключение

Накопленные к настоящему времени данные убедительно свидетельствуют о том, что микробиота кишечника является не пассивным свидетелем, а активным участником патогенеза аутоиммунных заболеваний. Дисбиоз может выступать в роли триггера или модулятора тяжести течения патологии через нарушение барьерной функции кишечника, молекулярную мимикрию, дисбаланс провоспалительных и регуляторных звеньев иммунитета, а также через более тонкие механизмы, такие как индукция прионоподобных белков и модуляция оси «кишечник-мозг».

Дальнейшие исследования должны быть направлены на идентификацию конкретных микробных сигнатур для каждого заболевания, что позволит разработать персонализированные подходы к диагностике и терапии. Перспективным направлением является создание таргетных пробиотических препаратов (с конкретными штаммами-психобиотиками), совершенствование методов ТФМ (например, использование капсулированного материала от строго проверенных супер-доноров) и разработка безопасных постбиотиков для точного восстановления иммунологической толерантности. Важно подчеркнуть, что модуляция микробиоты не является панацеей, но должна стать неотъемлемой частью комплексной терапии аутоиммунных заболеваний.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Belkaid Y. Role of the microbiota in immunity and inflammation / Y. Belkaid, T.W. Hand // *Cell*. – 2014. – Vol. 157, No. 1. – P. 121–141.
2. Round J.L. The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease / J.L. Round, S.K. Mazmanian // *Nature Reviews Immunology*. – 2009. – Vol. 9, No. 5. – P. 313–323.
3. Role of microbiota short-chain fatty acids in the pathogenesis of autoimmune diseases / A. Rasouli-Saravani, K. Jahankhani, Sh. Moradi [et al.] // *Biomedicine & Pharmacotherapy*. – 2023. – Vol. 162. – URL: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.114620> (дата обращения: 18.05.2026).
4. Scher J.U. Microbiome research in autoimmune and immune-mediated inflammatory diseases: lessons, advances and unmet needs / J.U. Scher, R. Nayak, J.C. Clemente // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2025. – Vol. 84, No. 1. – P. 9–13.
5. Evrensel A. Microbiome-Induced Autoimmunity and Novel Therapeutic Intervention / A. Evrensel // *Neuroinflammation, Gut-Brain Axis and Immunity in Neuropsychiatric Disorders*. – Singapore: Springer, 2023. – P. 71–90.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Крикунова София Сергеевна, студент 1 курса, Колледж Воронежского института высоких технологий, Воронеж, Россия.

e-mail: krikunova2009@inbox.ru

Преображенский Андрей Петрович, доктор технических наук, профессор, Воронежский институт высоких технологий, Воронеж, Россия.

e-mail: app@vvt.ru