

ISSN 2782-3806  
ISSN 2782-3814 (Online)  
УДК 616.721+616.72-002.77-085

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ АУТОПРОБИОТИКОВ ПРИ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ АКСИАЛЬНОГО СПОНДИЛОАРТРИТА

Артемьев И. А.<sup>1,2</sup>, Ермоленко Е. И.<sup>1</sup>, Котылева М. П.<sup>1</sup>,  
Гладышева Н. П.<sup>1</sup>, Цапиева А. Н.<sup>1</sup>, Гайдукова И. З.<sup>3,4</sup>,  
Чудинов А. Л.<sup>3</sup>, Суворов А. Н.<sup>1</sup>, Маслянский А. Л.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Институт экспериментальной медицины», Научно-образовательный центр «Молекулярные основы взаимодействия микроорганизмов и человека» научного центра мирового уровня «Центр персонализированной медицины», Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup> Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Клиническая ревматологическая больница № 25», Санкт-Петербург, Россия

<sup>4</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

### Контактная информация:

Артемьев Илья Андреевич,  
НОЦ «Молекулярные основы взаимодействия  
микроорганизмов и человека» НЦМУ «Центр  
персонализированной медицины» ФГБНУ  
«ИЭМ»,  
ул. Академика Павлова, д. 12, Санкт-  
Петербург, Россия, 197376.  
E-mail: iliartilia@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 12.01.2023  
и принята к печати 24.01.2023.

### РЕЗЮМЕ

Спондилоартриты (SpA) — группа хронических воспалительных заболеваний опорно-двигательного аппарата, при которых страдает осевой скелет и наблюдаются внеаксиальные проявления, в том числе воспалительные заболевания кишечника. При рассматриваемой патологии часто возникают нарушения кишечного микробиома. Также дисбиоз кишечника может быть усилен проводимой терапией. Целью исследования являлась оценка эффективности введения аутопробиотиков на фоне базисной противовоспалительной терапии нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС).

Больные SpA, получавшие терапию НПВС, были разделены на две группы. Одна группа дополнительно к основной терапии получала аутопробиотическую закваску на основе индигенных *Enterococcus faecium* (группа А). Вторая группа получала только среду Surgo, являющуюся основой для приготовления аутопробиотика (группа S). В группе

А после терапии в большей степени по сравнению с группой S наблюдалось уменьшение выраженности болевого синдрома, диспепсических явлений. При помощи ПЦР-РВ в группе А не выявлены существенные изменения микробиоценоза кишечника за исключением увеличения содержания *Enterobacter* spp. и снижения популяции лактобацилл. Особенностью изменений в группе S являлось уменьшение общей бактериальной массы, содержания бактериоидов, фекалибактерий и энтеробактера, увеличение количества метанобревибактера. В группе А было обнаружено только восстановление количественного содержания лактобацилл, коррелирующего со снижением концентрации IL-10 в сыворотке крови.

Доказана эффективность использования аутопробиотических энтерококков как элемента комплексной терапии СпА, приводящего к уменьшению выраженности симптомов заболевания, нивелированию диспепсических симптомов и нарушений микробиоты кишечника.

**Ключевые слова:** бактериоиды, лактобациллы, микробиота, НПВС, спондилоартрит, IL-10.

*For citation: Artemev I.A., Ermolenko E.I., Kotyleva M.P., Gladysheva N.P., Tsapieva A.N., Gaydukova I.Z., Chudinov A.L., Suvorov A.N., Maslyansky A.L. Использование аутопробиотиков при комплексной терапии аксиального спондилоартрита. Russian Journal for Personalized Medicine. 2023;3(1):80-97. DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-1-80-97.*

## USE OF AUTOPROBIOTICS IN THE COMPLEX THERAPY OF AXIAL SPONDYLOARTHRITIS

**Artemev I. A.<sup>1,2</sup>, Ermolenko E. I.<sup>1</sup>, Kotyleva M. P.<sup>1</sup>, Gladysheva N. P.<sup>1</sup>, Tsapieva A. N.<sup>1</sup>, Gaydukova I. Z.<sup>3,4</sup>, Chudinov A. L.<sup>3</sup>, Suvorov A. N.<sup>1</sup>, Maslyansky A. L.<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup> Scientific and educational center “Molecular bases of interaction of microorganisms and human” of World-Class Research Centre for Personalized Medicine of Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia

<sup>2</sup> Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

<sup>3</sup> Saint Petersburg State Budgetary Healthcare Institution “Clinical rheumatological hospital No 25”, Saint Petersburg, Russia

<sup>4</sup> North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

**Corresponding author:**

Artemev Ilya A.,  
Institute of Experimental Medicine,  
Academician Pavlov str., 12, Saint  
Petersburg, Russia, 197376.  
E-mail: iliartilia@yandex.ru

Received 12 January 2023; accepted 24  
January 2023.

**ABSTRACT**

Spondyloarthritis (SpA) is a group of chronic inflammatory diseases of the musculoskeletal system involving of the axial skeleton and extra-articular manifestations such as inflammatory bowel diseases. Some violations of the intestinal microbiome often occur during the course of spondyloarthritis. Also, intestinal dysbiosis can be enhanced by ongoing therapy. The aim of the study was to evaluate the effectiveness of combined therapy with nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and autoprobiotics supplementation.

SpA patients treated with NSAID were divided into two groups: group A which took autoprobiotic based on indigenous culture of *Enterococcus faecium*, and group S which took only Supra medium, which is the basis used for making of autoprobiotic. Reducing of pain intensity, dyspeptic phenomena were observed to a greater extent in group A compared to group S. PCR-RT testing revealed no significant changes in intestinal microbiocenosis in patients with SpA, except of a decrease in the *Lactobacillus* population, which was restored only in group A. A feature of the changes in group S was a decrease in the total bacterial mass, amounts of *Bacteroides*, *Faecalibacterium*, *Enterobacter* and expansion of *Methanobrevibacter* population. The tendency to restore the quantitative content of *Lactobacillus*, correlating with a decrease of IL-10 concentration, was found only in group A.

In our study the effectiveness of enterococcal autoprobiotic supplementation as an element of complex therapy of patient suffering from SpA has been proven. The use of an autoprobiotic leads to a decrease in the severity of the symptoms of the disease, the leveling of dyspeptic symptoms and microbiota disorders.

**Key words:** Bacteroides, IL-10, Lactobacillus, microbiota, NSAIDs, spondyloarthritis.

*For citation: Artemev IA, Ermolenko EI, Kotyleva MP, Gladysheva NP, Tsapieva AN, Gaydukova IZ, Chudinov AL, Suvorov AN, Maslyansky AL. Use of autoprobiotics in the complex therapy of axial spondyloarthritis. Russian Journal for Personalized Medicine. 2023; 3(1):80-97. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-1-80-97.*

**Список сокращений:** аксСпА — аксиальный спондилоартрит, АС — анкилозирующий спондилит, БПВБ — базисный противовоспалительный препарат, ВЗК — воспалительное заболевание кишечника, КОЕ — колониеобразующие единицы, МРТ — магнитно-резонансная томография, НПВС — нестероидные противовоспалительные средства, нр-аксСпА — нерентгенографический аксиальный спондилоартрит, перСпА — периферический спондилоартрит, ПЦР — полимеразная цепная реакция, ПЦР-РВ — полимеразная цепная реакция в режиме реального времени, р-аксСпА — рентгенографический аксиальный спондилоартрит, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, СпА — спондилоартрит, СРБ — С-реактивный белок, СРК — синдром раздраженного кишечника, УИБ — условно-патогенные бактерии, ФНО —

фактор некроза опухоли, ФППП — функциональный персонифицированный пищевой продукт, ФТМ — фекальная трансплантация микробиоты, ЧБС — число болезненных суставов, ЧПС — число припухших суставов, ASDAS — Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score, BASDAI — Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, IL — interleukin, LEI — Leeds Enthesitis Index, MASES — Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score, SPARCC — Spondyloarthritis Research Consortium of Canada index.

**ВВЕДЕНИЕ**

Спондилоартриты (СпА) — группа хронических воспалительных заболеваний опорно-двигательного аппарата, имеющих общие клинические, генети-

ческие и патофизиологические особенности с распространенностью среди популяции от 0,2 до 1,6 % населения [1]. Современная классификация СпА разделяет заболевания на две группы, основываясь на клинических проявлениях: при аксиальном спондилоартрите (аксСпА) наблюдается изолированное вовлечение аксиального (осевого) скелета, проявляющееся болью воспалительного характера в спине, при периферическом спондилоартрите (перСпА) происходит поражение периферических суставов в виде моно-/олигоартрита, дактилита [2]. В свою очередь, аксиальный спондилоартрит подразделяется на нерентгенографический аксСпА (нр-аксСпА), при котором признаки сакроилиита визуализируются при помощи магнитно-резонансной томографии (МРТ), и рентгенографический аксСпА (р-аксСпА) или анкилозирующий спондилит (АС) с четкими рентгенологическими признаками сакроилиита. Назначение патогенетической терапии пациентам с аксСпА препятствует развитию выраженных структурных изменений в опорно-двигательном аппарате, приводит к значимому улучшению качества жизни и предотвращает инвалидизацию трудоспособного населения.

За последние несколько десятилетий в исследованиях, посвященных изучению патогенеза СпА, выявляется нарушение микробного представительства микробиоты кишечника у пациентов, страдающих аксСпА [3]. В свою очередь, дисбактериоз кишечника в совокупности с определенными геномными изменениями, участвующими в поддержании гомеостаза иммунной системы кишечника, определяют развитие субклинического (микроскопического) воспаления в толще стенки кишки [3, 4]. Современные данные о клеточно-молекулярных механизмах патогенеза СпА позволяют выдвинуть гипотезу о концепции «болезни барьерного органа», как доклинической стадии развития заболеваний, входящих в группу СпА, в основе которой «лежит нарушение иммунной толерантности к аутологичной синантропной микробиоте у генетически предрасположенных лиц» [5]. При спондилоартрите отмечены изменения микробиоты кишечника в виде снижения биоразнообразия и увеличения представительства *Ruminococcus gnavus*, *Dialister* spp. [6, 7]. Также отмечено снижение содержания бактерий, относящихся к родам *Akkermansia*, *Ruminococcus* и *Pseudobutyrvibrio* [8]. Экспериментальные и клинические данные указывают на определяющее влияние бактериальных метаболитов, продуцируемых микробиотой кишечника, на состояние проницаемости кишечной стенки и соотношение субпопуляций Т-хелперных (Th) и Т-регулятор-

ных (T-reg) клеток в стенке кишечника. Имеются сообщения о некоторых видах микроорганизмов, например, *Streptococcus*, *Propionibacterium*, определяющих направленность иммунного ответа по Th17 пути [9], что, предположительно, является важнейшим компонентом патогенеза заболеваний группы спондилоартритов. Таким образом, одним из возможных методов терапии пациентов с активным аксСпА является количественная и качественная модификация сообществ кишечных бактерий, а также и их метаболитов, как возможный способ прямого или косвенного модулирования иммунного ответа у пациента.

В настоящее время существуют несколько способов коррекции микробного представительства кишечника: пробиотики, пребиотики и фекальная микробная трансплантация (ФМТ). Однако каждый из них не всегда бывает эффективным [10]. Использование одного из наиболее перспективных из рассматриваемых средств, ФТМ, основанной на полной или частичной замене микробиоты реципиента введением фекальных проб условно здорового донора, продемонстрировало убедительные результаты в рамках клинических исследований на пациентах с псевдомембранозным колитом и воспалительными заболеваниями кишечника [11–14]. Однако в недавно опубликованном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании по ФТМ у пациентов с псориатическим артритом не было найдено различий в терапевтической эффективности между экспериментальной группой и группой контроля [15]. Недостатком ФТМ являются нетаргетное воздействие на микробиом, трудность подбора здоровых доноров, а также сложность рандомизации данных, учитывая индивидуальные различия состава кишечных микробиоценозов как у доноров, так и у реципиентов ФМТ.

Способ, основанный на использовании штаммов собственных бактерий человека с целью коррекции дисбиотических состояний, может служить альтернативой ФМТ. Данный метод персонифицированной микробной терапии предполагает выделение индигенных штаммов *Enterococcus faecium*, их генетический анализ, приготовление на основе непатогенных энтерококков функционального персонифицированного пищевого продукта (ФППП) и его введение *per os* в концентрациях, рекомендованных для пробиотиков [16, 17]. Рассматриваемый подход способствует коррекции нарушений микробного биоценоза кишечника, что продемонстрировано в исследованиях на лабораторных животных [18]. Впоследствии данная технология была успешно применена при терапии синдрома раздраженного

кишечника (СРК) и коррекции дисбиоза кишечника после использования антибиотиков [19]. Известно, что как селективные, так и неселективные нестероидные противовоспалительные средства (НПВП), используемые при терапии СпА, могут влиять на состав кишечной микробиоты у животных и человека [20]. Поэтому аутопробиотики, обеспечивающие коррекцию нарушений кишечного микробиоценоза, могут рассматриваться как дополнительный компонент терапии СпА.

## ЦЕЛЬ

Целью данного исследования являлась оценка эффективности введения аутопробиотиков в виде ФППП на фоне базисной противовоспалительной терапии активного аксСпА при помощи НПВС.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Характеристика пациентов

В исследование включены пациенты с нр-аксСпА и р-аксСпА, вне зависимости от носительства гена HLA-B27, с умеренной или высокой активностью основного заболевания, несмотря на постоянную базисную терапию НПВС. Набор пациентов осуществлялся в ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России с июня 2021 года по сентябрь 2022 года в соответствии с критериями включения и невключения.

В рандомизированное исследование было включено 20 человек с нр-аксСпА и р-аксСпА, из исследования выбыли по парамедицинским причинам 3 человека. Мужчины — 47,1 %, женщины — 52,9 %. Медиана возраста участников составила 36 (27,85) лет. Среди них носительство гена HLA-B27 выявлено у 15 пациентов, что составило 76,4 %. У 47,1 % пациентов (n = 8) верифицирован р-аксСпА, у 52,9 % (n = 9) — нр-аксСпА. У 41,2 % исследуемых (n = 7) было выявлено изолированное поражение позвоночника, у остальных 58,8 % пациентов (n = 10) в патологический процесс были вовлечены также и периферические суставы.

Критерии включения: 1) диагностированный нр-аксСпА, соответствующий критериям ASAS (The Assessment of SpondyloArthritis international Society) 2009 года, или диагностированный АС, согласно модифицированным Нью-Йоркским критериям 1984; 2) возраст 18–65 лет; 3) средняя или высокая активность основного заболевания по индексам Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) и The Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS); 4) наличие письменного информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии невключения: 1) наличие иного ревматологического заболевания; 2) текущая высокая активность заболевания, требующая немедленного изменения лечения или имеющая противопоказания к плацебо-контролируемой терапии в течение 12 месяцев; 3) верифицированные ВЗК, целиакия, пищевая аллергия, лактазная недостаточность или другие кишечные заболевания; 4) наличие тяжелых соматических заболеваний (онкологических болезней, заболеваний почек, печени и др.), хронических болезней в стадии декомпенсации (сахарный диабет и др.) или тяжелых острых и хронических инфекций (ВИЧ, гепатиты В и С, сифилис, туберкулез); 5) наличие проведенной биологической терапии в течение предшествующих 6 месяцев до включения в исследование; 6) использование базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) (сульфосалазин, лефлуномид и др., за исключением метотрексата) в течение 3 месяцев до включения; 7) системные и/или локальные (внутрисуставные) инъекции стероидов в течение 3 месяцев до включения; 8) прием антибактериальных препаратов в течение 3 месяцев до включения; 9) беременные или кормящие женщины; 10) отказ пациента от участия в исследовании.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом НМИЦ им. В. А. Алмазова. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

### Изготовление аутопробиотиков

Методика изготовления аутопробиотиков на основе непатогенных *Enterococcus faecium*, выделенных из фекалий, разработана ранее [17]. Пробы фекалий для приготовления аутопробиотика были взяты у пациентов за 14 дней до начала проведения терапии. Все выделенные культуры аутопробиотических энтерококков были идентифицированы до вида и исследованы на наличие генов патогенности. Непатогенные *E. faecium*, выделенные от пациентов, выращенные на среде Supro (Supro Plus 2640 DS, Solae, Belgium, концентрация 40 г/л), послужили основой для создания аутопробиотика, персонифицированного функционального пищевого продукта.

### Дизайн исследования

Дизайн исследования представлен на рисунке 1. Пациенты случайным образом были разделены на две группы: А — принимающие аутопробиотик, и S — получавшие соевый продукт Supro Plus 2640 DS.

На протяжении всего периода исследования больные находились под наблюдением врача-ревматолога. Определялась активность заболевания на основании данных композитных индексов

BASDAI, ASDAS, проводились подсчеты числа болезненных суставов (ЧБС), числа припухших суставов (ЧПС), оценка индексов энтезитов (Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score (MASES), Spondyloarthritis Research Consortium of Canada index (SPARCC), Leeds Enthesitis Index (LEI)). Также пациенты получали консультацию гастроэнтеролога в начале терапии, а также дважды после: через 5 и 10 дней от старта терапии. Пациенты вели ежедневные дневники в течение приема экспериментального препарата.

**Лабораторные методы**

Всем пациентам было проведено стандартное лабораторное обследование (клинический анализ крови, СОЭ, СРБ). Исследование клинического анализа крови выполнялось на гематологическом анализаторе Mindray BC-5500. Определение концентрации СРБ проводилось методом иммуноферментного анализа с использованием тест-системы Abbott Diagnostics Technologies AS.

Уровень содержания цитокинов: альфа- ФНО, IL-8, IL-10, IL-1 бета, IL-6, IL-18, MCP-1, гамма-интерферона в сыворотке крови определяли при помощи иммуноферментного анализа, используя тест-системы ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск, РФ).

ПЦР в режиме реального времени с флуоресцентно-мечеными зондами Taqman проводилась на приборе Bio-Rad с использованием тест-системы «Колонофлор Премиум», ООО «АльфаЛаб» (Санкт-Петербург, РФ). Данная методика позволяет оценить общее количество бактерий, а также количество облигатных и условно патогенных представителей микробиоты: *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp., *Clostridium difficile*,

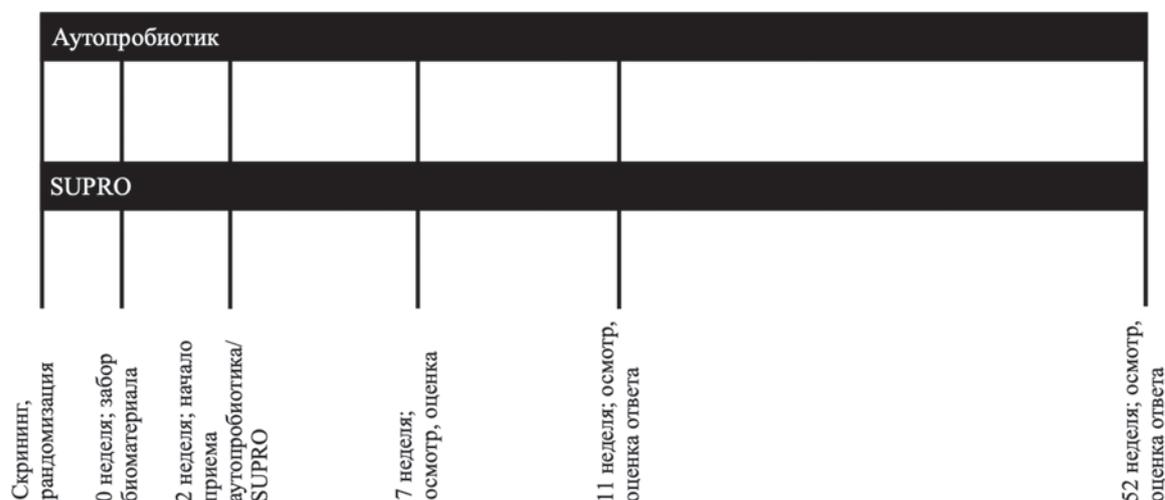
*Enterococcus* spp., *Escherichia coli*, *Escherichia coli enteropathogenic*, *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Proteus mirabilis vulgaris*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Candida* spp., *Clostridioides difficile*, *Clostridium perfringens*, *Proteus* spp., *Enterobacter* spp., *Methanobrevibacter* spp., *Fusobacteria* sp., *Akkermansia* sp., *Acinetobacter* spp., *Prevotella* spp., *Ruminococcus* spp., *Roseburia* spp., *Prevotella* spp., *Methanobrevibacter* spp., *Streptococcus* spp., *Blautia* spp. и др.

**Статистические методы**

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы SPSS29.0 (IBM, США). Количественные показатели представлены в виде медианы с интерквартильным интервалом (боксплоты включают медиану, 25-й; 75-й перцентили).

Для сравнения количественных показателей применялся критерий Вилкоксона для независимых выборок. Различия считали значимыми при  $p < 0,05$ .

Статистическую обработку данных о концентрации микроорганизмов в кале выполняли после предварительной логарифмической трансформации исходных величин с помощью программы Statistica for Windows, v. 10 (StatSoft, США) с использованием критерия Вилкоксона. Различие между группами считали статистически достоверным при  $p < 0,05$ . Графики и диаграммы построены в программе Excel 2016. Для каждой группы вычисляли дескриптивные характеристики: частота встречаемости признака (для дискретных признаков), среднее значение показателя (M), минимум, максимум, медиана и квартили для признаков с непрерывным распределением.



**Рис. 1. Дизайн исследования**

Поиск корреляций между исследуемыми параметрами осуществляли с помощью теста Спирмена с использованием программного пакета Statistica 10.0 (StatSoft, Талса, Оклахома, США). Различия при  $p < 0,05$  считались достоверными.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Клинические и лабораторные данные

Пациенты случайным образом были разделены на две группы: А — принимающие аутопробиотик,

и S — получающие соевый продукт Supro. Результаты основных исследований больных представлены в таблице 1.

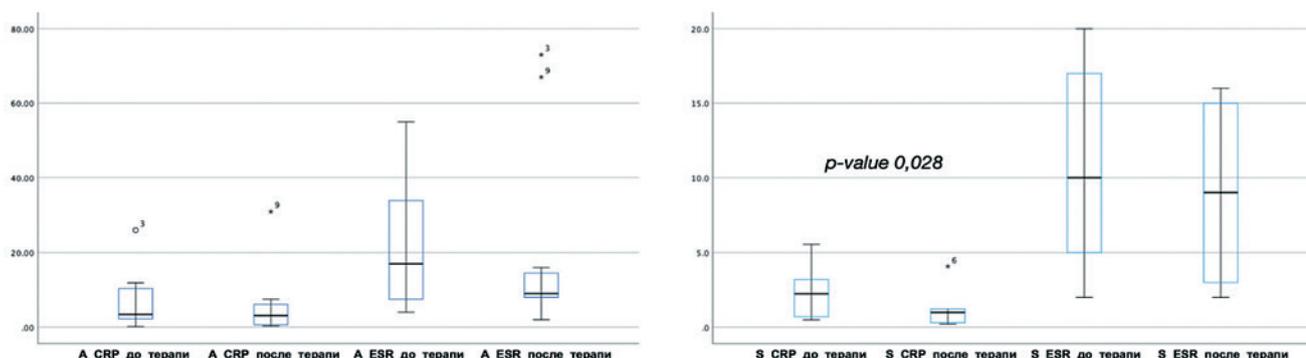
Как видно из представленных в таблице данных, существенных отклонений от нормальных значений СОЭ и СРБ выявить не удалось. Обращало на себя внимание только снижение СРБ в сыворотке крови пациентов из группы S (рис. 2).

Не было выявлено разницы в уровне маркеров воспалительной активности в группе аутопробио-

**Таблица 1. Результаты клинико-лабораторных исследований больных до и после терапии**

Показатель	Аутопробиотик			Supro		
	До терапии	После терапии	p-value	До терапии	После терапии	p-value
СРБ	3,41 [0,16; 26,04]	3,11 [0,31; 31,02]	0,477	2,24 [0,5; 5,6]	0,98 [0,2; 4,08]	0,028*
СОЭ	17 [4; 55]	9 [2; 73]	0,959	10 [2; 20]	9 [2; 16]	0,059
BASDAI	4,8 [1,2; 6,6]	3,8 [0,6; 5,7]	0,004*	4,6 [1,8; 8,3]	2,1 [0,5; 7,9]	0,028*
ASDAS	3,97 [2,08; 5,41]	2,6 [1,4; 5,28]	0,021*	3,02 [2,55; 5,35]	2,03 [1,42; 5,0]	0,028*
ЧБС	1 [0; 3]	1 [0; 2]	0,038*	1 [0; 3]	0 [0; 1]	0,157
ЧПС	0 [0; 2]	0 [0; 2]	1,000	0 [0; 1]	0 [0; 0]	0,317
MASES	1 [0; 9]	0 [0; 8]	0,024*	0 [0; 13]	0 [0; 11]	0,180
SPARCC	0 [0; 12]	0 [0; 11]	0,042*	0 [0; 16]	0 [0; 15]	0,180
LEI	0 [0; 6]	0 [0; 4]	0,059	0 [0; 4]	0 [0; 4]	0,317

Примечание: \* - статистически значимые различия в сравнении с исходной точкой.



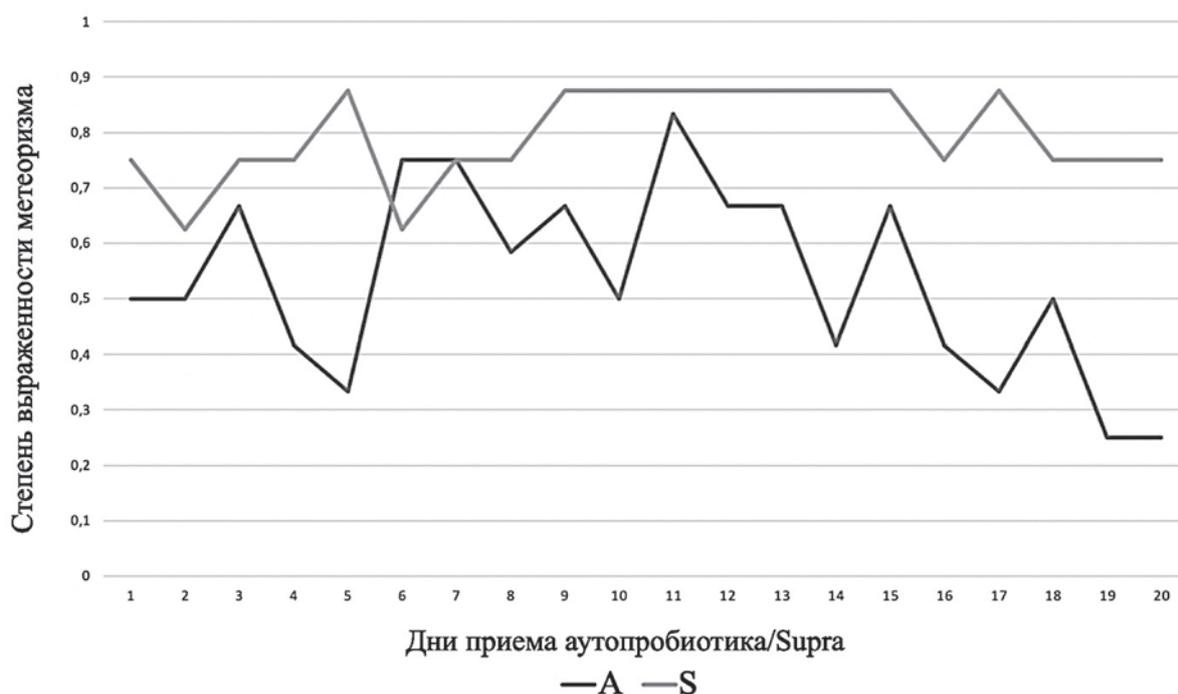
**Рис. 2. Динамика лабораторных показателей маркеров острой фазы активности иммунитета**

тика (медиана СРБ до и после терапии 3,41 [0,16; 26,04] и 3,11 [0,31; 31,02] соответственно ( $p = 0,477$ ); медиана СОЭ до и после терапии 17 [4; 55] и 9 [2; 73] соответственно (0,959). Однако достоверное снижение концентрации СРБ было достигнуто в группе контроля (медиана СРБ до и после терапии 2,24 [0,5; 5,6] и 0,98 [0,2; 4,08] соответственно ( $p = 0,028$ )) (рис. 2).

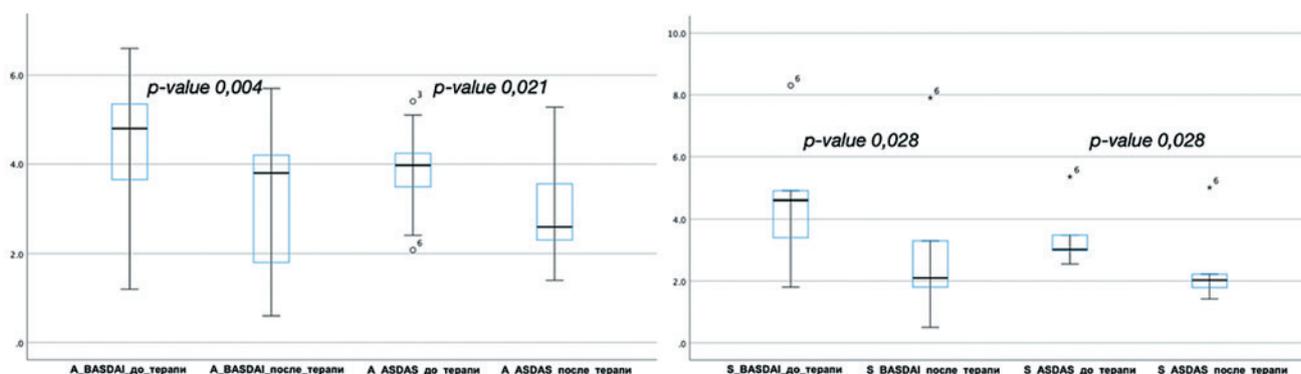
До описания влияния терапии на основные проявления СпА следует подчеркнуть, что в группе

А метеоризм был выражен в меньшей степени, чем в группе S (рис. 3).

На фоне проводимой терапии отмечается статистически значимое снижение активности акс-СпА как в группе аутопробиотика, так и в группе Supro (рис. 4); медиана индекса BASDAI до и после терапии в группе аутопробиотика составила 4,8 [1,2; 6,6] и 3,8 [0,6; 5,7] соответственно ( $p = 0,004$ ), а группе контроля — 4,6 [1,8; 8,3] и 2,1 [0,5; 7,9] соответственно ( $p = 0,028$ ).



**Рис. 3. Динамика изменений выраженности метеоризма у больных спондилоартритом в период терапии**



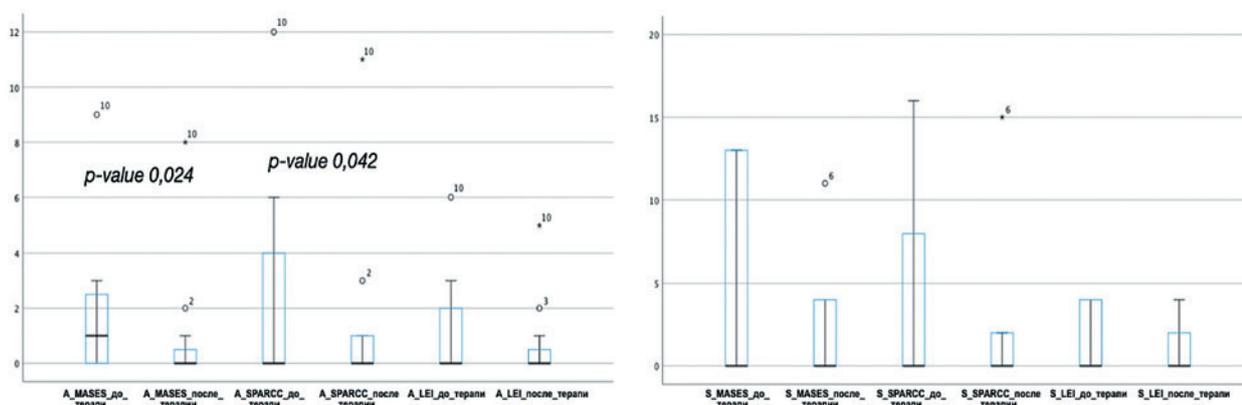
**Рис. 4. Динамика изменений клинической активности спондилоартрита по данным композитных индексов BASDAI и ASDAS в группах терапии аутопробиотиком и Supro**

Схожие изменения обнаружены и при расчете медианы индекса ASDAS: 3,97 [2,08; 5,41] до терапии и 2,6 [1,4; 5,28] после терапии в группе пациентов, принимающих аутопробиотик ( $p = 0,021$ ), а также 3,02 [2,55; 5,35] до терапии и 2,03 [1,42; 5,0] после терапии в группе контроля ( $p = 0,028$ ). При исследовании индексов энтезитов и определении ЧБС и ЧПС, отмечено статистически значимое снижение ЧБС (медиана ЧБС до и после терапии 1 [0; 3] и 1 [0; 2] соответственно ( $p = 0,038$ )) и индексов энтезитов (медиана индекса MASES до и после терапии 1 [0; 9] и 0 [0; 8] соответственно ( $p = 0,024$ ); медиана индекса SPARCC до и после терапии 0 [0;

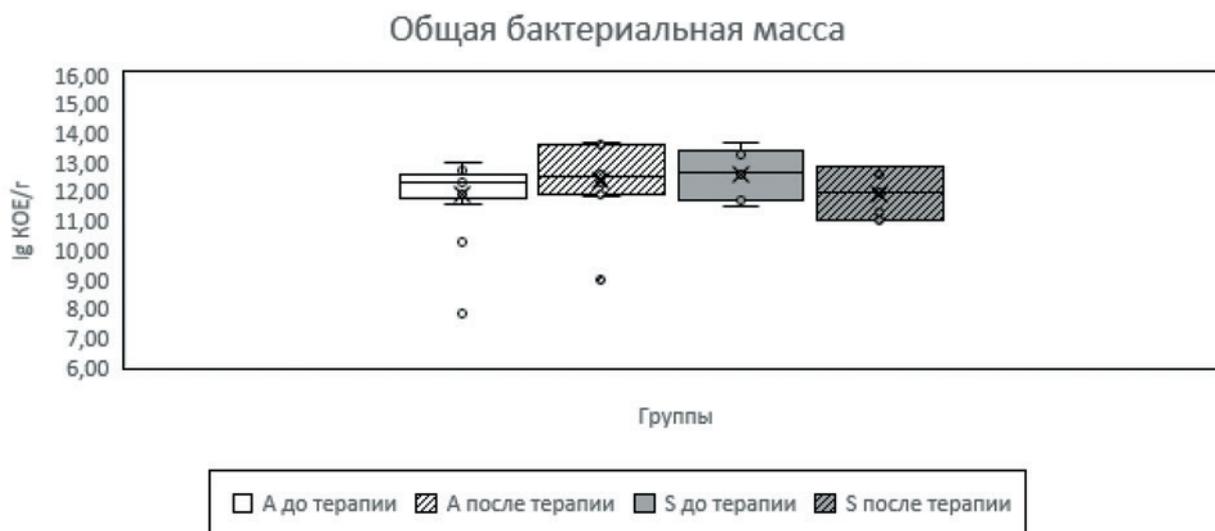
12] и 0 [0; 11] соответственно ( $p = 0,042$ )) в группе аутопробиотика. В свою очередь, данных изменений не было выявлено в группе контроля (рис. 5).

### Исследование микробиоты кишечника

Исследование кишечной микробиоты при помощи ПЦР-РВ позволило охарактеризовать количественное содержание 32 маркерных бактерий, содержание которых, по данным литературы, существенно меняется при дисбиотических состояниях, обусловленных различными эндогенными и экзогенными причинами. Все анализы проводили, сопоставляя полученные данные с нормальными пока-



**Рис. 5. Динамика изменений индексов энтезитов MASES, SPARCC, LEI в группах терапии аутопробиотиком и Supro**

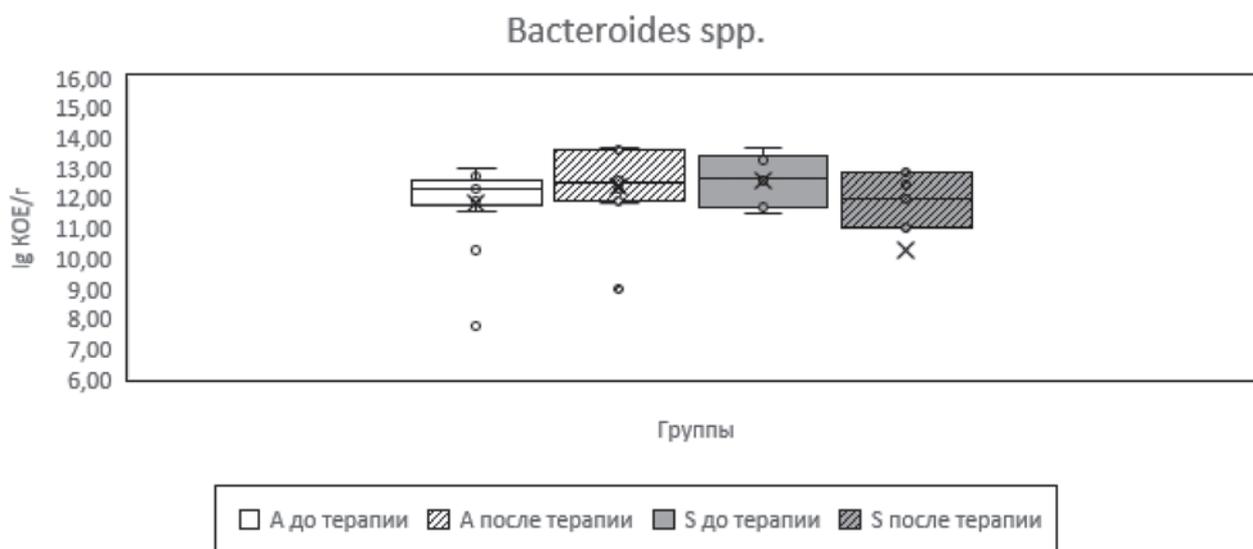


**Рис. 6. Общая бактериальная масса до и после терапии больных спондилоартритом**  
Примечание: результаты представлены в виде боксплота. Медиана — на боксплоте; х — среднее значение. Серым цветом выделены границы нормы для общей бактериальной массы в кишечной микробиоте для здоровых людей — не более 12 lg КОЕ/г.

зателями, характерными для здоровых людей. Эти данные были предоставлены фирмой-изготовителем тест-системы (ООО «АльфаЛаб»).

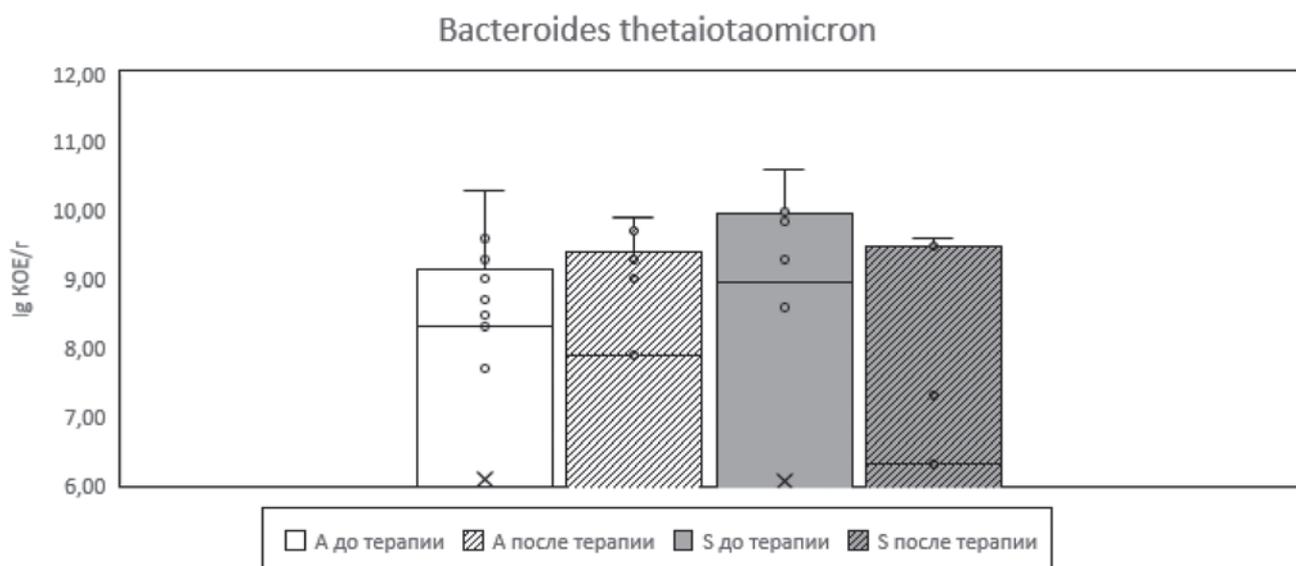
Все исследуемые группы по медианной оценке общей бактериальной массы (рис. 6) соответствова-

ли диапазону, установленному для здоровых людей (не более 12 lg КОЕ/г). В то же время выявлено статистически достоверное ( $p = 0,027$ ) снижение общей бактериальной массы в группе S после терапии относительно группы S до терапии.



**Рис. 7. Содержание *Bacteroides* spp. (*B. fragilis* группа) до и после терапии больных спондилоартритом**

Примечание: результаты представлены в виде боксплота. Медиана — на боксплоте; x — среднее значение. Серым цветом выделены границы нормы для *Bacteroides* spp. в кишечной микробиоте для здоровых людей — 9–12 lg КОЕ/г.



**Рис. 8. Содержание *Bacteroides thetaiotaomicron* до и после терапии больных спондилоартритом**

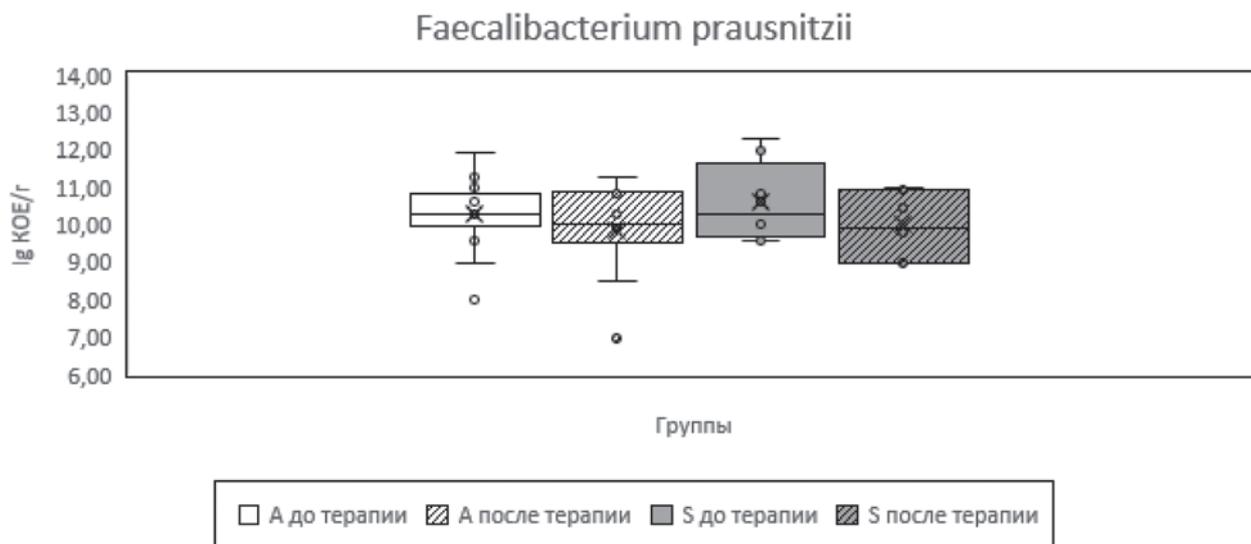
Примечание: результаты представлены в виде боксплота. Медиана — на боксплоте; x — среднее значение.

Количественное содержание *Bacteroides spp.* (*B. fragilis* группы) во всех исследуемых группах, кроме группы S, после терапии несколько превышали верхнюю границу нормы для здоровых людей (12 lg КОЕ/г). Отмечено снижение рассматриваемого показателя после терапии без использования аутопробиотиков ( $p = 0,027$ ) (рис. 7).

В группе S количественное содержание *Bacteroides thetaiotaomicron* снижалось ( $p = 0,043$ ). (рис. 8).

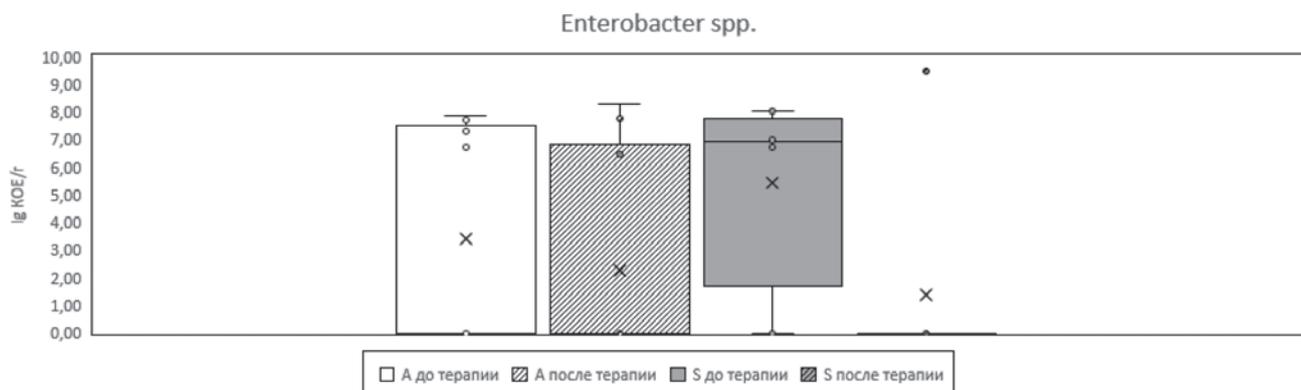
Содержание *Faecalibacterium prausnitzii* во всех группах входило в диапазон нормы, установленной для здоровых людей (рис. 9). В группе S значения этого показателя снижались ( $p = 0,017$ ).

В группе S до терапии содержание *Enterobacter spp.* превышало верхнюю границу нормы. Остальные группы по этому показателю входили в диапазон нормы (рис. 10). После терапии НПВС без использования аутопробиотика частота встречае-



**Рис. 9. Содержание *Faecalibacterium prausnitzii* до и после терапии больных спондилоартритом**

Примечание: результаты представлены в виде боксплота. Медиана — на боксплоте; x — среднее значение. Серым цветом выделены границы нормы *F. prausnitzii* в кишечной микробиоте для здоровых людей — 8–11 КОЕ/г.



**Рис. 10. Содержание *Enterobacter spp.* до и после терапии больных спондилоартритом**

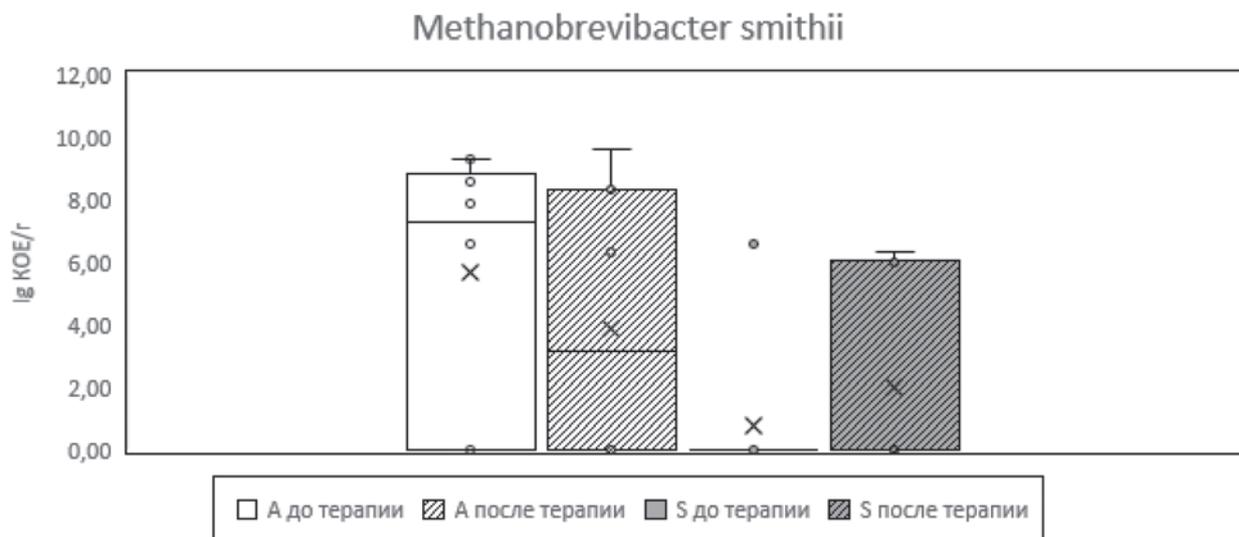
Примечание: результаты представлены в виде боксплота. Медиана — на боксплоте; x — среднее значение. Серым цветом выделены границы нормы для *Enterobacter spp.* в кишечной микробиоте здоровых людей — не более 7 lg КОЕ/г.

мости энтеробактера достоверно снижалась (тест Фишера,  $p = 0,04056$ ).

Во всех группах содержание *Methanobrevibacter smithii* не превышало норму (рис. 11). После терапии НПВС без использования аутопробиотика по-

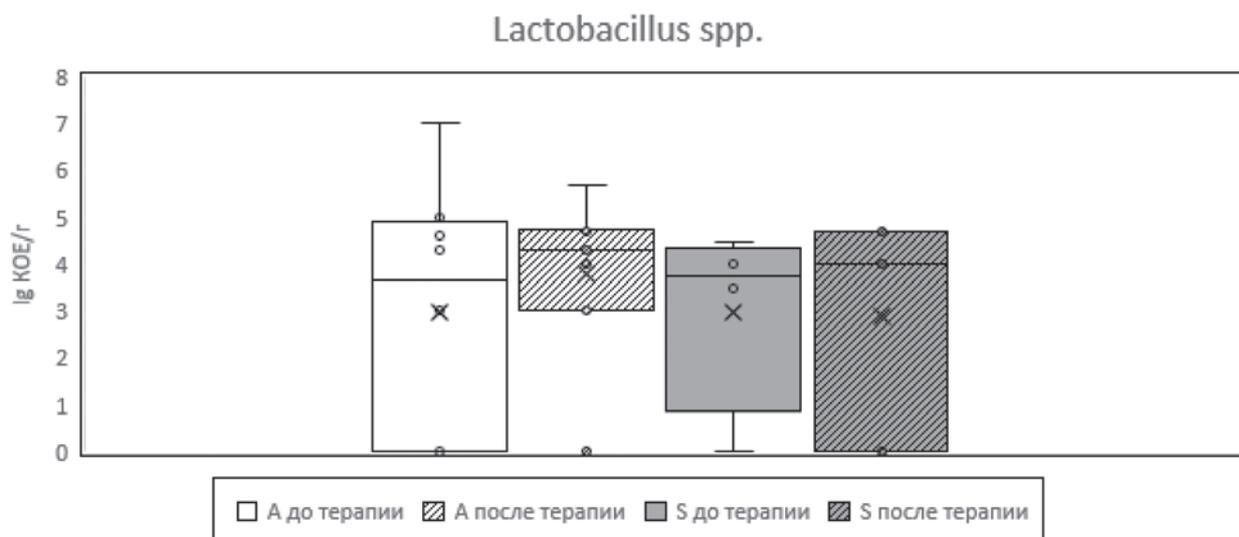
пуляция этих бактерий достоверно увеличилась, и ее значения у ряда пациентов превысили уровень, характерный для здоровых людей.

Содержание лактобацилл в обеих группах было несколько снижено, однако только после терапии



**Рис. 11. Содержание *Methanobrevibacter smithii* до и после терапии больных спондилоартритом**

Примечание: результаты представлены в виде боксплота. Медиана — на боксплоте; x — среднее значение. Серым цветом выделены границы нормы для *Methanobrevibacter smithii* в кишечной микробиоте здоровых людей — не более 9 lg КОЕ/г.



**Рис. 12. Содержание *Lactobacillus* spp. до и после терапии больных спондилоартритом**

Примечание: результаты представлены в виде боксплота. Медиана — на боксплоте; x — среднее значение. Серым цветом выделены границы нормы в кишечной микробиоте для здоровых людей.

аутопробиотиком выявлена тенденция к увеличению популяции этих бактерий до значений, характерных для здоровых людей (рис. 12).

Обобщение результатов исследования кишечной микробиоты больных из различных групп до и после терапии представлено в таблице 2.

**Корреляционный анализ**

Корреляционный анализ проводился путем сопоставления всех результатов количественного содержания отдельных таксонов бактерий и клинических и лабораторных данных, из созданной нами

общей базы результатов (рис. 13). Сильная обратная корреляционная связь была установлена для лактобацилл и IL-10 ( $r = 0,6$ ) и прямая слабая корреляционная связь между количественным содержанием этих бактерий и IL-6 ( $r = 0,4$ ).

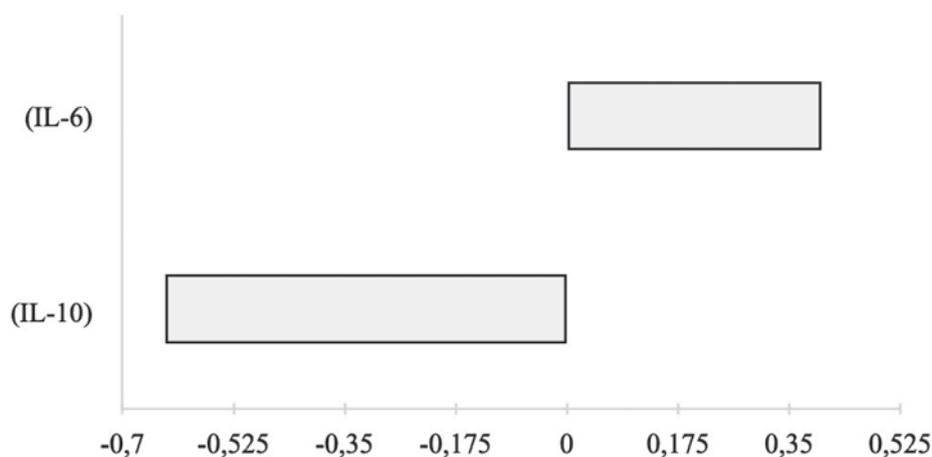
**ОБСУЖДЕНИЕ**

Ранее персонафицированная аутопробиотическая терапия при лечении спондилоартритов не использовалась. Однако аутопробиотик находил свое применение в лечении некоторых соматических патологий.

**Таблица 2. Обобщение результатов исследования микробиоты**

Таксоны	A 1-N	A 2-N	S 1-N	S 2-N	A1-A2	S1-S2
<i>Lactobacillus spp.</i>	<	-	<	<	↑*	-
<i>Bacteroides spp.</i> ( <i>B. fragilis</i> группа)	-	-	>	-	-	↓
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>	-	-	-	-	-	↓
<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	-	-	-	-	-	↓
<i>Methanobrevibacter smithii</i>	-	-	-	-	-	↑
<i>Enterobacter spp.</i>	>	>	>	-	>	↓

Примечание: A1 и S1 — до терапии, A2 и S2 — группы A и S после терапии, - — норма. \* — тенденции. ↓ — снижение представительства после терапии, ↑ — увеличение представительства после терапии. < — меньшее содержание по отношению к норме, > — большее содержание по отношению к норме.



**Рис. 13. Результаты корреляционного анализа между количественным содержанием *Lactobacillus spp.* и уровнем цитокинов в сыворотке крови всех больных спондилоартритом**

Например, при болезни Паркинсона данная терапия приводила к уменьшению выраженности немоторных симптомов и устраняла констипацию [21].

За последние несколько десятилетий была выявлена взаимосвязь между дисбиозом кишечника и аксиальным спондилоартритом. Известно, что около 70 % пациентов с р-аксСпА подвержены бессимптомному воспалению в кишечнике, при этом у 5–10 % из них наблюдается тяжелая форма в виде симптоматического воспалительного заболевания кишечника (ВЗК). Одним из первых клинических подтверждений взаимосвязи состояния микробиоты с воспалением кишечника и поражением суставов явились клинические наблюдения, показывающие развитие периферического артрита у генетически предрасположенных лиц на фоне перенесенной бактериальной инфекции, вызванной такими штаммами, как *Salmonella typhimurium*, *Yersinia enterocolitica*, *Shigella* и *Campylobacter jejuni*. С развитием метода секвенирования был проведен ряд исследований по изучению отклонения в разнообразии микробиоты кишечника у больных р-аксСпА, псориатическим артритом, псориазом и ВЗК с внекишечными проявлениями [5]. Обнаружено, что кишечная микробиота у пациентов с р-аксСпА значительно отличалась в плане расширения представительства бактерий пяти семейств: *Lachnospiraceae*, *Ruminococcaceae*, *Rikenellaceae*, *Porphyromonadaceae* и *Bacteroidaceae*, и уменьшения популяции *Veilonellaceae* и *Prevotellaceae* в сравнении со здоровыми людьми. Однако доказательств роли конкретных бактерий в патогенезе р-аксСпА в настоящий момент не получено.

Точный механизм развития нарушения микробного представительства микробиоты кишечника у пациентов со СпА до настоящего момента остается не известным. Однако имеются предположения о роли генетических и иммунных факторов, приводящих к развитию нарушений барьерной функции эпителия и повышенной проницаемости кишечника, что потенциально может обеспечивать повышенную презентацию бактериальных антигенов клеткам иммунной системы и возникновение ВЗК.

Одним из центральных мест в патогенезе СпА в последнее время является система TLR (Toll-like receptor). В ряде научных публикаций было выяснено, что у пациентов, страдающих СпА с субклиническим воспалением стенки кишечника, в несколько раз увеличивается содержание дендритных клеток, экспрессирующих TLR-2 и TLR-4 [22]. Также было показано, что у больных р-аксСпА возникает дисбаланс в выработке дефенсинов. Отмечено, что при остром субклиническом воспалении кишечника у больных с р-аксСпА наблюдается недостаточность

выработки дефенсинов, а при хроническом — гиперсекреция данных антимикробных пептидов. Предполагается, что дефекты функции рецепторов врожденной иммунной системы приводят к развитию изменений микробиоценоза кишечника у пациентов с рассматриваемой патологией. Также выяснено, что некоторые фагоцитированные бактерии не погибают внутри макрофагов и приводят к развитию дисбиоза кишечника с формированием постоянного локального воспаления его слизистой, опосредованно вызывая избыточную активацию Th17-клеток с дисбалансом Treg-клеток, приводящих к дальнейшему развитию цитокинового «шторма» и формированию системного хронического воспаления и манифестации симптоматики со стороны опорно-двигательного аппарата [23].

В контексте данной работы стоит обратить внимание на влияние лекарственных средств на кишечную микробиоту при терапии СпА. Некоторые авторы описывают усугубление дисбаланса микробиоты на фоне проведения иммуносупрессивной терапии. Убедительно доказано влияние НПВС на микробное представительство кишечника. НПВС сами по себе могут непосредственно влиять на состав и функцию кишечной микробиоты или косвенно изменять физиологические свойства или функции организма хозяина, что, в свою очередь, может привести к дисбактериозу [20].

Применение НПВП может повлиять на состав микробиоты кишечника и метаболическую активность путем прямого воздействия на микробиоту (например, путем ингибирования/облегчения роста микроорганизмов, индуцирования гибели микробных клеток и/или влияния на метаболизм микроорганизмов) или путем косвенного воздействия через взаимодействие с хозяином (например, за счет изменения метаболизма, среды кишечника, целостности слизистой оболочки и проницаемости). Показано, например, что индометацин вызывает увеличение представительства филой *Firmicutes* и уменьшение *Bacteroides* spp. в кишечнике мышей [24]. Введение напроксена крысам приводило к росту популяции *Lachnospiraceae* и увеличению представительства *Bacteroides* spp. [25]. Диклофенак у крыс стимулировал рост филой *Proteobacteria* и *Bacteroidetes*, снижая представительство филой *Firmicutes* [26]. Целекоксиб у мышей способствовал снижению популяции бифидобактерий и лактобацилл, увеличивая содержание представителей семейства *Coriobacteriaceae* [27]. Индометацин у людей увеличивает представительство филой *Bacteroidetes* и *Firmicutes*, уменьшая процентное содержание *Proteobacteria* [28]. Исследования микробиоты кишечника на экспериментальных моделях и при терапии больных с использованием

НПВС еще недостаточны, и их трактовки и результаты противоречивы. В то же время они объясняют выявленные в настоящем исследовании изменения микробиоты при использовании НПВС в терапии СпА ввиду отсутствия действия аутопробиотиков.

В данной работе несколько неожиданно не было выявлено существенных различий в составе микробиоты кишечника при СпА. Исключением являлось увеличение содержания энтеробактера и снижение количества лактобацилл.

Наиболее значимым при исследовании микробиоты больных до и после терапии было восстановление популяции лактобацилл после использования аутопробиотиков, которое коррелировало с содержанием регуляторного и противовоспалительного цитокина IL-10, в сыворотке крови больных СпА. Наличие аутоиммунных сдвигов при указанной патологии и выявленная корреляционная связь лактобацилл с уровнем IL-10, стимулирующего пролиферацию Treg-лимфоцитов, могут быть рассмотрены как благоприятный патогенетический эффект, описанный ранее для пробиотических лактобацилл [29].

Уменьшение содержания бактериоидов и фекалий бактерий пока еще трудно объяснимо, однако, судя по всему, спровоцировано использованием НПВС и имеет компенсаторный характер. Увеличение метанобревибактера, несмотря на то, что его количество не вышло за пределы нормы, могло быть объяснением более выраженного метеоризма без введения аутопробиотиков. *Methanobrevibacter* spp. являются строго анаэробными археями, которые производят метан по большей части за счет восстановления углекислого газа с помощью водорода и ответственны за повышенное газообразование в кишечнике [30].

Снижение активности основного заболевания в обеих группах, вероятно, является следствием развития феномена регресса к среднему на фоне длительного периода терапии НПВС, но также может свидетельствовать и о волнообразности течения СпА, малой выборке и о неравномерности распределения групп. Отсутствие значимого снижения концентрации маркеров воспалительной активности (СРБ, СОЭ) связано с преобладающим большинством пациентов в исследуемых группах с изначально «нормальным» уровнем данных показателей. В свою очередь, в группе пациентов, принимающих аутопробиотик, было отмечено достоверное снижение числа болезненных суставов и уменьшение показателей индексов энтезитов MASES и SPARCC, чего не было выявлено в группе сравнения. Также отмечено более выраженное снижение диспепсических явлений в группе А, что, по-видимому, связано не только с более низким содержанием

в составе микробиома *Methanobrevibacter smithii*, но и с другими механизмами влияния аутопробиотика на желудочно-кишечный тракт, в частности, неконтролируемыми в данном исследовании метаболическими процессами, которые могут быть в дальнейшем выявлены при исследовании метаболизма и активности пищеварительных ферментов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Доказана клиническая эффективность использования аутопробиотиков в составе комплексной терапии СпА. Прием аутопробиотика позволял компенсировать изменения в составе микробиоты, вызванные НПВС, приводил к снижению выраженности болевого синдрома и диспепсических явлений.

Дальнейшее изучение микробиома кишечника и механизмов иммунных нарушений толерантности к аутологичной синантропной микробиоте у генетически предрасположенных к развитию СпА лиц позволит не только ответить на многие дискуссионные вопросы, связанные со СпА, но и найти новые возможности для персонализированного подхода к лечению больных как акс-СпА, так и пер-СпА, а также улучшить методы ранней диагностики и профилактики этой группы тяжелых и социально значимых заболеваний.

## Конфликт интересов/ Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors stated no conflict of interest.

## Финансирование / Funding

Работа выполнена при поддержке Минобрнауки России, соглашение №075-15-2022-302 (20.04.2022). / The work was carried out with the support of the Ministry of Education and Science of Russia, Agreement No. 075-15-2022-302 (04/20/2022).

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Sieper J, Poddubnyy D. Axial spondyloarthritis. *The Lancet*. 2017; 390(10089):73–84.
2. Mauro D, Simone D, Bucci L. Novel immune cell phenotypes in spondyloarthritis pathogenesis. *Semin Immunopathol*. 2021; 43:265–277.
3. So J, Tam L.-S. Gut Microbiome and Its Interaction with Immune System in Spondyloarthritis. *Microorganisms*. 2020; 8:1727–1741.
4. Aroldo R, Angelo F, Giuliana G. Gut inflammation in spondyloarthritis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2017; 31(6):863–876.

5. Galushko EA, Gordeev AV. Gut microbiome and spondyloarthritis. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2019; 2:162. In Russian [Галушко Е.А., Гордеев А.В. Микробиом кишечника и спондилоартриты. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019; 2:162.]
6. Breban M, Tap J, Leboime A, et al. Faecal microbiota study reveals specific dysbiosis in spondyloarthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2017; 76(9):1614–1622.
7. Tito R, Cypers H, Joossens M. Brief report: dialister as a microbial marker of disease activity in spondyloarthritis. *Arthritis & rheumatology*. 2017; 69(1):114–121.
8. Stoll M. Gut microbes, immunity, and spondyloarthritis. *Clinical Immunology*. 2015; 159(2):134–142.
9. Belkaid Y, Hand T. Role of the microbiota in immunity and inflammation. *Cell*. 2014; 157:121–141.
10. Cho J, Gregersen P. Genomics and the multifactorial nature of human autoimmune disease. *The New England Journal of Medicine*. 2011; 365:1612–1623.
11. Zawistowska-Rojek A, Tyski S. How to Improve Health with Biological Agents - Narrative Review. *Nutrients*. 2022; 14:1700.
12. Kedia S, Virmani S. Faecal microbiota transplantation with anti-inflammatory diet (FMT-AID) followed by anti-inflammatory diet alone is effective in inducing and maintaining remission over 1 year in mild to moderate ulcerative colitis: a randomised controlled trial. *Gut*. 2022; 71:2401–2413.
13. Imdad A, Nicholson M, Tanner-Smith E, et al. Faecal transplantation for treatment of inflammatory bowel disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018; 11(11):CD012774.
14. Olivieri I, Cantini F, Castiglione F. Italian Expert Panel on the management of patients with coexisting spondyloarthritis and inflammatory bowel disease. *Autoimmunity Reviews*. 2014; 13(8):822–830.
15. Kraghnaes M, Kjeldsen J, Horn H. Safety and efficacy of faecal microbiota transplantation for active peripheral psoriatic arthritis: an exploratory randomised placebo-controlled trial. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2021; 80:1158–1167.
16. Simanenkov VI, Suvorov AN, Solovieva OI, et al. A method for obtaining a personalized autoprobiotic product and a method for treating irritable bowel syndrome using this product. Patent for invention # 2546253, 04.25.2013. In Russian [Симаненков В.И., Суворов А.Н., Соловьева О.И. и др. Способ получения персонализированного аутопробиотического продукта и способ лечения синдрома раздраженной кишки с использованием этого продукта. Патент на изобретение № 2546253 от 25.04.2013 г.]
17. Suvorov AN, Simanenkov VI, Sundukova ZR, Ermolenko EI, Tsapieva AN, Donets VN, Solovieva OI. Patent for invention # 2460778, 12.30.2010. In Russian [Суворов А.Н., Симаненков В.И., Сундукова З.Р., Ермоленко Е.И., Цапиева А.Н., Донец В.Н., Соловьева О.И. Патент на изобретение № 2460778 от 30.12.2010 г.]
18. Suvorov A, Karaseva A, Kotyleva M, et al. Autoprobiotics as an Approach for Restoration of Personalised Microbiota. *Frontiers in microbiology*. 2018; 12(9):1869.
19. Solovyova O, Simanenkov V, Suvorov A, et al. The use of probiotics and autoprobiotics in the treatment of irritable bowel syndrome. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2017; 7(143):115–120.
20. Maseda D, Ricciotti E. NSAID-Gut Microbiota Interactions. *Frontiers in Pharmacology*. 2020; 11:1153.
21. Ermolenko EI, Milyukhina IV, Tsapieva AN, Alekhina GG, Istomin AS, Gracheva EV, Kotyleva MP, Suvorov AN. Method for reducing the severity of non-motor symptoms in patients suffering from Parkinson's disease. Patent # 2734718, 10.22.2020. In Russian [Ермоленко Е.И., Милыхина И.В., Цапиева А.Н., Алехина Г.Г., Истомина А.С., Грачева Е.В., Котылева М.П., Суворов А.Н. Способ уменьшения выраженности немоторных симптомов у пациентов, страдающих болезнью Паркинсона. Патент РФ. № 2734718 от 22.10.2020 г.]
22. Schaeffer T, Truchetet ME, Richez C. Gut metagenome and spondyloarthritis. *Joint Bone Spine*. 2013; 80(4):349–52.
23. Erdes ShF, Volnukhin EV, Galushko EA. Treatment of patients with ankylosing spondylitis in the real practice of a rheumatologist in Russia. *Scientific and practical rheumatology*. 2013; 51(1):15–20. In Russian [Эрдес Ш.Ф., Волнухин Е.В., Галушко Е.А. Лечение больных анкилозирующим спондилитом в реальной практике врача-ревматолога в России. *Научно-практическая ревматология*. 2013; 51(1):15–20.]
24. Xiao X, Nakatsu G, Jin Y, et al. Gut Microbiota Mediates Protection Against Enteropathy Induced by Indomethacin. *Scientific Reports*. 2017; 7:40317.
25. Syer SD, Blackler RW, Martin R, et al. NSAID enteropathy and bacteria: a complicated relationship. *Journal of Gastroenterology*. 2015; 50(4):387–393.
26. Colucci R, Pellegrini C, Fornai M, et al. Pathophysiology of NSAID-Associated Intestinal Lesions in the Rat: Luminal Bacteria and Mucosal Inflammation as Targets for Prevention. *Frontiers in Pharmacology*. 2018; 9:1340:1340.
27. Montrose DC, Zhou XK, McNally EM, et al. Celecoxib Alters the Intestinal Microbiota and Metabolome in Association with Reducing Polyp Burden. *Cancer prevention research (Philadelphia, Pa.)*. 2016; 9:721–731.
28. Edogawa S, Peters SA, Jenkins GD, et al. Sex differences in NSAID-induced perturbation of human intestinal barrier function and microbiota. *FASEB Journal*. 2018; 32(12): 6615–6625.

29. Kim JE, Sharma A, Sharma G, et al. *Lactobacillus pentosus* Modulates Immune Response by Inducing IL-10 Producing Tr1 Cells. *Immune Network*. 2019; 19(6):e39.

30. Seo M, Heo J, Yoon J, et al. *Methanobrevibacter* attenuation via probiotic intervention reduces flatulence in adult human: A non-randomised paired-design clinical trial of efficacy. *PLoS One*. 2017; 12(9):e0184547.

#### Информация об авторах:

Артемьев Илья Андреевич, младший научный сотрудник НИЛ ревматологии и иммунопатологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России; младший научный сотрудник НИЛ персонализированной микробной терапии отдела микробной терапии НОЦ «Молекулярные основы взаимодействия микроорганизмов и человека» НЦМУ «Центр персонализированной медицины», ФГБНУ «ИЭМ»;

Ермоленко Елена Игоревна, д.м.н., заведующий НИЛ персонализированной микробной терапии НИО микробной терапии НОЦ «Молекулярные основы взаимодействия микроорганизмов и человека» НЦМУ «Центр персонализированной медицины», ФГБНУ «ИЭМ»;

Котылева Марина Петровна, научный сотрудник НИЛ персонализированной микробной терапии отдела микробной терапии НОЦ «Молекулярные основы взаимодействия микроорганизмов и человека» НЦМУ «Центр персонализированной медицины», ФГБНУ «ИЭМ»;

Гладышева Надежда Павловна, младший научный сотрудник НИЛ персонализированной микробной терапии отдела микробной терапии НОЦ «Молекулярные основы взаимодействия микроорганизмов и человека» НЦМУ «Центр персонализированной медицины», ФГБНУ «ИЭМ»;

Цапиева Анна Николаевна, к.б.н., научный сотрудник НИЛ персонализированной микробной терапии отдела микробной терапии НОЦ «Молекулярные основы взаимодействия микроорганизмов и человека» НЦМУ «Центр персонализированной медицины», ФГБНУ «ИЭМ»;

Гайдукова Инна Зурабиевна, д.м.н., профессор кафедры терапии и ревматологии им. Э. Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова»;

Чудинов Антон Леонидович, к.м.н., заведующий 6-м ревматологическим отделением СПб ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница № 25»;

Суворов Александр Николаевич, д.м.н., член-корреспондент РАН, заведующий НИО микробной терапии НОЦ «Молекулярные основы взаимодействия микроорганизмов и человека» НЦМУ «Центр персонализированной медицины», ФГБНУ «ИЭМ»;

Маслянский Алексей Леонидович, д.м.н., заведующий НИЛ ревматологии и иммунопатологии ФГБУ

«НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России; ведущий научный сотрудник НИЛ персонализированной микробной терапии отдела микробной терапии НОЦ «Молекулярные основы взаимодействия микроорганизмов и человека» НЦМУ «Центр персонализированной медицины», ФГБНУ «ИЭМ».

#### Author information:

Artemev Iliya A., junior researcher of the Rheumatology and Immunopathology research laboratory of the Almazov National Medical Research Centre; junior researcher of the personalized microbial therapy research laboratory of the microbial therapy department Scientific and educational center "Molecular bases of interaction of microorganisms and human" of World-Class Research Centre for Personalized Medicine of Institute of Experimental Medicine;

Ermolenko Elena I., doctor of medical science, Head of the personalized microbial therapy research laboratory of the microbial therapy department Scientific and educational center "Molecular bases of interaction of microorganisms and human" of World-Class Research Centre for Personalized Medicine of Institute of Experimental Medicine;

Kotyleva Marina P., researcher of the personalized microbial therapy research laboratory of the microbial therapy department Scientific and educational center "Molecular bases of interaction of microorganisms and human" of World-Class Research Centre for Personalized Medicine of Institute of Experimental Medicine;

Gladysheva Nadezhda P., junior researcher of the personalized microbial therapy research laboratory of the microbial therapy department Scientific and educational center "Molecular bases of interaction of microorganisms and human" of World-Class Research Centre for Personalized Medicine of Institute of Experimental Medicine;

Tsapieva Anna N., candidate of biological science, researcher of the personalized microbial therapy research laboratory of the microbial therapy department Scientific and educational center "Molecular bases of interaction of microorganisms and human" of World-Class Research Centre for Personalized Medicine of Institute of Experimental Medicine;

Gaydukova Inna Z., doctor of medical science, professor of the E. E. Eichwald Department of Therapy and Rheumatology of the North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov;

Chudinov Anton L., candidate of medical science, Head of the 6th Rheumatology Department of Saint Petersburg State Budgetary Healthcare Institution "Clinical rheumatological hospital No 25";

Suvorov Alexander N., PhD, MD, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Director of microbial therapy department Scientific and educational

center “Molecular bases of interaction of microorganisms and human” of World-Class Research Centre for Personalized Medicine of Institute of Experimental Medicine;

Maslyansky Alexey L., doctor of medical science, Head of the Rheumatology and Immunopathology research laboratory of the Almazov National Medical Research Centre; leading researcher of the personalized microbial therapy research laboratory of the microbial therapy department Scientific and educational center “Molecular bases of interaction of microorganisms and human” of World-Class Research Centre for Personalized Medicine of Institute of Experimental Medicine.