

ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТОВ, ИЗМЕНЯЮЩИХ ТЕЧЕНИЕ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА, НА МИКРОБИОМ КИШЕЧНИКА

М.А. Омарова^{1, 2}, А.Н. Бойко^{1, 2}

¹ Федеральный центр мозга и нейротехнологий, Москва, Российская Федерация

² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

На протяжении последних десятилетий обнаружено, что сообщество микроорганизмов, населяющих кишечник и известных как «кишечная микробиота», тесно связано со здоровьем и заболеваниями человека, отчасти в результате влияния на системные иммунные реакции. Накопленные данные показывают, что такое влияние на иммунную систему значимо при нейровоспалительных заболеваниях, таких как рассеянный склероз, и что модуляция микробиоты кишечника может выступать потенциальной терапевтической целью при этих состояниях. В последние годы в литературе появляется всё больше работ, посвящённых изучению роли микробиоты в развитии различных патологических процессов в центральной нервной системе, в том числе патологического процесса при рассеянном склерозе посредством оси мозг-кишечник. В этой связи представляется интересным вопрос поиска путей влияния на микробиом. Помимо уже имеющихся попыток воздействия с помощью антибиотиков, пробиотиков, а также трансплантации фекальной микробиоты, особый интерес вызывает поиск иных путей влияния на микробиом, в том числе с использованием терапии, изменяющей течение рассеянного склероза. Целью обзора является обобщение текущих данных по изучению влияния на микробиом кишечника препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза.

Ключевые слова: микробиом кишечника; ось кишечник-мозг; рассеянный склероз; препараты, изменяющие течение рассеянного склероза.

Для цитирования:

Омарова М.А., Бойко А.Н. Влияние препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза, на микробиом кишечника. *Клиническая практика*. 2023;14(4):88–93.
doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract623044>

Поступила 07.11.2023

Принята 06.12.2023

Опубликована online 28.12.2023

ВВЕДЕНИЕ

За последние десятилетия распространённость случаев рассеянного склероза (РС) увеличилась [1, 2]. Число пациентов могло вырасти из-за увеличения продолжительности жизни, а также вследствие более точной диагностики и лучшего качества терапии, что привело к накоплению пациентов в популяции. Точная диагностика обусловлена применением современных методов, в частности магнитно-резонансной томографии, и связана с постоянной переоценкой их критериев для достижения оптимальной чувствительности и специфичности [3, 4]. Усилия медицинских сообществ всего мира, направленные на разработку и применение универсальных регистров и баз данных пациентов, привели к более раннему выявлению заболевания, что также способствовало увеличению частоты РС [5]. В течение последних десятилетий в некоторых этнических группах отмечен

реальный рост заболеваемости РС [1, 6, 7]. Согласно гипотезе гигиены, развитие цивилизации и технический прогресс привели к улучшению общих условий жизни для некоторых этнических групп населения, и это улучшение может быть связано с увеличением частоты случаев РС. Другой вероятный сценарий заключается в том, что в XXI веке в патогенезе заболевания возросла относительная значимость факторов окружающей среды.

При РС существенный вклад в риск развития вносят генетические факторы, особенно специфические полиморфизмы главного комплекса гистосовместимости (major histocompatibility complex, МНС), а именно системы человеческого лейкоцитарного антигена (human leukocyte antigens, HLA). Однако даже с учётом кумулятивного эффекта этих полиморфизмов влияние генетического фактора в целом составляет не более 30% риска в разви-

EFFECTS OF DISEASE-MODIFYING DRUGS IN MULTIPLE SCLEROSIS ON THE GUT MICROBIOME

M.A. Omarova^{1,2}, A.N. Boyko^{1,2}

¹ Federal Center of Brain Research and Neurotechnologies, Moscow, Russian Federation

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Over the past decade, the scientific research has shown that the community of microorganisms that inhabit the gut, known as the gut microbiota, is closely linked to human health and disease, in part as a result of its influence on the systemic immune responses. The accumulated evidence suggests that these effects on the immune system are significant in neuroinflammatory diseases such as multiple sclerosis, and that modulation of the gut microbiota may be a potential therapeutic target in these conditions. In recent years, more and more studies have been appearing devoted to the role of microbiota in the development of various pathological processes in the central nervous system, including multiple sclerosis, through the brain-gut axis. In this regard, the question of finding ways to influence the microbiome is interesting. In addition to the existing attempts through the use of probiotics and fecal microbiota transplantation, of particular interest is the search for other ways of influencing the microbiome, including the effect of multiple sclerosis modifying therapies on the microbiota's composition. The purpose of this review is to summarize the current evidence investigating the effects of disease-modifying treatment on the gut microbiome.

Keywords: gut microbiome; gut-brain axis; multiple sclerosis; disease-modifying treatment.

For citation:

Omarova MA, Boyko AN. Effects of Disease-Modifying Drugs in Multiple Sclerosis on the Gut Microbiome. *Journal of Clinical Practice*. 2023;14(4):88–93. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract623044>

Submitted 07.11.2023

Revised 06.12.2023

Published online 28.12.2023

тии РС [8]. Факторы окружающей среды, безусловно, вовлечены в патогенез заболевания и включают условия образа жизни, такие как курение, уровень физической активности, диета и состав микробиоты кишечника [9].

Ось кишечник-мозг признана двунаправленной системой связи от центральной нервной системы к кишечнику, и наоборот. Эта коммуникация опосредуется нейрональными связями, нейроэндокринными сигналами, общими гуморальными сигналами и передачей сигналов иммунной системой [10]. Всё больше данных подтверждают связь риска развития и особенностей течения РС с составом микробиома кишечника [11].

Для РС характерно снижение микробного разнообразия, что приводит к нарушению кишечного барьера и предрасполагает, таким образом, к системным провоспалительным реакциям, в том числе в нервной ткани [12]. За последние 5 лет несколько клинических исследований представили доказательства того, что при РС микробиом кишечника изменяется. Однако клиническая значимость этого феномена неясна: способствуют ли эти изменения предрасположенности к заболева-

нию, или они оказывают относительный защитный эффект [13–15]. В исследованиях методом случай-контроль с использованием метагеномного анализа рРНК 16S рибосомальной рибонуклеиновой кислоты были выявлены различные изменения состава микробиоты кишечника [16, 17]. Дальнейшие исследования подтвердили связь активности РС с изменением относительной численности микробов в кишечнике, при этом, по нашим данным, *Firmicutes* и *Bacteroidetes* демонстрируют более высокую относительную численность [18–20].

Целью данного обзора является обобщение текущих данных по изучению влияния препаратов, изменяющих течение РС, на микробиом кишечника пациентов с РС.

КИШЕЧНАЯ МИКРОБИОТА И ПРЕПАРАТЫ, ИЗМЕНЯЮЩИЕ ТЕЧЕНИЕ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

Препараты, изменяющие течение РС (ПИТРС), снижают активность патологического процесса. Известно, что некоторые из этих препаратов изменяют профиль микробиоты кишечника [21]. ПИТРС могут оказывать ингибирующее влияние на рост

Clostridium in vitro, и этот эффект потенцирует противовоспалительное действие препаратов [22, 23]. Так, для диметилфумарата и терифлуномида был выявлен бактериостатический, а для финголимода — бактерицидный эффект. Полученные данные позволили представить потенциальные механизмы действия этих препаратов, которые могут быть использованы как дополнительные [24].

Интерферон-β

Интерферон-β (IFN-β) относится к ПИТРС первой линии с умеренной эффективностью, но высокой безопасностью, регулирующим иммунные реакции в ответ на воздействие антигенов (бактериальных, вирусных и др.) [25]. IFN-β оказывает влияние на местный иммунитет кишечника. При лечении IFN-β пневмококковой инфекции на модели мышей происходило усиление регуляции белковых плотных соединений в эндотелиальном слое сосудов и эпителии лёгких, что снижало проницаемость гематолёгочного барьера и способствовало предотвращению инвазии пневмококковой инфекции [26]. Дендритные клетки после стимуляции микробиотой кишечника продуцируют IFN-β. Препарат способен также опосредовать пролиферацию Т-регуляторных клеток в кишечнике [27]. Исследование случай-контроль, где изучалось действие IFN-β у пациентов с ремиттирующим РС, показало увеличение содержания у них известного пробиотика *Prevotella*, что было сопоставимо с группой условно здоровых участников, тогда как у нелеченных пациентов наблюдалось снижение содержания пробиотиков [28].

Глатирамера ацетат

Глатирамера ацетат также является препаратом первой линии ПИТРС, применяемым при РС. Известно, что глатирамера ацетат, в соответствии со своими противовоспалительными свойствами, уменьшает повреждение толстой кишки на экспериментальной модели колита, вызывая снижение уровня фактора некроза опухоли альфа (TNF-α) и сопутствующее увеличение клеток Tregs, продуцирующих интерлейкин 10 (IL-10) и трансформирующий фактор роста бета (TGF-β) [29]. При экспериментальном аутоиммунном энцефалите введение глатирамера ацетата улучшало фенотип заболевания с увеличением количества *Prevotella* в кишечнике, а введение препарата в сочетании с колонизацией желудочно-кишечного тракта живыми *Prevotella* приводило к дальнейшему ослаблению РС [30]. Лечение глатирамера ацетатом у пациентов с ремиттирующим

РС оказывает влияние на относительную численность микробиоты кишечника, особенно семейств *Lachnospiraceae* и *Veillonellaceae* [31]. Аналогичным образом в другом исследовании случай-контроль у пациентов с ремиттирующим РС, получавших глатирамера ацетат, сообщалось об изменениях в составе микробиома кишечника по отношению к нескольким *Clostridium* [32].

Диметилфумарат

Диметилфумарат — это препарат для лечения псориаза, который был одобрен в качестве ПИТРС первой линии при ремиттирующем РС. Диметилфумарат увеличивает содержание пробиотиков и тем самым стабилизирует кишечный барьер, что было показано в экспериментальной модели. При введении диметилфумарата крысам линии Льюиса в экспериментальной модели РС (экспериментальный аутоиммунный энцефалит) под действием галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы (GALT) происходило снижение экспрессии толл-подобного рецептора 4 (toll-like receptor 4, TLR-4), снижение IFN-γ и увеличение экспрессии транскрипционного фактора Foxp-3+ в собственной пластинке кишечника и увеличение CD4+CD25+ Treg в пейеровых бляшках [33]. Связь между лечением диметилфумаратом и снижением количества *Clostridia* и *Firmicutes*, увеличением числа *Bacteroidetes*, по сравнению с пациентами, которые не получали диметилфумарат, была выявлена и в исследовании случай-контроль [33].

Натализумаб

Натализумаб относится к ПИТРС с высокой эффективностью, благодаря чему используется для лечения ремиттирующего РС с высокой активностью заболевания. Натализумаб по механизму действия представляет собой моноклональное антитело, которое действует на альфа-4-интегрин Т-лимфоцитов. Интегрины, в свою очередь, обладают тканеспецифичностью: в центральной нервной системе экспрессируется альфа-4b1-интегрин, а в кишечнике — альфа-4b7-интегрин. Натализумаб не обладает избирательностью и, блокируя прохождение Т-лимфоцитов в центральной нервной системе, ингибирует их циркуляцию и в кишечнике. Натализумаб эффективен не только при лечении РС, но и других патологий, таких как болезнь Крона [34]. У мышей введение альфа-4b7-интегрин вызывало увеличение количества Т17-лимфоцитов в периферической крови и тем самым улучшало течение экспериментального аутоиммунного энцефалита [35]. В осно-

ве механизма устойчивости к экспериментальному аутоиммунному энцефалиту у этих мышей лежит преимущественное сосредоточение аутореактивных Т-лимфоцитов в кишечнике (механизм иммунной толерантности) [35]. Предполагается, что для больных РС можно выделить дополнительный механизм действия натализумаба — снижение стимуляции антигенами микробного происхождения периферической иммунной системы благодаря ингибированию циркуляции Т-лимфоцитов в кишечнике.

Финголимод

Ещё один препарат из группы ПИТРС с высокой эффективностью, который используется для лечения ремиттирующего РС с высокой активностью. Финголимод является агонистом сфингозин-1-фосфата (sphingosine-1-phosphate, S1P), который действует на 4 рецептора S1P в различных типах клеток и разных органах. Финголимод связывается с рецепторами S1P и приводит к снижению их экспрессии. Экспрессия S1P-рецепторов позволяет лимфоцитам (наивным и активированным) выйти из лимфатических узлов, а финголимод тормозит этот процесс, блокируя тем самым выход лимфоцитов в периферический кровоток. Исследование по влиянию лигандов S1P при болезни Крона показало улучшение миграции иммунных клеток через кишечник [36]. В одной из моделей экспериментального колита показано такое же противовоспалительное действие финголимода [37]. S1P регулирует воспалительные реакции посредством влияния на трансмиграцию лимфоидных клеток из собственной пластинки кишечника в периферический кровоток и другие органы лимфатической системы [38]. В экспериментальной работе на мышинной модели поражения кишечника, сходные с изменениями кишечника при болезни Паркинсона (в результате отложения альфа-синуклеина), финголимод показал улучшение моторики кишечника и приводил к увеличению уровня нейротрофического фактора (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) [39]. Финголимод ингибирует рост *Clostridium*, оказывая антимикробное действие [40], в том числе оказывает протективное действие на организм хозяина в отношении микробиоты, регулируя созревание плазмобластов IgA из пейеровых бляшек кишечника [40, 41].

Алемтузумаб

Алемтузумаб представляет собой моноклональное антитело против поверхностного рецептора лимфоцитов CD52, вызывающее истощение

Т- и В-лимфоцитов в периферической крови. Алемтузумаб используется для лечения высокоактивного ремиттирующего РС у пациентов, которые ранее получали другие ПИТРС первой и/или второй линии [42]. Помимо истощения циркулирующих В- и Т-лимфоцитов, долгосрочный иммуномодулирующий эффект препарата опосредован изменениями, которые он вызывает в пуле периферических иммунных клеток после репопуляции, способствуя пролиферации зрелых лимфоцитов в периферических тканях [43]. Этот эффект алемтузумаба ассоциирован с риском развития других аутоиммунных заболеваний — аутоиммунного тиреоидита, аутоиммунного гломерулонефрита, аутоиммунного гепатита и тромбоцитопенической пурпуры [44]. При экспериментальном аутоиммунном энцефалите было показано, что алемтузумаб нарушает кишечный барьер [45]. После введения одной дозы препарата в эксперименте происходило истощение эпителиального слоя кишечной стенки, ускорялся процесс апоптоза в кишечных ворсинках и возникали аномалии в морфологической структуре клеток Панета [46]. В другой модели экспериментального аутоиммунного энцефалита применение алемтузумаба приводило к изменению состава микробиоты кишечника: это касалось *Clostridiales*, *Enterobacteriales*, *Faecalibacterium*, *Lactobacillales* и *Prevotella* [47].

Полученные данные свидетельствуют, что алемтузумаб оказывает широкое влияние на микробиотический состав, барьерную функцию, структуру тканей и гомеостаз кишечника, а также местный иммунитет кишечника в эксперименте.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В контексте направления исследований по изучению роли микробиоты в патогенезе РС за последние 10 лет представляются важными поиск методов воздействия на микробиом человека и предложение этих методов в качестве дополнительной терапии в сочетании с ПИТРС. Помимо иммуномодулирующей терапии при РС, весьма важным направлением является разработка методов его профилактики, так как заболеваемость РС неуклонно растёт. Модификация микробиоты может стать перспективным методом профилактики развития РС, особенно при наличии семейной предрасположенности. В настоящее время уже предпринимаются попытки воздействия на кишечную микробиоту с помощью трансплантации фекальной микробиоты, использования пробиотиков, различных диет, а также медикаментозного воз-

действия. Влияние многих ПИТРС на микробиоту может иметь критически важное значение, поэтому данный феномен требует дальнейшего прецизионного исследования.

С целью дальнейшей разработки методов воздействия на микробиом важным, в первую очередь, представляется поиск механизмов участия микробиоты в патогенезе РС и воздействие на эти пути влияния. Возможно, это не только прольёт свет на механизмы формирования иммунных реакций под воздействием микробиоты, но и даст возможность разработки таргетной терапии через индукцию иммунорегуляторных клеток посредством стимулирования «противовоспалительной» микрофлоры кишечника. Такая дополнительная терапия в сочетании с ПИТРС, возможно, повысит эффективность лечения РС.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Статья выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда, грант № 22-15-00284.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. This research was funded by the Russian Science Foundation, grant 22-15-00284.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contribution. The authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Global Health Metrics Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017;390(10100):1211–1259. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32154-2
- Grytten N, Torkildsen O, Myhr KM. Time trends in the incidence and prevalence of multiple sclerosis in Norway during eight decades. *Acta Neurol Scand*. 2015;132(199):29–36. doi: 10.1111/ane.12428
- Filippi M, Rocca MA, Ciccarelli O, et al. MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines. *Lancet Neurol*. 2016;15(3):292–303. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00393-2
- Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018;17(2):162–173. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30470-2
- Glaser A, Stahmann A, Meissner T, et al. Multiple sclerosis registries in Europe: An updated mapping survey. *Mult Scler Relat Disord*. 2019;(27):171–178. doi: 10.1016/j.msard.2018.09.032
- McKay KA, Hillert J, Manouchehrinia A. Long-term disability progression of pediatric-onset multiple sclerosis. *Neurology*. 2019; 92(24):e2764–e2773. doi: 10.1212/WNL.0000000000007647
- Guillemin F, Baumann C, Epstein J, et al. Older age at multiple sclerosis onset is an independent factor of poor prognosis: A population-based cohort study. *Neuroepidemiology*. 2017; 48(3-4):179–187. doi: 10.1159/000479516
- Patsopoulos NA. Genetics of multiple sclerosis: An overview and new directions. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2018; 8(7):a028951. doi: 10.1101/cshperspect.a028951
- Belbasis L, Bellou V, Evangelou E, et al. Environmental risk factors and multiple sclerosis: An umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Lancet Neurol*. 2015;14(3):263–273. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70267-4
- Fleck AK, Schuppan D, Wiendl H, Klotz L. Gut-CNS-Axis as possibility to modulate inflammatory disease activity-implications for multiple sclerosis. *Int J Mol Sci*. 2017;18(7):1526. doi: 10.3390/ijms18071526
- Boziki MK, Kesidou E, Theotokis P, et al. Microbiome in MS; where are we, what we know and do not know. *Brain Sci*. 2020;10(4):234. doi: 10.3390/brainsci10040234
- Camara-Lemarroy CR, Metz L, Meddings JB, et al. The intestinal barrier in multiple sclerosis: Implications for pathophysiology and therapeutics. *Brain*. 2018;141(7):1900–1916. doi: 10.1093/brain/awy131
- Miyake S, Kim S, Suda W, et al. Dysbiosis in the gut microbiota of patients with multiple sclerosis, with a striking depletion of species belonging to clostridia XIVA and IV clusters. *PLoS One*. 2015;10(9):e0137429. doi: 10.1371/journal.pone.0137429
- Tremlett H, Fadrosch DW, Faruqi AA, et al. Associations between the gut microbiota and host immune markers in pediatric multiple sclerosis and controls. *BMC Neurol*. 2016;16(1):182. doi: 10.1186/s12883-016-0703-3
- Tremlett H, Fadrosch DW, Faruqi AA, et al. Gut microbiota in early pediatric multiple sclerosis: A case-control study. *Eur J Neurol*. 2016;23(8):1308–1321. doi: 10.1111/ene.13026
- Jangi S, Gandhi R, Cox LM, et al. Alterations of the human gut microbiome in multiple sclerosis. *Nat Commun*. 2016;7(7):12015. doi: 10.1038/ncomms12015
- Chen J, Chia N, Kalari KR, et al. Multiple sclerosis patients have a distinct gut microbiota compared to healthy controls. *Sci Rep*. 2016;(6):28484. doi: 10.1038/srep28484
- Бойко А.Н., Мельников М.В., Бойко О.В., и др. Исследование содержания маркеров микробиоты в цереброспинальной жидкости пациентов с рассеянным склерозом и радиологически изолированным синдромом // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021. Т. 13, № 1. С. 27–30. [Boiko AN, Melnikov MV, Boyko OV, et al. Study of the content of microbiota markers in cerebrospinal fluid of patients with multiple sclerosis and radiologically isolated syndrome. *Neurol Neuropsychiatry Psychosomat*. 2021;13(1):27–30. (In Russ.)] doi: 10.14412/2074-2711-2021-1S-27-30
- Кожиева М.Х., Мельников М.В., Роговский В.С., и др. Микробиота человека и рассеянный склероз // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017. Т. 117, № 10-2. С. 11–19. [Kozhieva MK, Melnikov MV, Rogovsky VS, et al. Human microbiota and multiple sclerosis. *J Neurol Psychiatry S.S. Korsakov*. 2017;117(10-2):11–19. (In Russ.)] doi: 10.17116/jnevro201711710211-19
- Kozhieva M, Naumova N, Alikina T, et al. Primary progressive multiple sclerosis in a Russian cohort: Relationship with

- gut bacterial diversity. *BMC Microbiol.* 2019;19(1):309. doi: 10.1186/s12866-019-1685-2
21. Camara-Lemarrroy CR, Metz L, Meddings JB, et al. The intestinal barrier in multiple sclerosis: Implications for pathophysiology and therapeutics. *Brain.* 2018;141(7):1900–1916. doi: 10.1093/brain/awy131
 22. Rumah KR, Vartanian TK, Fischetti VA. Oral multiple sclerosis drugs inhibit the in vitro growth of epsilon toxin producing gut bacterium, clostridium perfringens. *Front Cell Infect Microbiol.* 2017;(7):11. doi: 10.3389/fcimb.2017.00011
 23. Linden JR, Ma Y, Zhao B, et al. Clostridium perfringens epsilon toxin causes selective death of mature oligodendrocytes and central nervous system demyelination. *MBio.* 2015;6(3):e02513. doi: 10.1128/mBio.02513-14
 24. Sand KI, Zhu Y, Ntranos A, et al. Disease-modifying therapies alter gut microbial composition in MS. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2019;6(1):e517. doi: 10.1212/NXI.0000000000000517
 25. Giles EM, Stagg AJ. Type 1 interferon in the human intestine—a co-ordinator of the immune response to the microbiota. *Inflamm Bowel Dis.* 2017;23(4):524–533. doi: 10.1097/MIB.0000000000001078
 26. LeMessurier KS, Hacker H, Chi L, et al. Type I interferon protects against pneumococcal invasive disease by inhibiting bacterial transmigration across the lung. *PLoS Pathog.* 2013;9(11):e1003727. doi: 10.1371/journal.ppat.1003727
 27. Nakahashi-Oda C, Udayanga KG, Nakamura Y, et al. Apoptotic epithelial cells control the abundance of Treg cells at barrier surfaces. *Nat Immunol.* 2016;17(4):441–450. doi: 10.1038/ni.3345
 28. Castillo-Alvarez F, Perez-Matute P, Oteo JA, Marzo-Sola ME. The influence of interferon beta-1b on gut microbiota composition in patients with multiple sclerosis. *Neurologia.* 2021;36(7):495–503. doi: 10.1016/j.nrleng.2020.05.006
 29. Aharoni R, Sonogo H, Brenner O, et al. The therapeutic effect of glatiramer acetate in a murine model of inflammatory bowel disease is mediated by anti-inflammatory T-cells. *Immunol Lett.* 2007;112(2):110–119. doi: 10.1016/j.imlet.2007.07.009
 30. Yablecovitch D, Shabat-Simon M, Aharoni R, et al. Beneficial effect of glatiramer acetate treatment on syndecan-1 expression in dextran sodium sulfate colitis. *J Pharmacol Exp Ther.* 2011;337(2):391–399. doi: 10.1124/jpet.110.174276
 31. Shahi SK, Freedman SN, Murra AC, et al. Prevotella histicola, a human gut commensal, is as potent as COPAXONE(R) in an animal model of multiple sclerosis. *Front Immunol.* 2019;(10):462. doi: 10.3389/fimmu.2019.00462
 32. Cantarel BL, Waubant E, Chehoud C, et al. Gut microbiota in multiple sclerosis: Possible influence of immunomodulators. *J Investig Med.* 2015;63(5):729–734. doi: 10.1097/JIM.0000000000000192
 33. Ma N, Wu Y, Xie F, et al. Dimethyl fumarate reduces the risk of mycotoxins via improving intestinal barrier and microbiota. *Oncotarget.* 2017;8(27):44625–44638. doi: 10.18632/oncotarget.17886
 34. Biswas S, Bryant RV, Travis S. Interfering with leukocyte trafficking in Crohn's disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2019;(38–39):101617. doi: 10.1016/j.bpg.2019.05.004
 35. Berer K, Boziki M, Krishnamoorthy G. Selective accumulation of pro-inflammatory T cells in the intestine contributes to the resistance to autoimmune demyelinating disease. *PLoS One.* 2014;9(2):e87876. doi: 10.1371/journal.pone.0087876
 36. Kunisawa J, Kurashima Y, Higuchi M, et al. Sphingosine 1-phosphate dependence in the regulation of lymphocyte trafficking to the gut epithelium. *J Exp Med.* 2007;204(10):2335–2348. doi: 10.1084/jem.20062446
 37. Deguchi Y, Andoh A, Yagi Y, et al. The S1P receptor modulator FTY720 prevents the development of experimental colitis in mice. *Oncol Rep.* 2006;16(4):699–703.
 38. Huang Y, Mao K, Chen X, et al. S1P-dependent interorgan trafficking of group 2 innate lymphoid cells supports host defense. *Science.* 2018;359(6371):114–119. doi: 10.1126/science.aam5809
 39. Vidal-Martinez G, Vargas-Medrano J, Gil-Tommee C, et al. FTY720/Fingolimod reduces synucleinopathy and improves gut motility in A53T mice. *J Biol Chem.* 2016;291(39):20811–20821. doi: 10.1074/jbc.M116.744029
 40. Gohda M, Kunisawa J, Miura F, et al. Sphingosine 1-phosphate regulates the egress of IgA plasmablasts from Peyer's patches for intestinal IgA responses. *J Immunol.* 2008;180(8):5335–5343. doi: 10.4049/jimmunol.180.8.5335
 41. Kunisawa J, Kurashima Y, Gohda M, et al. Sphingosine 1-phosphate regulates peritoneal B-cell trafficking for subsequent intestinal IgA production. *Blood.* 2007;109(9):3749–3756. doi: 10.1182/blood-2006-08-041582
 42. Coles AJ, Cohen JA, Fox EJ, et al. Alemtuzumab CARE-MS II 5-year follow-up: Efficacy and safety findings. *Neurology.* 2017;89(11):1117–1126. doi: 10.1212/WNL.0000000000004354
 43. Havrdova E, Horakova D, Kovarova I. Alemtuzumab in the treatment of multiple sclerosis: Key clinical trial results and considerations for use. *Ther Adv Neurol Disord.* 2015;8(1):31–45. doi: 10.1177/1756285614563522
 44. Holmoy T, Fevang B, Olsen DB, et al. Adverse events with fatal outcome associated with alemtuzumab treatment in multiple sclerosis. *BMC Res Notes.* 2019;12(1):497. doi: 10.1186/s13104-019-4507-6
 45. Baker D, Giovannoni G, Schmierer K. Marked neutropenia: Significant but rare in people with multiple sclerosis after alemtuzumab treatment. *Mult Scler Relat Disord.* 2017;(18):181–183. doi: 10.1016/j.msard.2017.09.028
 46. Qu L, Li Q, Jiang H, et al. Effect of anti-mouse CD52 monoclonal antibody on mouse intestinal intraepithelial lymphocytes. *Transplantation.* 2009;88(6):766–772. doi: 10.1097/TP.0b013e3181b47c61
 47. Li QR, Wang CY, Tang C, et al. Reciprocal interaction between intestinal microbiota and mucosal lymphocyte in cynomolgus monkeys after alemtuzumab treatment. *Am J Transplant.* 2013;13(4):899–910. doi: 10.1111/ajt.12148

ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

Омарова Мадина Алиевна;

адрес: Россия, 117342, Москва,
ул. Островитянова, д. 1, стр. 10;
ORCID: 0000-0002-6744-2191;
e-mail: omarova.neurology@mail.ru

Соавторы:

Бойко Алексей Николаевич, д.м.н., профессор;
ORCID: 0000-0002-2975-4151;
eLibrary SPIN: 9921-9109; e-mail: boykoan13@gmail.com

AUTHORS' INFO

The author responsible for the correspondence:

Madina A. Omarova;

address: 1/10 Ostrovityanova street,
117342 Moscow, Russia;
ORCID: 0000-0002-6744-2191;
e-mail: omarova.neurology@mail.ru

Co-authors:

Aleksey N. Boyko, MD, PhD, Professor;
ORCID: 0000-0002-2975-4151;
eLibrary SPIN: 9921-9109; e-mail: boykoan13@gmail.com