

# Мікробіом та порушення кишкової проникності як екстраартикулярні чинники розвитку та прогресування ревматоїдного артриту

**В.В. Чернявський, М.І. Постемська, Д.О. Решотко**

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

Ревматоїдний артрит (РА) – аутоімунне захворювання, що характеризується хронічним запаленням суглобів та спричиняє пошкодження хрящів та суглобів. У розвитку та прогресуванні РА беруть участь не тільки генетичні фактори, а й чинники навколишнього середовища. Зокрема, дієта має вагомий вплив на розвиток та перебіг захворювання. Тому у науковому просторі питання впливу зміни мікробіому кишки у хворих на РА є актуальним та дискусійним. Наукові дані за останні десятиріччя свідчать про те, що так званий дисбактеріоз впливає на хронічну запальну відповідь при РА та може бути скоригований.

Наступним питанням розвитку та прогресування РА є цілісність кишкового бар'єра. Зміни кишкового бар'єра, згідно з останніми науковими відкриттями, є одними з ключових у патогенезі РА. Завдяки вивченню пошкодження кишкового бар'єра було відкрито протеїн I-FABP, що є перспективним маркером змін кишкової проникності у пацієнтів із РА.

На сьогодні зібрана велика кількість даних та ведуться дослідження нових підходів корекції перерахованих вище ланок патогенезу РА, які у поєднанні із стандартною терапією потенційно можуть зменшити інтенсивність симптомів та забезпечити тривалу ремісію. Було вивчено, що зміна дієти, додавання пробіотиків, продуктів бактеріального метаболізму, зокрема, бутирату, справляють позитивний вплив на активність захворювання. А додавання ларазотиду (препарату, що впливає на цілісність щільних з'єднань) може використовуватись у лікуванні хворих на РА. У статті показана перспективність модифікації мікробіому та кишкової проникності в лікуванні хворих на РА. Через лімітовану кількість даних, цей напрямок потребує подальшого дослідження.

**Ключові слова:** ревматоїдний артрит, кишкова проникність, мікробіом, зонлін, I-FABP, ларазотид, пробіотики.

## Microbiome and leaky gut syndrome as extra-articular factors for rheumatoid arthritis

**V.V. Chernyavskiy, M.I. Postemska, D.O. Reshotko**

Rheumatoid arthritis (RA) is an autoimmune disease characterized by chronic inflammation of the joints and causes damage to cartilage and joints. Not only genetic factors but also environmental factors are involved in the development and progression of this disease. In particular, diet has a significant impact on the development and course of the disease. Therefore, the question of the impact of changes in the intestinal microbiome in patients with RA is relevant and debatable. Scientific evidence in recent decades suggests that dysbacteriosis affects the chronic inflammatory response in RA and can be modified.

The next issue in the development and progression of RA is the integrity of the intestinal barrier. According to the latest scientific findings, changes in the intestinal barrier are one of the key factors in the pathogenesis of RA. The study of intestinal barrier damage has found the protein I-FABP, which is a promising marker of change in intestinal permeability in patients with RA.

Today, a large amount of data has been collected and new approaches to modification of the above aspects of RA pathogenesis are being investigated. In combination with standard therapy, they can potentially reduce the intensity of symptoms and ensure long-term remission. Changes in diet, addition of probiotics, products of bacterial metabolism (for example, butyrate), have a positive effect on disease activity. The addition of larazotide, a drug that affects the integrity of dense joints, can be used in the treatment of patients with RA.

This article shows the prospects of modification of the microbiome and intestinal permeability in the treatment of patients with RA. Due to the limited amount of data, this area needs further research.

**Keywords:** rheumatoid arthritis, leaky gut syndrome, microbiome, zonulin, I-FABP, larazotide, probiotics.

Ревматоїдний артрит (РА) – це аутоімунне захворювання, яке уражає від 0,5% до 1% загальної популяції. Ця хвороба характеризується хронічним запаленням суглобів, що спричиняє пошкодження хрящів та кісток [1]. За останніми даними, розвиток РА пов'язаний з понад 100 локусами генів [2, 3]. Крім генетичних факторів, у розвитку захворювання також беруть участь фактори навколишнього середовища. Так, наприклад, дієта може впливати на розвиток, прогресування та перебіг захворювання [4, 5]. Одна з гі-

потез патогенезу РА полягає у тому, що захворювання починається на ділянках слизової оболонки кишки як наслідок взаємодії між імунною системою та локальною мікробіотою, що потім переходить до залучення синовіальної оболонки та суглобів в цілому.

Зміни у складі мікробіому кишки, а також легень та ротової порожнини в осіб із доклінічним та встановленим РА є актуальним та дискусійним питанням у науковому просторі. Накопичені дані свідчать про те, що дисбактеріоз впливає на хронічну запальну відповідь та

може бути пов'язаний з розвитком та прогресуванням захворювання. Але досі залишається незрозумілим, дисбактеріоз є причиною чи наслідком запалення.

Наступним актуальним питанням патогенезу РА є роль цілісності кишкового бар'єра. У здорової людини неушкоджений кишковий бар'єр забезпечує всмоктування поживних речовин та запобігає потраплянню харчових алергенів, антигенів та токсинів із просвіту кишки в епітелій [6]. Цей бар'єр підтримується ентоцитами, щільними з'єднаннями та багатьма іншими компонентами, такими, як муцини, антимікробні молекули, імуноглобуліни, цитокіни. Дані пацієнтів з РА та доклінічні моделі артриту виявили кореляцію між кишковою мікробіотою, втратою цілісності кишкового бар'єра та розвитком захворювання [7].

В огляді наведені останні дані про вплив зміни мікробіоти та цілісності кишкового бар'єра на розвиток захворювання, появу кишково-суглобової вісі та нові можливості її модифікації.

### Дисбактеріоз при РА

Твердження про те, що геном людини є достатнім для нашого еволюційного успіху, вже багато років ставлять під сумнів. Насправді, у людини завжди були та є супутники – бактерії. Трильйони бактеріальних організмів утворюють екологічні ніші майже на всіх поверхнях організму.

Мікробіом – це термін, який використовується для опису сукупності бактерій та їх генів, які населяють шкіру людини, ротову порожнину, дихальні шляхи, травний і сечостатеви́й тракт. На сьогодні відкрито майже повний склад різноманітних мікробних спільнот в організмі людини [8, 9]. Найбільше бактеріальне навантаження лежить на кишці, де понад 3 млн бактеріальних генів переважають геном людини в 100 разів. Двома переважаючими мікробними типами кишки людини є *Firmicutes* та *Bacteroidetes*. Також присутні, але менш поширені, типи *Proteobacteria*, *Actinobacteria*, *Fusobacteria* та *Verrucimicrobia* [10].

Незважаючи на появу загальногеномних досліджень (GWAS) та інтенсивні дослідження як основного комплексу гістосумісності (МНС), так і генетичного поліморфізму не-МНС, причини більшості ревматичних захворювань залишаються невідомими. Численні генетичні дослідження сформували наше розуміння схильності до виникнення РА [11], однак причинно-наслідкових доказів бракує, про що свідчить відносно низький рівень конкордатності у монозиготних близнюків. Отже, увага зміщена на роль факторів середовища та взаємодії генів із середовищем у патогенезі ревматичних захворювань. Серед можливих негенетичних тригерів мікробіом був ідентифікований як можливий провокуючий фактор.

Вивчення мікробіому пацієнтів із РА проводиться у трьох основних нішах: легень, ротова порожнина та кишка.

### Зміни мікробіоти легень та ротової порожнини при РА

Наявні дані щодо зміни мікробіоти легень при РА обмежені лише декількома дослідженнями [12]. Проте епідеміологічні дані продемонстрували зв'язок між РА та захворюванням нижніх дихальних шляхів, такими,

як бронхоектатична хвороба та хронічне обструктивне захворювання легень [13, 14]. Вважається, що легені цих пацієнтів схильні до мікробної колонізації та стають місцем для цитрулінування пептидів [14, 15]. Це припускає можливість участі бактерій у синтезі аутоантител та в перебігу РА.

У декількох дослідженнях мікробіому в ротовій порожнині було задокументовано наявність зв'язку між захворюванням пародонту та РА [16]. Ця асоціація була підтверджена здатністю *Porphyromonas gingivalis* індукувати цитрулінування білка [16]. Ця посттрансляційна модифікація генерує набір аутоантигенів, які призводять до вироблення анти-ЦЦП. Хоча існування цього взаємозв'язку підтверджено, існують суперечливі результати щодо масштабу його впливу. Зокрема, дослідження ESPOIR 2020 року засвідчило, що ретельна гігієна порожнини рота може істотно знизити навантаження пародонтальними патогенами, але активність захворювання на РА не знижувалась [17].

Найбільшу увагу поточних досліджень привертає роль кишкової мікробіоти в патогенезі РА у зв'язку з вивченим ще у 90-х роках ХХ ст. зв'язком мікробіоти та спондилоартриту.

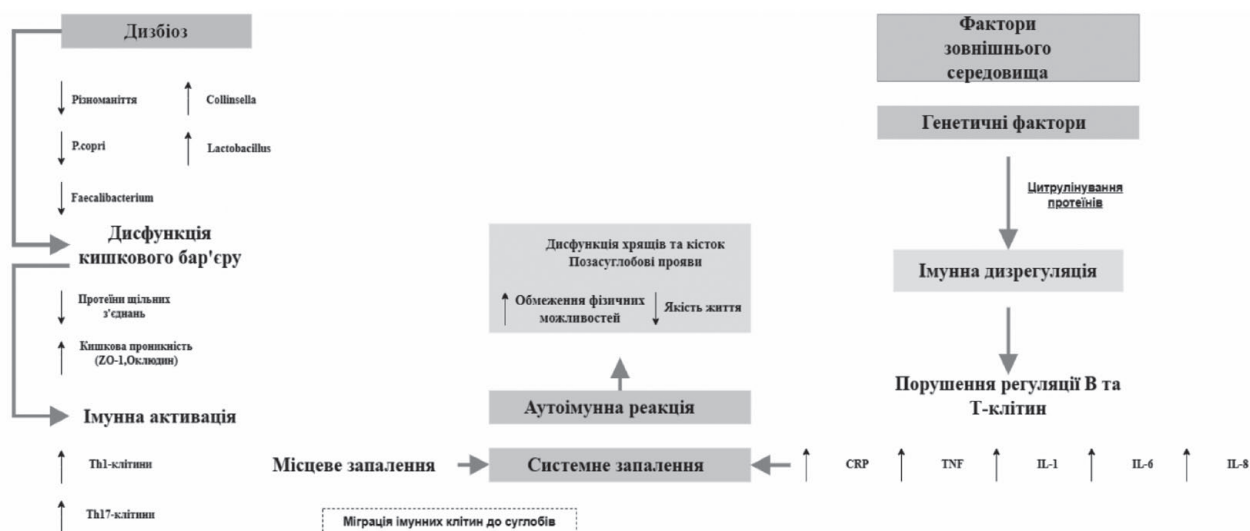
### Зміни мікробіоти кишки при РА

Кишка є найбільшим імунним органом в організмі і включає в себе складну інтегровану сукупність вроджених і набутих імунних клітин. Ці клітини співіснують зі спеціалізованими епітеліальними клітинами в складній системі, яка підтримує гомеостаз між мікробіотою і хазяїном. Дані досліджень, проведених на різних мишахих моделях РА, підтверджують наявність специфічного дисбактеріозу кишки, який потенційно може призвести до артриту, а також переконливо продемонстровано виникнення дисбактеріозу кишки у пацієнтів з РА та їхніх родичів [18–22]. На рис. 1 продемонстровано узагальнення сучасного погляду на патогенез ревматоїдного артриту.

Проведено низку клінічних досліджень та досліджень на мишах, що продемонстрували вплив мікробіоти кишки на ланки патогенезу РА.

Миші з колаген-індукованим артритом – типова модель експериментального артриту. За допомогою цієї моделі було виявлено зменшення кількості *Bacteroidetes* (представників переважаючої мікробіоти здорової людини) та збільшення кількості *Firmicutes* та *Proteobacteria* в кишковій мікробіоті [24, 25]. У результаті цього створюється прозапальне середовище, а також зменшується кількість регуляторних Т-клітин.

Подальші дослідження в цьому напрямку розглядали можливість впливу на виявлені порушення у складі мікробіому. Результати дослідження 2019 року засвідчили, що глікопротеїн нематої *Acanthocheilonema viteae*, який містить фосфорилхолін, здатний нормалізувати дисбактеріоз у миші з колаген-індукованим артритом [26]. Цей глікопротеїн зменшує запалення слизової оболонки, нормалізує кишкову проникність, пригнічує відповідь на ІЛ-17 у лімфатичних вузлах, що призводить до зменшення тяжкості запалення суглобів. Зі свого боку у К/ВхN мишей з артритом з повною відсутністю кишкових бактерій тяжкість за-



**Рис. 1. Патофізіологія ревматоїдного артриту та запропоновані механізми, за допомогою яких кишкова мікробіота може впливати на його патогенез [23]**

хворювання зменшувалась [27]. Наслідком цього було зниження утворення аутоантитіл та зменшення синтезу ІЛ-17 – ключового прозапального цитокіну у патогенезі РА. Отже, обидві моделі продемонстрували, що кишковий мікробіом може бути модифікований у протизапальному напрямку.

Інше дослідження на мишах з дефіцитом ІЛ-1 рецептора антагоніста підтвердило зв'язок аберантної мікробіоти із синтезом прозапальних цитокінів [28]. Кишкова мікробіота, представлена надлишком *Helicobacter spp.* та низьким рівнем *Ruminococcus* та *Prevotella spp.*, підвищує кількість Т-хелперів 17 у власній пластинці слизової оболонки кишки. Як відомо, Т-хелпери цього типу беруть участь у різноманітних аспектах патогенезу РА:

- наростання панусу,
- остеокластогенез,
- синовіальні новоутворення,
- ангиогенез.

Тому питання походження Т-хелперів 17-го типу в контексті кишково-суглобової вісі потребує подальшого дослідження.

Клінічні дослідження також продемонстрували ймовірний взаємозв'язок кишкового мікробіому і РА.

У когортному дослідженні фекального мікробіому родичів та пацієнтів із РА було виявлено, що в останніх був модифікований кишковий мікробіом, який характеризувався надлишком *Prevotella spp.* [20]. Також було виявлено збільшення *Prevotella copri* в зразках випорожнень пацієнтів з РА, що корелювало зі зниженням кількості *Bacteroides spp* [12].

В іншому дослідженні 2016 року у пацієнтів із РА виявили зниження мікробіомного різноманіття. У складі переважали *Collinsella* та *Eggerthella* [19]. Надлишок *Collinsella* також сильно корелював із концентрацією метаболітів  $\alpha$ -аміноадипінової кислоти й аспарагіну та з синтезом ІЛ-17А, що посилював запальну відповідь у пацієнтів із РА.

Хоча дуже складно визначити, чи є кишковий дисбактеріоз причинно пов'язаним з розвитком РА або є наслідком системного запалення у пацієнтів, усі дослідження демонструють, що дисбактеріоз присутній на всіх стадіях РА. Цікаво, що жодне з досліджень не довело, що синтез антитіл відбувається безпосередньо в кишці. Проте деякі дослідження продемонстрували велику кількість імуноглобулінів (IgA та IgM) при РА, які зазвичай продукуються на ділянках слизової оболонки кишки [29].

Важливо відрізнити зміни мікробіоти, які пов'язані з ранніми стадіями захворювання (доклінічні або дуже ранні захворювання), від змін, які відбуваються при встановленому РА, коли системні запальні процеси та фармакологічні методи лікування можуть впливати на склад мікробної флори.

#### **Вплив стандартної терапії ревматоїдного артриту на мікробіоту кишки**

Клінічні дослідження свідчать про високу ефективність сучасних методів лікування РА та демонструють, що якомога раніше розпочата терапія зумовлює ранню ремісію [30]. Згідно з рекомендаціями Американського коледжу ревматології та Європейської ліги проти ревматизму, хворобомодифікуючі протиревматичні препарати (ХМАРП) є першою лінією лікування РА. Дійсно, можна досягти адекватної супресії симптомів за допомогою ХМАРП, але повне одужання від РА досі неможливе [31]. Тому доцільно розглянути можливу наявність інших чинників, які запобігають одужанню. Одним із цих факторів, ймовірно, є дисфункція шлунково-кишкового бар'єра. Зростаюча кількість досліджень акцентує увагу на зв'язок кишки та суглобів. Також ведуться дискусії про вплив ХМАРП на кишковий мікробіом, який бере участь в полегшенні симптомів РА.

Вплив стандартної терапії на кишковий мікробіом

Препарат	Фармакологічна група	Дослідження	Вплив на мікробіоту кишки
Гідроксихлорохін	Антималярійні препарати	Клінічні дослідження	Збільшення різноманіття кишкової мікробіоти [19]
Метотрексат	Антиметаболіт	Клінічні дослідження	Частково відновлений еубіоз у пацієнтів із РА [18]
Сульфасалазин	Протизапальний препарат	Клінічні дослідження	Зменшення кількості <i>Escherichia coli</i> , <i>Bacteroides</i> Збільшення <i>Bacillus spp.</i> [33]
Адалімумаб	Інгібітор TNF-альфа	Клінічні дослідження	Частково відновлений еубіоз у пацієнтів із хворобою Крона [34]

Звичайні синтетичні ХМАРП (метотрексат і гідроксихлорохін) асоціюються зі збільшенням різноманіття мікробіоти кишки [18, 19]. Наприклад, метотрексат на гуманізованих мишачих моделях продемонстрував інгібування росту та розмноження деяких бактерій людини із дозозалежною активністю [32]. Проте точний вплив метотрексату має бути з'ясований у майбутніх дослідженнях. Інший ХМАРП (сульфасалазин) має особливий компонент у своєму складі – антибіотик (сульфонамід), впливає на склад мікробіоти кишки людини.

Відомо, що терапія сульфасалазином зумовлює зниження вмісту *Escherichia coli*, *Bacteroides* та інших аеробних бактерій у мікробіоті фекалій пацієнтів із РА, а також викликає збільшення кількості *Bacillus spp.* [33]. Також було виявлено, що препарати біологічної терапії, такі як блокатори TNF-альфа, сприяють зміні складу мікробіоти кишки. Відбувається зниження умовно-патогенних бактерій *Ruminococcus* і *Clostridium spp.* та збільшення *Firmicutes* і *Bacteroides spp.*, які переважають у мікробіоті кишки здорових дорослих людей [34].

Дані останніх досліджень наведено у табл. 1.

Поточні дослідження підтверджують наявність змін у складі мікробіому кишки у пацієнтів з РА, які приймають ХМАРП. Було показано, що існує індивідуальна відповідь на терапію метотрексатом залежно від індивідуальної мікробіоти кишки, що підкреслює можливість бактерій впливати на хід розвитку РА [32]. А це зі свого боку відкриває новий шлях до тривалої та стійкої ремісії.

Слід зауважити, що окрім кількісних та якісних змін кишкової мікробіоти, у патогенезі РА відбувається порушення бар'єрної функції слизової оболонки кишки.

### Зміни кишкової проникності у хворих на РА

Слизова оболонка тонкої кишки піддається впливу багатьох зовнішніх антигенів, наприклад антигени їжі, мікроби, що живуть у просвіті кишки тощо [35]. У здорової людини епітеліальний бар'єр кишки підтримує біологічний гомеостаз, що дозволяє обмежити інфільтрацію екзогенних антигенів та втрату ендогенної рідини. Епітеліальний бар'єр кишки сформований за допомогою щільних з'єднань [36], протеїни яких пов'язані з епітеліальними клітинами, що обмежує параклітинну проникність. Головні протеїни щільних з'єднань включають оклюдин, клаудини та ін. Їхні внутрішньоклітинні домени пов'язані з так званими протеїнами *zonula occludens* (ZO). Ці протеїни зв'язують комплекси з міозином 1С – важливим компонентом

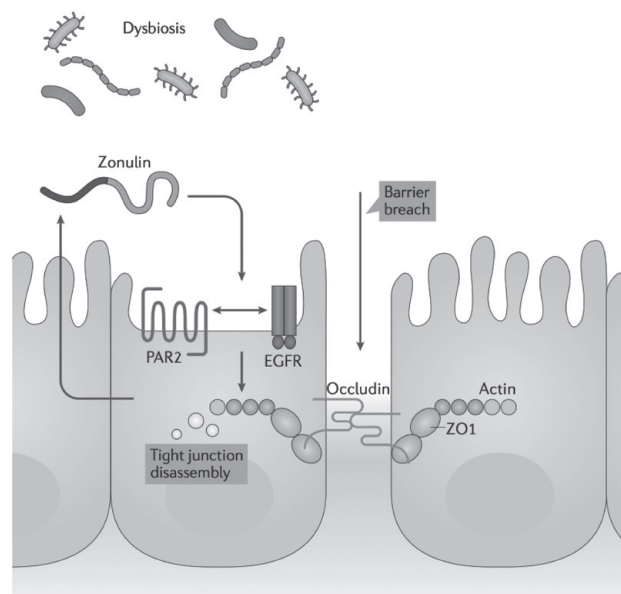


Рис. 2. Зміни кишкової проникності при ревматоїдному артриті [42]

актинового цитоскелету. Таким чином регулюється скоротливість актинових волокон, що впливає на структуру та проникність кишкового бар'єра.

Збільшення синтезу *зонуліну*, основного регулятора цілісності щільних з'єднань в епітелії кишки, призводить до порушення кишкового бар'єра (рис. 2). Підвищується кишкова проникність, відбувається транслокація бактерій, що спричинює аутоімунні реакції та розвиток імуноопосередкованих захворювань [37].

Секреція *зонуліну*, яка залежить від білка-адаптера MYD88 [38], знижує функцію кишкового бар'єра, викликаючи розпадання зв'язків білків ZO1 та оклюдину в комплексі щільного з'єднання [39, 40]. Тригери вивільнення *зонуліну* з епітеліальних клітин кишки описані переважно для глютену (білка, що викликає целиацію) і для дисбіотичної мікробіоти [41].

Пептиди із сімейства *зонулінів* можуть бути хорошими кандидатами для зв'язку дисбактеріозу кишки з кишковим запаленням та зниженою бар'єрною функцією у пацієнтів із РА. Цікаво, що два дослідження, які вивчали вплив безглютенової веганської дієти, що знижує концентрацію *зонуліну* порівняно зі звичайною веганською дієтою, виявили значне покращення маркерів запалення у тих, хто отримував безглютенову дієту. Дійсно, попередні звіти засвідчили, що глюадин,



що входить до складу глютену, індукує вивільнення зонуліну, який підвищує проникність кишки. Результати цих досліджень вказують на те, що зниження синтезу зонуліну може позитивно впливати на перебіг хвороби [43, 44].

Іншим білком, на який слід звернути увагу, є I-FABP на поверхні ентероцитів, що зв'язує жирні кислоти. Він експресується виключно в кишці та вивільняється позаклітинно після ушкодження тканин. Дослідження 2017 року виявило валідність I-FABP як раннього біомаркера ушкодження кишки [45]. Зв'язок між рівнем цього протеїну та ушкодженням кишкового бар'єра при РА не вивчався, але попередні гіпотези свідчать, що I-FABP є перспективним маркером пошкодження та зміни проникності тонкої та товстої кишки на ранніх етапах розвитку РА.

На сьогодні ведуться дослідження нових підходів корекції зазначених вище ланок патогенезу РА, які у поєднанні зі стандартною терапією, потенційно можуть зменшити інтенсивність симптомів та забезпечити тривалу ремісію.

#### Корекція змін мікробіоти та кишкового бар'єра

Як зазначалось вище, хворобомодифікуючі антиревматичні препарати, ймовірно, впливають на різноманіття мікробіоти кишки. Але більш точні механізми ще остаточно не визначені. Так, наприклад, було виявлено, що сульфасалазин перетворюється ферментом азуроредуктазою, кодованим мікробами у дистальних відділах кишки в активну 5-аміносаліцилову кислоту [46]. Але точний механізм впливу на кишкову проникність, синтез цитокінів, активацію імунних клітин на моделях артриту недостатньо вивчений та має лімітований об'єм даних. Інгібітори TNF-альфа переважно вивчали на моделях неспецифічного виразкового коліту. Незважаючи на деякі спільні ознаки, що вказують на існування загальногубактеріозу, спостерігаються різні зміни в мікробіоті різних імуноопосередкованих запальних захворювань [47]. Тому ці препарати потребують подальших досліджень на моделях РА.

Незважаючи на недостатнє вивчення впливу сучасних антиревматичних препаратів на кишкову бактеріальну флору, можна зробити припущення, що модуляція кишкової мікробіоти може бути використана з терапевтичною метою у пацієнтів із РА.

Серед дієтичних заходів, вивчених на сьогодні при РА, було показано, що лише середземноморська дієта та вегетаріанська дієта сприяють зниженню активності захворювання [48, 49]. Дійсно, ці дієти вміщують велику кількість клітковини, яка міститься в собі коротколанцюгові жирні кислоти, такі, як *бутират*.

Бутират продукується завдяки бактеріальному метаболізму, має прямий вплив на імунні клітини, модулює кишкову проникність, підвищує кількість коменсальних бактерій, які обмежують взаємодію патогенних бактерій з кишкою [50]. Ймовірно, дієта з великою кількістю клітковини справляє захисний ефект на кишку та зменшує системне запалення при РА.

На основі цієї гіпотези було проведено невелике дослідження з використанням харчової добавки з високим вмістом клітковини у 36 пацієнтів протягом 28 днів [51]. Зразки крові показали збільшення регуляторних Т-клітин – ключових імунних клітин з протизапальною функцією, зменшення маркерів ерозії. Також відмічали покращення самопочуття пацієнтів. У середземноморській дієті містяться поліфеноли, що посилюють експресію білків щільного з'єднання. На протизапальному зазначеним вище дієтам, стандартний західний варіант містить велику кількість жирних кислот та алкоголь, які негативно регулюють бар'єрну функцію [48].

Іншою популярною гіпотезою є модулюючий ефект на артрит природного флавоноїду *ресвератролу* [52, 53]. Ресвератрол продемонстрував протизапальну дію та ознаки ефективності щодо зменшення симптомів РА на мишах і людях. Результати дослідження 2019 року свідчать про те, що ресвератрол може впливати на кишкову мікробіоту [54].

Наступним напрямком в лікуванні пацієнтів з РА є використання *ларазотиду*, що є інгібітором зонуліну [55]. Результати деяких досліджень свідчать, що зонулін опосередковує роз'єднання білків щільного з'єднання, а блокада зонуліну запобігає виникненню артриту на моделях мишей [56, 57]. Ларазотид – потенційно нова молекула для лікування пацієнтів з РА, яку вже використовують у клінічних дослідженнях для хворих на целиакию [41]. У сукупності терапевтичні підходи щодо відновлення цілісності кишкового бар'єра в поєднанні зі стандартною терапією можуть дати переваги пацієнтам із РА.

Суперечливим залишається питання використання пробіотиків у лікуванні РА. Велика кількість даних свідчить про те, що пробіотики можуть полегшити активність захворювання та запалення у пацієнтів із РА при їх застосуванні зі стандартною терапією [57, 58]. На рис. 3 узагальнено експериментальні дані щодо використання пробіотиків при РА відповідно до таксономічного розподілу.

Вибір найбільш релевантного штаму для введення в схему лікування пацієнтів із РА має велике значення. На сьогодні пробіотичні добавки з *Lactobacillus casei* є найсильнішим кандидатом для використання в якості допоміжної терапії для пацієнтів із РА [59, 60]. Дослідження Zamanі та колег виявило статистично значуще покращення DAS 28 (показник активності захворювання на 28 суглобах) та зниження маркерів інсулінорезистентності, концентрації СРБ після 8 тиж застосування пробіотиків *L. casei*, *Lactobacillus acidophilus* та *Bifidobacterium bifidum* [61]. Проте систематичні огляди та метааналізи демонструють вагоме покращення лише проміжних точок (зниження рівня СРБ у сироватці крові, зниження рівня ІЛ-12 та TNF- $\alpha$ ) [58].

Крім того, дані з моделей колаген-індукованого артриту довели, що *P. histicola* є потенційно новим підходом до терапії РА, оскільки може пригнічувати запальний артрит у мишей за рахунок збільшення експресії антимікробних пептидів і молекул із щільним з'єднанням [62]. Однак роль *Prevotella spp.* вважається суперечли-



вою. *P. copri* домінує в мікробіоті хворих на РА та індукує активацію запалення [63, 64]. Також було доведено, що кількість бактерій роду *Prevotella* пов'язана з незалежною дієтою, яка захищає від запалення.

Використання пробіотиків у лікуванні РА продемонструвало деяку ефективність, але потребує подальших більш детальних досліджень для оцінки клінічної ефективності.

### ВИСНОВКИ

1. Кишково-суглобова взаємодія та утворення нової вісі є важливим аспектом у патогенезі ревматоїдного артриту (РА) та відкриває нові терапевтичні можливості. Виходячи з даних, отриманих на експериментальних моделях артриту, та клінічних досліджень, можна зробити висновок, що дисбактеріоз може впливати на розвиток та прогресування артриту.

2. Відновлення мікробного гомеостазу потенційно може бути досягнуто за допомогою змін у харчуван-

ні, таких, як дієта, багата клітковиною, що впливає на бактеріальний склад. Тому зміни в дієті є корисними для пацієнтів із РА та можуть послабити інтенсивність симптомів.

3. Використання інгібіторів зонуліну продемонструвало, що регулювання порушень кишкового бар'єра може бути напрямком лікування та засобом полегшення стану пацієнтів із РА. Водночас I-FABP є потенційним маркером зміни кишкової проникності у цих пацієнтів.

4. Застосування пробіотиків є потенційно ефективним підходом у лікуванні РА, проте через лімітовану кількість даних залишається суперечливим та потребує подальших якісних досліджень.

**Конфлікт інтересів.** Авторам невідомі будь-які приналежності, членство чи фінансові вкладення, які можуть сприйматися як такі, що впливають на об'єктивність цього огляду.

### Відомості про авторів

**Чернявський Володимир Володимирович** – д-р мед. наук, проф., кафедра внутрішньої медицини № 1, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ. *E-mail: Vvch1979@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-5831-8810

**Постемська Марія Ігорівна** – ст. лаборант, кафедра внутрішньої медицини № 1, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ; тел.: (066) 924-96-76. *E-mail: m.postemska@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-9357-481X

**Решотко Дмитро Олексійович** – канд. мед. наук, лікар-кардіолог вищої категорії, лікар-ревматолог вищої категорії, Consilium Medical, м. Київ. *E-mail: ordinator2010@gmail.com*

ORCID: 0000-0003-4492-3336

### Information about the authors

**Chernyavskiy Volodymyr V.** – MD, PhD, DSc, Professor, Department of Internal Medicine №1, Bohomolets National Medical University, Kyiv. *E-mail: Vvch1979@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-5831-8810

**Postemska Mariia I.** - senior laboratory assistant, Department of Internal Medicine №1, Bohomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (066) 924-96-76. *E-mail: m.postemska@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-9357-481X

**Reshotko Dmytro O.** – MD, PhD, cardiologist of the highest category, rheumatologist of the highest category, Consilium Medical, Kyiv. *E-mail: ordinator2010@gmail.com*

ORCID: 0000-0003-4492-3336

## ПОСИЛАННЯ

1. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2016;388:2023-38.
2. Deane KD, Demoruelle MK, Kelmenson LB, Kuhn KA, Norris JM, Holers VM. Genetic and environmental risk factors for rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2017;31(1):3-18. doi: 10.1016/j.berh.2017.08.003.
3. McInnes IB, Schett G. Pathogenetic insights from the treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2017;389(10086):2328-37. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31472-1.
4. Diamanti AP, Manuela Rosado M, Lagana B, D'Amelio R. Microbiota and chronic inflammatory arthritis: an interwoven link. *J Transl Med*. 2016;14(1):233. doi: 10.1186/s12967-016-0989-3.
5. Taneja V. Arthritis susceptibility and the gut microbiome. *FEBS Lett*. 2014;588(22):4244-9. doi: 10.1016/j.febslet.2014.05.034.
6. Mu Q, Kirby J, Reilly CM, Luo XM. Leaky Gut As a Danger Signal for Autoimmune Diseases. *Front Immunol*. 2017;8:598. doi: 10.3389/fimmu.2017.00598.
7. Teng F, Klinger CN, Felix KM, Bradley CP, Wu E, Tran NL, et al. Gut Microbiota Drive Autoimmune Arthritis by Promoting Differentiation and Migration of Peyer's Patch T Follicular Helper Cells. *Immunity*. 2016;44(4):875-88. doi: 10.1016/j.immuni.2016.03.013.
8. Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*. 2010;464(7285):59-65. doi: 10.1038/nature08821.
9. Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*. 2012;486(7402):207-14. doi: 10.1038/nature11234.
10. Koren O, Knights D, Gonzalez A, Waldron L, Segata N, Knight R, et al. A guide to enterotypes across the human body: meta-analysis of microbial community structures in human microbiome datasets. *PLoS Comput Biol*. 2013;9(1):e1002863. doi: 10.1371/journal.pcbi.1002863.
11. Gregersen PK, Silver J, Winchester RJ. The shared epitope hypothesis. An approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1987;30(11):1205-13. doi: 10.1002/art.1780301102.
12. Scher JU, Joshua V, Artacho A, Abdollahi-Roodsaz S, Öckinger J, Kullberg S, et al. The lung microbiota in early rheumatoid arthritis and autoimmunity. *Microbiome*. 2016;4(1):60. doi: 10.1186/s40168-016-0206-x.
13. Quirke AM, Perry E, Cartwright A, Kelly C, De Souza A, Eggleton P, et al. Bronchiectasis is a Model for Chronic Bacterial Infection Inducing Autoimmunity in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(9):2335-42. doi: 10.1002/art.39226.
14. Bergot AS, Giri R, Thomas R. The microbiome and rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2019;33(6):101497. doi: 10.1016/j.berh.2020.101497.
15. Clarke A, Perry E, Kelly C, De Souza A, Heesom K, Gold LI, et al. Heightened autoantibody immune response to citrullinated calreticulin in bronchiectasis: Implications for rheumatoid arthritis. *Int J Biochem Cell Biol*. 2017;89:199-206. doi: 10.1016/j.biocel.2017.06.013.
16. Potempa J, Mydel P, Koziel J. The case for periodontitis in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2017;13(10):606-20. doi: 10.1038/nrrheum.2017.132.
17. Mariette X, Perrodeau E, Verner C, Struillou X, Picard N, Schaeveberke T, et al. Role of good oral hygiene on clinical evolution of rheumatoid arthritis: a randomized study nested in the ES-POIR cohort. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(5):988-96. doi: 10.1093/rheumatology/kez368.
18. Zhang X, Zhang D, Jia H, Feng Q, Wang D, Liang D, et al. The oral and gut microbiomes are perturbed in rheumatoid arthritis and partly normalized after treatment. *Nat Med*. 2015;21(8):895-905. doi: 10.1038/nm.3914.
19. Chen J, Wright K, Davis JM, Jeraldo P, Marietta EV, Murray J, et al. An expansion of rare lineage intestinal microbes characterizes rheumatoid arthritis. *Genome Med*. 2016;8(1):43. doi: 10.1186/s13073-016-0299-7.
20. Alpizar-Rodriguez D, Lesker TR, Gronow A, Gilbert B, Raemy E, Lamachia C, et al. *Prevotella copri* in individuals at risk for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(5):590-3. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214514.
21. Horta-Baas G, Romero-Figueroa MDS, Montiel-Jarquín AJ, Pizano-Zárate ML, García-Mena J, Ramírez-Durán N. Intestinal Dysbiosis and Rheumatoid Arthritis: A Link between Gut Microbiota and the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *J Immunol Res*. 2017;2017:4835189. doi: 10.1155/2017/4835189.
22. Scher JU, Sczesnak A, Longman RS, Segata N, Ubeda C, Bielski C, et al. Expansion of intestinal *Prevotella copri* correlates with enhanced susceptibility to arthritis. *Elife*. 2013;2:e01202. doi: 10.7554/eLife.01202.
23. Bodkhe R, Balakrishnan B, Taneja V. The role of microbiome in rheumatoid arthritis treatment. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2019;11:1759720X19844632. doi: 10.1177/1759720X19844632.
24. Rogier R, Evans-Marin H, van der Kraan MJPM, Walgreen B, Helsen MM, et al. Alteration of the intestinal microbiome characterizes preclinical inflammatory arthritis in mice and its modulation attenuates established arthritis. *Sci Rep*. 2017;7(7):15613. doi: 10.1038/s41598-017-15802-x.
25. Jubair WK, Hendrickson JD, Severson EL, Schulz HM, Adhikari S, Ir D, et al. Modulation of Inflammatory Arthritis in Mice by Gut Microbiota Through Mucosal Inflammation and Autoantibody Generation. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70(8):1220-33. doi: 10.1002/art.40490.
26. Eason RJ, Bell KS, Marshall FA, Rodgers DT, Pineda MA, Steiger CN, et al. The helminth product, ES-62 modulates dendritic cell responses by inducing the selective autophagolysosomal degradation of TLR-transducers, as exemplified by PKC $\delta$ . *Sci Rep*. 2016;6:37276. doi: 10.1038/srep37276.
27. Wu HJ, Ivanov II, Darce J, Hattori K, Shima T, Umesaki Y, et al. Gut-residing segmented filamentous bacteria drive autoimmune arthritis via T helper 17 cells. *Immunity*. 2010;32(6):815-27. doi: 10.1016/j.immuni.2010.06.001.
28. Rogier R, Ederveen THA, Boekhorst J, Wopereis H, Scher JU, Manasson J, et al. Aberrant intestinal microbiota due to IL-1 receptor antagonist deficiency promotes IL-17- and TLR4-dependent arthritis. *Microbiome*. 2017;5(1):63. doi: 10.1186/s40168-017-0278-2.
29. van Delft MAM, van der Woude D, Toes REM, Trouw LA. Secretory form of rheumatoid arthritis-associated autoantibodies in serum are mainly of the IgM isotype, suggesting a continuous reactivation of autoantibody responses at mucosal surfaces. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(1):146-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213724.
30. Singh JA, Saag KG, Bridges SL, Jr AKI EA, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. 2015 American college of rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res. (Hoboken)*. 2016;68:1-25.
31. Schett G, Tanaka Y, Isaacs JD. Why remission is not enough: underlying disease mechanisms in RA that prevent cure. *Nat Rev Rheumatol*. 2021;17(3):135-44. doi: 10.1038/s41584-020-00543-5.
32. Nayak R, Alexander M, Stapleton-Grey K, Ubeda C, Scher J, Turnbaugh P. Perturbation of the Human Gut Microbiome by Methotrexate Contributes to the Resolution of Inflammation and Autoimmune Disease [Internet]. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(10). Available from: <https://acrabstracts.org/abstract/perturbation-of-the-human-gut-microbiome-by-methotrexate-contributes-to-the-resolution-of-inflammation-and-autoimmune-disease/>.
33. Kanerud L, Scheynius A, Nord CE, Häfström I. Effect of sulphasalazine on gastrointestinal microflora and on mucosal heat shock protein expression in patients with rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol*. 1994;33(11):1039-48. doi: 10.1093/rheumatology/33.11.1039.
34. Busquets D, Mas-de-Xaxars T, López-Siles M, Martínez-Medina M, Bahí A, Sàbat M, et al. Anti-tumour Necrosis Factor Treatment with Adalimumab Induces Changes in the Microbiota of Crohn's Disease. *J Crohns Colitis*. 2015;9(10):899-906. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjv119.
35. Peterson LW, Artis D. Intestinal epithelial cells: regulators of barrier function and immune homeostasis. *Nat Rev Immunol*. 2014;14(3):141-53. doi: 10.1038/nri3608.
36. Anderson JM, Van Itallie CM. Physiology and function of the tight junction. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2009;1(2):a002584. doi: 10.1101/cshperspect.a002584.
37. Wang W, Uzzau S, Goldblum SE, Fasano A. Human zonulin, a potential modulator of intestinal tight junctions. *J Cell Sci*. 2000;113(24):4435-40. doi: 10.1242/jcs.113.24.4435.
38. Thomas KE, Sapone A, Fasano A, Vogel SN. Gliadin stimulation of murine macrophage inflammatory gene expression and intestinal permeability are MyD88-dependent: role of the innate immune response in Celiac disease. *J Immunol*. 2006;176(4):2512-21. doi: 10.4049/jimmunol.176.4.2512.
39. Clemente MG, De Virgiliis S, Kang JS, Macatagney R, Musu MP, Di Pierro MR, et al. Early effects of gliadin on enterocyte intracellular signalling involved in intestinal barrier function. *Gut*. 2003;52(2):218-23. doi: 10.1136/gut.52.2.218.
40. Sturgeon C, Fasano A. Zonulin, a regulator of epithelial and endothelial barrier functions, and its involvement in chronic inflammatory diseases. *Tissue Barriers*. 2016;4(4):e1251384. doi: 10.1080/21688370.2016.1251384.
41. Drago S, El Asmar R, Di Pierro M, Grazia CM, Tripathi A, Sapone A, et al. Gliadin, zonulin and gut permeability: Effects on celiac and non-celiac intestinal mucosa and intestinal cell lines. *Scand J Gastroenterol*. 2006;41(4):408-19. doi: 10.1080/00365520500235334.
42. Zaiss MM, Joyce Wu HJ, Mauro D, Schett G, Ciccia F. The gut-joint axis in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2021;17(4):224-37. doi: 10.1038/s41584-021-00585-3.
43. Ciccia F, Guggino G, Rizzo A, Alessandri R, Luchetti MM, Milling S, et al. Dysbiosis and zonulin upregulation alter gut epithelial and vascular barriers in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(6):1123-32. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210000.
44. Fasano A. Zonulin and its regulation of intestinal barrier function: the biological

- door to inflammation, autoimmunity, and cancer. *Physiol Rev.* 2011;91(1):151-75. doi: 10.1152/physrev.00003.2008.
45. Voth M, Duchene M, Auner B, Lustenberger T, Relja B, Marzi I. I-FABP is a Novel Marker for the Detection of Intestinal Injury in Severely Injured Trauma Patients. *World J Surg.* 2017;41(12):3120-7. doi: 10.1007/s00268-017-4124-2.
46. Krook A. Effect of metronidazole and sulfasalazine on the normal human faecal flora. *Scand J Gastroenterol.* 1981;16(5):587-92. doi: 10.3109/00365528109182016.
47. Salem F, Kindt N, Marchesi JR, Netter P, Lopez A, Kokten T, et al. Gut microbiome in chronic rheumatic and inflammatory bowel diseases: Similarities and differences. *United European Gastroenterol J.* 2019;7(8):1008-32. doi: 10.1177/2050640619867555.
48. Sköldstam L, Hagfors L, Johansson G. An experimental study of a Mediterranean diet intervention for patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2003;62(3):208-14. doi: 10.1136/ard.62.3.208.
49. Kjeldsen-Kragh J, Haugen M, Borchgrevink CF, Laerum E, Eek M, Mowinkel P, et al. Controlled trial of fasting and one-year vegetarian diet in rheumatoid arthritis. *Lancet.* 1991;338(8772):899-902. doi: 10.1016/0140-6736(91)91770-u.
50. Smith PM, Howitt MR, Panikov N, Michaud M, Gallini CA, Bohlooly-Y M, et al. The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis. *Science.* 2013;341(6145):569-73. doi: 10.1126/science.1241165.
51. Häger J, Bang H, Hagen M, Frech M, Träger P, Sokolova MV, et al. The Role of Dietary Fiber in Rheumatoid Arthritis Patients: A Feasibility Study. *Nutrients.* 2019;11(10):2392. doi: 10.3390/nu11102392.
52. Zhang J, Song X, Cao W, Lu J, Wang X, Wang G, et al. Autophagy and mitochondrial dysfunction in adjuvant-arthritis rats treatment with resveratrol. *Sci Rep.* 2016;6:32928. doi: 10.1038/srep32928.
53. Khojah HM, Ahmed S, Abdel-Rahman MS, Elhakeim EH. Resveratrol as an effective adjuvant therapy in the management of rheumatoid arthritis: a clinical study. *Clin Rheumatol.* 2018 Aug;37(8):2035-2042. doi: 10.1007/s10067-018-4080-8.
54. Alrafas HR, Busbee PB, Nagarkatti M, Nagarkatti PS. Resveratrol modulates the gut microbiota to prevent murine colitis development through the induction of Tregs and suppression of Th17 cells. *J Leukoc Biol.* 2019;106(2):467-80. doi: 10.1002/JLB.3A1218-476RR.
55. Tajik N, Frech M, Schulz O, Schälter F, Lucas S, Azizov V, Dürholz K, et al. Targeting zonulin and intestinal epithelial barrier function to prevent onset of arthritis. *Nat Commun.* 2020;11(1):1-14. doi: 10.1038/s41467-020-15831-7.
56. El Asmar R, Panigrahi P, Bamford P, Berti I, Not T, Coppa GV, et al. Host-dependent zonulin secretion causes the impairment of the small intestine barrier function after bacterial exposure. *Gastroenterology.* 2002;123(5):1607-15. doi: 10.1053/gast.2002.36578.
57. Cannarella LAT, Mari NL, Alcántara CC, Iryioda TMV, Costa NT, Oliveira SR, et al. Mixture of probiotics reduces inflammatory biomarkers and improves the oxidative/nitrosative profile in people with rheumatoid arthritis. *Nutrition.* 2021;89:111282. doi: 10.1016/j.nut.2021.111282.
58. Aqaeinezhad Rudbane SM, Rahmdel S, Abdollahzadeh SM, Zare M, Bazrafshan A, Mazloomi SM. The efficacy of probiotic supplementation in rheumatoid arthritis: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Inflammopharmacology.* 2018;26(1):67-76. doi: 10.1007/s10787-017-0436-y.
59. Alipour B, Homayouni-Rad A, Vaghef-Mehrabany E, Sharif SK, Vaghef-Mehrabany L, Asghari-Jafarabadi M, et al. Effects of *Lactobacillus casei* supplementation on disease activity and inflammatory cytokines in rheumatoid arthritis patients: a randomized double-blind clinical trial. *Int J Rheum Dis.* 2014;17(5):519-27. doi: 10.1111/1756-185X.12333.
60. Amdekar S, Singh V, Kumar A, Sharma P, Singh R. *Lactobacillus casei* and *Lactobacillus acidophilus* regulate inflammatory pathway and improve antioxidant status in collagen-induced arthritic rats. *J Interferon Cytokine Res.* 2013;33(1):1-8. doi: 10.1089/jir.2012.0034.
61. Zamani B, Golkar HR, Farshbaf S, Emadi-Baygi M, Tajabadi-Ebrahimi M, Jafari P, et al. Clinical and metabolic response to probiotic supplementation in patients with rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Int J Rheum Dis.* 2016;19(9):869-79. doi: 10.1111/1756-185X.12888.
62. Marietta EV, Murray JA, Luckey DH, Jeraldo PR, Lamba A, Patel R, et al. Suppression of Inflammatory Arthritis by Human Gut-Derived *Prevotella histicola* in Humanized Mice. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(12):2878-88. doi: 10.1002/art.39785.
63. Maeda Y, Kurakawa T, Umemoto E, Motooka D, Ito Y, Gotoh K, et al. Dysbiosis Contributes to Arthritis Development via Activation of Autoreactive T Cells in the Intestine. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(11):2646-61. doi: 10.1002/art.39783.
64. Reyes-Castillo Z, Valdés-Miramontes E, Llamas-Covarrubias M, Muñoz-Valle JF. Troublesome friends within us: the role of gut microbiota on rheumatoid arthritis etiopathogenesis and its clinical and therapeutic relevance. *Clin Exp Med.* 2021;21(1):1-13. doi: 10.1007/s10238-020-00647-y.
65. Ferro M, Charnecka S, Dourado E, Guerreiro CS, Fonseca JE. Probiotic Supplementation for Rheumatoid Arthritis: A Promising Adjuvant Therapy in the Gut Microbiome Era. *Front Pharmacol.* 2021;12:711788. doi: 10.3389/fphar.2021.711788.

*Стаття надійшла до редакції 15.11.2022. – Дата першого рішення 22.11.2022. – Стаття подана до друку 19.12.2022*