

# Выявление закономерностей влияния микробиоты на патогенетические механизмы развития системной красной волчанки

Шайхутдинова А.А.<sup>1</sup>, Бурбеца Д.А.<sup>2</sup>, Стрельченко С.И.<sup>3</sup>, Фатхалла К.<sup>1</sup>, Раевский К.П.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург; <sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург; <sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург; <sup>4</sup>ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург

<sup>1</sup>Россия, 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9; <sup>2</sup>Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2; <sup>3</sup>Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8;

<sup>4</sup>Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6

Системная красная волчанка (СКВ) — сложное, многофакторное аутоиммунное заболевание, характеризующееся мультисистемным поражением организма. Хотя патогенез СКВ до конца не изучен, в многочисленных исследованиях показано, что состав микробиоты может влиять на течение заболевания. Микробиота играет ключевую роль в построении иммунной защиты и является неотъемлемой частью иммунного гомеостаза. Дисбактериоз микробиоты кишечника, полости рта и влагалища может оказать значительное влияние на развитие воспалительных и аутоиммунных заболеваний

В обзоре рассматриваются недавние исследования микробиоты, особое внимание уделено изменению состава микроорганизмов кишечника и их влиянию на СКВ. В частности, данные ряда исследований могут свидетельствовать о существовании взаимосвязи СКВ с определенными паттернами дисбиоза.

**Ключевые слова:** системная красная волчанка; микробиота; дисбиоз; влагалище; вагиноз; воспаление.

**Контакты:** Альмира Альмировна; Шайхутдинова; [volkova4201@gmail.com](mailto:volkova4201@gmail.com)

**Для ссылки:** Шайхутдинова АА, Бурбеца ДА, Стрельченко СИ, Фатхалла К, Раевский КП. Выявление закономерностей влияния микробиоты на патогенетические механизмы развития системной красной волчанки. Современная ревматология. 2024;18(3):92–98. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-3-92-98

## Identification of patterns of microbiota influence on the pathogenetic mechanisms of systemic lupus erythematosus development

Shaykhutdinova A.A.<sup>1</sup>, Burbeza D.A.<sup>2</sup>, Strelchenko S.I.<sup>3</sup>, Fathallah K.<sup>1</sup>, Rayevsky K.P.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>St. Petersburg State University, St. Petersburg; <sup>2</sup>St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia, St. Petersburg; <sup>3</sup>Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, St. Petersburg; <sup>4</sup>Military Medical Academe named after S.M. Kirov, Russian Ministry of Defence, St. Petersburg

<sup>1</sup>7–9, Universitetskaya Embankment, St. Petersburg 119034, Russia; <sup>2</sup>2, Litovskaya Street, St. Petersburg 194100, Russia; <sup>3</sup>6–8, L'va Tolstogo Street, St. Petersburg 197022, Russia; <sup>4</sup>6, Academician Lebedev Street, St. Petersburg 194044, Russia

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a complex, multifactorial autoimmune disease characterized by multisystem involvement. Although the pathogenesis of SLE is not fully understood, numerous studies have shown that the composition of the microbiota can influence the course of the disease. The microbiota plays a key role in the development of immune defense and is an integral part of immune homeostasis. Dysbiosis of the intestinal, oral and vaginal microbiota can have a significant impact on the development of inflammatory and autoimmune diseases.

The review addresses recent studies on the microbiota, with a particular focus on changes in the composition of the gut microbiota and their impact on SLE. Data from several studies suggest that there is a link between SLE and certain patterns of dysbiosis.

**Keywords:** systemic lupus erythematosus; microbiota; dysbiosis; vagina; vaginosis; inflammation.

**Contact:** Almira Almirovna Shaykhutdinova; [volkova4201@gmail.com](mailto:volkova4201@gmail.com)

**For reference:** Shaykhutdinova AA, Burbeza DA, Strelchenko SI, Fathallah K, Rayevsky KP. Identification of patterns of microbiota influence on the pathogenetic mechanisms of systemic lupus erythematosus development. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2024;18(3):92–98. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-3-92-98

Системная красная волчанка (СКВ) является многофакторным аутоиммунным заболеванием, для которого характерно поражение кожи, почек, опорно-двигательной, нервной, иммунной систем. На его возникновение влияют различные факторы, в том числе генетические, условия окружающей среды, гормональные изменения, а также нарушение регуляции иммунной системы [1].

Исследование аутоиммунных заболеваний представляется актуальным в связи с их высокой распространенностью. СКВ диагностируется в среднем у 400 тыс. человек в год. У женщин частота СКВ достигает в среднем 8,82 случая на 100 тыс., у мужчин — 1,53 случая на 100 тыс. [2].

Микробиом кишечника — многокомпонентное сообщество, которое состоит из бактерий, археев, вирусов, грибов, простейших и является самой большой комменсальной системой в организме человека [3]. Мы рассмотрим микробиоту в качестве фактора, который с помощью определенных механизмов воздействует на иммунологические процессы, связанные с развитием СКВ.

Доказано, что изменение микробиоты ротовой полости, влагалища и кишечника ассоциируется с возникновением аутоиммунных заболеваний, в частности СКВ [4, 5]. В этой статье сделана попытка найти связи между патогенезом данного заболевания, причинами его возникновения, динамикой развития и микробиотой. Кроме того, будут представлены имеющиеся научные модели и эксперименты, направленные на выявление конкретных изменений в составе популяции микроорганизмов кишечника, влагалища, ротовой полости, в том числе их особенностей в зависимости от этапа лечения. Понимание закономерностей развития СКВ на примере изменений микробиома поможет лучше ориентироваться в прогнозировании аутоиммунных заболеваний в целом, диагностике данного патологического состояния с помощью обнаружения конкретных маркеров, а также его профилактике, лечении и исходах.

#### Изменения микробиоты кишечника

В настоящее время патогенез СКВ изучен недостаточно, однако в перекрестных исследованиях и исследованиях по типу «случай-контроль» было обнаружено, что кишечная микробиота и СКВ взаимосвязаны [6]. Сложно определить, какая микробиота является здоровой, поскольку она постоянно изменяется и адаптируется к образу жизни и воздействию таких факторов, как питание, гормоны и физические нагрузки. В микробиоме кишечника преобладают следующие микроорганизмы: *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Synergistetes*, *Verrucomicrobia* и *Fusobacteria* [7].

Для доказательства связи между микробиотой и аутоиммунными заболеваниями было проведено крупное перекрестное исследование, в котором принимали участие больные СКВ (n=61) и здоровые женщины (контрольная группа) [8]. В образцах кала больных СКВ оказалось повышено содержание секреторного IgA более чем в 2 раза по сравнению с контролем, что подтверждает активацию местной иммунной системы. Кроме того, у пациенток с СКВ был повышен уровень в кале кальпротектина — белка, продуцируемого нейтрофилами, который является биомаркером воспалительного процесса в кишечнике и нарушения его барьерной функции. Также у больных СКВ наблюдалось увеличение уровня CD14-рецепторов и  $\alpha$ -кислых гликопротеинов в сыворотке крови, что было связано с бактери-

альной транслокацией кишечной флоры при воспалительных заболеваниях. Эти результаты свидетельствуют о том, что при СКВ могут быть нарушения целостности кишечного барьера, а это потенциально позволяет комменсалам или их компонентам выходить из просвета кишечника. Однако анатомический участок с нарушением барьерной функции кишечника, отвечающий за транслокацию, непосредственно не изучался и явных признаков энтерита у больных СКВ не выявлено [9].

Если рассматривать, как конкретно изменяется кишечный микробиом при СКВ, то можно обнаружить преобладание или снижение численности определенных групп бактерий, а также изменение их количества в зависимости от лечения или его отсутствия, например низкое соотношение *Firmicutes*/*Bacteroidetes* у лиц с СКВ в сравнении со здоровыми людьми (медиана соотношения — 1,97 и 4,86;  $p < 0,002$ ). Помимо самого соотношения уменьшается разнообразие семейства *Firmicutes*, что было доказано с помощью полимеразной цепной реакции [10].

Кроме того, установлено, что у женщин с СКВ количество *Lactobacillaceae* снижается, а численность *Lachnospiraceae* увеличивается, оба эти микроорганизма относятся к типу *Firmicutes* [6]. Бактерии семейства *Lactobacillaceae* оказывают противовоспалительное действие, увеличивают выработку интерлейкина (ИЛ) 10 и одновременно подавляют образование ИЛ6, что может играть роль в ремоделировании кишечника [11].

В многочисленных экспериментах на животных и в исследованиях больных с СКВ часто наблюдалось увеличение численности таких микроорганизмов, как *Bacteroidetes*, *Firmicutes* и *Tenericutes phylum*, а также бактерий рода *Blautia* и *Bacteroides*. Можно предположить, что они являются биологическими маркерами заболевания [12].

Также было выявлено большое количество *E. gallinarum*. При изучении брыжеечных лимфатических узлов, печени и селезенки мышей с волчаноподобным синдромом с помощью прямого посева и гибридизации печеночной ткани *in situ* было обнаружено высокое содержание анаэробных грамположительных бактерий *E. gallinarum* в биоптатах печени и брыжеечных лимфатических узлах. При этом титры антител к этим бактериям оставались одинаково низкими как у здоровых, так и у пациентов с СКВ, в то же время у больных СКВ с рибосомальными Р-аутоантителами уровень IgG к *E. gallinarum* был выше, чем у здоровых лиц контрольной группы [13]. Более высокое содержание антител к *E. gallinarum* при СКВ непосредственно связано с наличием антител к двуспиральной ДНК (анти-дсДНК) и рибосомальному белку Р, которые активируют путь образования интерферона типа I (ИФН1), что, в свою очередь, является ключевым звеном патогенеза СКВ. Такое пристальное внимание к ИФН1 обусловлено взаимосвязью активности заболевания с уровнем данного биомаркера, которая наблюдалась во многих перекрестных исследованиях. Помимо этого, в настоящее время существует терапевтический подход, направленный на выработку антител к ИФН1, что может существенно помочь в борьбе с аутоиммунными заболеваниями [13, 14].

Примечательно, что была найдена связь антител к *E. gallinarum* с наличием анти-дсДНК и антител к Sm-антигену (анти-Sm). Это позволит рассматривать специфические антитела к данной бактерии как фактор развития аутоиммунного воспалительного процесса [15].

В другом исследовании у мышей с первичным склерозирующим холангитом обнаружены транслокация и повреждение гепатобилиарной системы. У этих мышей *E. gallinarum*, *Klebsiella pneumoniae* и *Proteus mirabilis* также были найдены в культурах брыжеечных лимфатических узлов [16]. Это говорит о том, что транслокация *E. gallinarum* не имеет специфической связи с СКВ и может иметь место и при других аутоиммунных воспалительных заболеваниях, поражающих печень [9].

Еще одна бактерия ассоциировалась с СКВ — *Ruminococcus gnavus*. При этом заболевании количество этих облигатных анаэробов было повышено в 5 раз. Стоит обратить внимание на то, что у лиц с волчаночным нефритом, т. е. с тяжелым течением заболевания, численность данного микроорганизма была увеличена в 8 раз по сравнению с таковой у здоровых лиц (контрольная группа). При исследовании антител к *Ruminococcus gnavus* оказалось, что, в отличие от *E. gallinarum*, у больных СКВ их концентрация была повышена по сравнению с контролем и наблюдалась прямая связь между этой бактерией и волчаночным нефритом. Это позволило выделить антиген липоглюкан клеточной стенки, стимулирующий Toll-подобные рецепторы. Таким образом, было продемонстрировано влияние антигенов *Ruminococcus gnavus* на иммунную систему человека и возникновение аутоиммунного воспалительного процесса [17].

У пациентов с СКВ по сравнению со здоровыми лицами (контрольная группа) наблюдалось увеличение количества бактерий рода *Enterococcus* и *Escherichia/Shigella* и одновременно снижение численности клостридий (порядок *Clostridiales*) на уровне класса, *Ruminococcaceae* и *Faecalibacterium* на уровне рода [18].

Y.F. Chen и соавт. [19] после индукции волчаночноподобных симптомов у мышей наблюдали положительную корреляцию между уровнями протеинурии, креатинина, анти-дсДНК, тяжестью гломерулонефрита и численностью в кишечнике таких бактерий, как *Odoribacter*, *Desulfovibrio*, *Roseburia* и *Candidatus Saccharimonas*.

Не только наличие определенных бактерий, но и изменение их соотношений было характерно для данного заболевания. В ротовой полости при СКВ численность бактерий родов *Prevotella* и *Veillonella* увеличивалась, а количество *Streptococcus* и *Porphyromonas* уменьшалось. Также бактерии *Veillonella* были обнаружены в образцах кала больных СКВ, что подтверждает связь миграции бактерии из ротовой полости в кишечник и СКВ, в то время как у здоровых лиц данная бактерия при посеве кала не выявляется. Отмечалось также снижение количества сгAss-подобных фагов, обычно составляющих нормальную микробиоту, что указывало на ассоциацию между уменьшением их содержания и аутоиммунными заболеваниями, в частности СКВ. Также снижалось количество бактерий рода *Podoviridae* [20].

И еще одно исследование показывает эту закономерность. Так, Y. Li и соавт. [21] обнаружили зависимость между активностью СКВ и увеличением количества бактерий родов *Streptococcus*, *Veillonella* и *Campylobacter*, а также уменьшением числа бактерий рода *Bifidobacterium*. Авторы предположили, что состав микробиоты кишечника может служить биомаркером для прогнозирования активности СКВ [11].

При этом терапия также могла влиять на показатели микробиоты. Исследование образцов кишечной микробиоты до и после лечения СКВ позволило выявить определенные закономерности. Например, до лечения численность бактерий

родов *Clostridium* ATCC BAA-442, *Atopobium rimae*, *Shuttleworthia satelles*, *Actinomyces massiliensis*, *Bacteroides fragilis* и *Clostridium leptum* была увеличена, а после продолжительной терапии она уменьшилась. Помимо этого, были получены данные о провоспалительных свойствах этих видов, что влияло на возникновение аутоиммунного процесса [8]. Также было доказано, что есть значимые различия между пациентами, получающими и не получающими глюкокортикоиды (ГК). Сравнивались три группы женщин: контрольная, состоявшая из 20 здоровых лиц; 20 больных СКВ, получавших ГК, и 17 больных СКВ, не использовавших эти препараты. Исследователи пришли к выводу, что микробиота у пациенток с СКВ, находившихся на гормональной терапии, отличалась меньшим разнообразием [22]. Интересно, что некоторые виды бактерий были ассоциированы с риском развития СКВ, а другие, наоборот, с пониженной вероятностью появления этого аутоиммунного заболевания. Так, *Bacilli*, *Lactobacillales* и *Eggerthella* являются факторами риска возникновения СКВ, а *Bacillales* и *Coprobacter* ассоциируются с меньшей вероятностью появления волчаночноподобных синдромов [4, 23]. Также Q. Xu и соавт. [24] обнаружили, что *Bifidobacterium* может быть протективным фактором, снижающим риск развития СКВ.

Изменение микробиоты наблюдается и в ротовой полости. При изучении сывороточных реакций на микробиоту полости рта H. Bagavant и соавт. [25] подтвердили предположение о том, что воспалительные реакции в полости рта, особенно индуцированные патогенными микроорганизмами тканей пародонта, могут вызвать развитие СКВ.

При СКВ часто встречаются повышение артериального давления, изменения популяций Т-клеток, васкулит, что может объясняться изменениями в микробиоме кишечника после приема антибиотиков. Например, артериальная гипертензия может быть обусловлена инфильтрацией сосудов Th17 и влиянием этих иммунных клеток на эндотелий, что было доказано на модели мышей, которым от донора с СКВ пересаживали кишечную микробиоту [26]. В целом это может быть связано с отложением иммунных комплексов, образующихся между аутоантителами и аутоантигенами, что приводит к хроническому воспалению и способствует повреждению тканей и органов [27].

Следует отметить, что за последние годы были выявлены изменения кишечной микробиоты при СКВ, но точных и достоверных данных не получено, так как результаты различаются вследствие возможных расхождений между пациентами, проживающими в разных частях мира [7, 9].

#### Связь СКВ с микробиотой влагалища

Известно, что СКВ чаще поражает женщин. В связи с этим целесообразно задаться вопросом о влиянии микробиоты влагалища на возникновение и течение СКВ [28]. Знание изменений в микробиоме влагалища поможет прогнозировать течение заболевания. Так, известно, что риск инфекции урогенитального тракта выше у женщин и, соответственно, у них выше риск осложнений и обострения СКВ [29, 30].

Дисбиоз во влагалище может привести к нарушениям в местной иммунной системе, повышению активности воспалительных процессов и, возможно, к усилению симптомов СКВ [24]. Однако точные механизмы влияния микробиома влагалища на развитие СКВ пока неизвестны и требуются дальнейшие исследования.

Работ, доказывающих участие микробиоты кишечника в патогенезе СКВ, гораздо больше, чем исследований роли микробиоты влагалища. Однако в одном из исследований проведено сравнение образцов кала и мазков из влагалища больных СКВ и здоровых женщин (не имевших состояний, влияющих на микрофлору влагалища). Авторы пришли к выводу, что микробиомы кишечника и влагалища в этих двух группах различаются и микробиом влагалища имеет большее значение в развитии болезни [4]. Была также выявлена связь микробиома влагалища с иммунологическими показателями. В отличие от микробиома кишечника, отмечалась отрицательная корреляция уровня сывороточного компонента комплемента C4 с количеством *Bacteroides spp.* и *Escherichia/Shigella* [31, 32]. Соответственно, при дисбиозе влагалища течение СКВ может ухудшаться. При анализе микрофлоры влагалища больных СКВ наблюдалась картина бактериального вагиноза: снижение числа лактобактерий, которые помогают поддерживать кислую среду (низкий pH), предотвращая таким образом рост патогенных микроорганизмов, преобладание анаэробной флоры, в частности *Prevotella spp.*, *Bacteroides spp.* и других бактерий, ассоциированных с вагинозом [33, 34].

Возможно, что возникший дисбиоз — это побочный эффект терапии. Основными препаратами для лечения СКВ являются ГК и иммунодепрессанты. Они, как известно, оказывают иммуносупрессивный эффект, предрасполагают к развитию вторичной инфекции, в частности бактериального вагиноза [35]. Это может приводить к аутоиммунным реакциям и усугублять течение болезни.

Антитела к Ro60/SSA (анти-Ro60/SSA) — антинуклеарные антитела, которые наиболее часто выявляются при аутоиммунных заболеваниях, в том числе при СКВ. Название антигена «Ro» происходит от имени пациента с СКВ — Роланд, а другая часть указывает на его ассоциацию с синдромом Шегрена [36]. Эти антитела связаны с чувствительностью к ультрафиолету и первыми появляются в сыворотке крови. Бактерии инициируют их выработку.

Предполагается механизм молекулярной мимикрии, основанный на способности некоторых пептидов бактерий активировать Ro60-реактивные Т-клеточные гибридомы. В частности, в структуре *Prevotella disiens*, ассоциированной с возникновением вагиноза, был найден пептид, который может инициировать аутоиммунные реакции и, соответственно, выработку анти-Ro60/SSA [37, 38]. Это позволяет предположить, что дисбиоз во влагалище может служить пусковым фактором СКВ.

Микрофлора урогенитального тракта изменяется со временем и в зависимости от внешних или внутренних факторов: возраста и связанных с ним нарушений в эндокринной системе, беременности, родов, инфекционных заболеваний, приема антибиотиков и пробиотиков [39]. Следовательно, все перечисленные изменения способны повлиять на возникновение и течение СКВ.

Известно, что СКВ чаще развивается у женщин репродуктивного возраста. Следовательно, можно предположить, что с началом половой жизни меняется микробиом влагалища и, соответственно, риск бактериального вагиноза повышается [40]. Рост активности патогенной флоры может быть триггером развития СКВ при наличии генетической предрасположенности.

Урогенитальные микоплазмы — условно-патогенные микроорганизмы, ассоциированные с бактериальным ва-

гинозом [41, 42]. Также известна их роль в патогенезе и прогнозе аутоиммунных заболеваний. На фоне иммуносупрессии происходит инвазия микоплазм в подслизистую оболочку влагалища и выработка ими суперантигена, который связывается с молекулами МНС II класса на поверхности антигенпрезентирующих клеток и распознается Т-клетками. Таким образом, увеличивается выработка провоспалительных цитокинов (ИЛ6, ИЛ12) [43]. Исходя из этого, можно предположить, что микоплазменная инфекция играет роль в ухудшении симптомов СКВ, участвуя в патогенезе воспаления.

Учитывая возраст дебюта заболевания и гипотезу о вкладе в развитие СКВ гормональных факторов, в частности повышения активности эстрогена, можно допустить участие урогенитальных микоплазм в этиологии этого заболевания [44].

В исследовании распространенности микоплазменной инфекции у мексиканских женщин показано, что единственным патогенным микроорганизмом, обнаруженным у пациенток с СКВ, была *Ureaplasma urealyticum*, которая выявлялась у них чаще (24,6 %), чем у здоровых женщин (12,8 %). Важно отметить, что здоровые женщины чаще принимали пероральные контрацептивы [45]. Таким образом, результаты исследования говорят о связи СКВ с уреаплазменной инфекцией. Но инвазия уреаплазмы происходит только при иммуносупрессивных состояниях [46, 47]. А в данном случае большая часть женщин с СКВ (81,5 %) принимала преднизолон, что искажает достоверность результата.

В другом исследовании урогенитальный микоплазмоз у больных СКВ также встречался чаще, чем у здоровых женщин. При этом статистически значимых различий в численности микоплазм по сравнению с контролем не наблюдалось. Но у половины больных СКВ преобладала *Ureaplasma parvum*, в то время как количество других микоплазм, в том числе *U. urealyticum*, не отличалось от соответствующих показателей у здоровых женщин [48]. Таким образом, не следует исключать вклад микоплазменной инфекции в патогенез СКВ.

Лактобациллы являются преобладающими микроорганизмами в микробиоме влагалища здоровой женщины и препятствуют колонизации его патогенной флорой (*Candida spp.*) за счет выработки молочной кислоты и поддержания низких значений pH [49, 50].

Риск развития кандидоза положительно коррелирует с концентрацией эстрогена в крови. *Candida spp.* содержит цитоплазматические рецепторы к эстрогену. При взаимодействии гормона с рецептором происходит переход гриба из дрожжевой формы в гифальную, что увеличивает патогенность и вирулентность *Candida* [51]. Прием ГК снижает количество CD4+-рецепторов в крови, что также увеличивает риск кандидоза. Следовательно, больные СКВ предрасположены к грибковой инфекции [52].

Бактериальный вагиноз и вульвовагинальный кандидоз, часто наблюдаемые при СКВ, увеличивают риск осложненного течения и неблагоприятных исходов беременности [53]. В частности, повышается вероятность преэклампсии, преждевременных родов, плацентарной недостаточности (и, как следствие, гипоксии и гипотрофии плода), выкидыша или мертворождения, аномалий развития плода [51]. В связи с риском осложнений недопустимо планирование беременности в период разгара заболевания и на протяжении всего периода беременности необходимо осуществлять медикаментозный

контроль активности заболевания, например посредством приема гидроксихлорохина [54].

Стоит обратить внимание на конкретные механизмы образования антинуклеарных антител. Патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (РАМР) бактерий связываются с Toll-подобными рецепторами антигенпрезентирующих, В- и Т-клеток. Эти клетки, в свою очередь, вырабатывают провоспалительные цитокины и другие биологически активные вещества, которые стимулируют продукцию аутоантител. Также благодаря активации клеточного иммунитета и в результате клеточной гибели выделяются аутоантигены, компоненты распада клетки, что влечет за собой выработку аутоантител, в том числе антинуклеарных антител [55]. Следовательно, бактериальный вагиноз способствует развитию аутоиммунных реакций и может быть одной из причин развития СКВ.

Важное значение имеют понимание факторов, предрасполагающих к дисбиозу влагалища, а также своевременная

коррекция данного состояния, что, возможно, позволит предупредить начало и прогрессирование СКВ.

### Заключение

Таким образом, можно заключить, что микробиота ротовой полости, кишечника и влагалища участвует в патогенезе СКВ. При СКВ определенно происходит изменения в микрофлоре. Вследствие участия некоторых микроорганизмов в воспалении, влияния их на иммунную систему необходимо учитывать видовой состав микробиоты у больных СКВ, проводить соответствующую диагностику и своевременно корректировать возникший дисбиоз, чтобы предотвратить утяжеление заболевания. Микроорганизмы могут быть как этиологическим фактором, так и следствием СКВ или иммуносупрессии на фоне терапии. Дальнейший поиск конкретных бактерий, связанных с СКВ, открывает перспективы для разработки эффективного лечения заболевания и, следовательно, увеличения продолжительности жизни больных.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Tomofuji Y, Maeda Y, Oguro-Igashira E, et al. Metagenome-wide association study revealed disease-specific landscape of the gut microbiome of systemic lupus erythematosus in Japanese. *Ann Rheum Dis*. 2021 Dec;80(12):1575-1583. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220687. Epub 2021 Aug 23
- Tian J, Zhang D, Yao X, et al. Global epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comprehensive systematic analysis and modelling study. *Ann Rheum Dis*. 2023 Mar;82(3):351-356. doi: 10.1136/ard-2022-223035. Epub 2022 Oct 14.
- Юдина ЮВ, Корсунский АА, Аминова АИ и др. Микробиота кишечника как отдельная система организма. Доказательная гастроэнтерология. 2019;8(4):36-43. [Yudina YuV, Korsunsky AA, Aminova AI, et al. Gut microbiota as a separate body system. *Dokazatel'naya gastroenterologiya*. 2019;8(4):36-43. (In Russ.)].
- Ling Z, Cheng Y, Gao J, et al. Alterations of the fecal and vaginal microbiomes in patients with systemic lupus erythematosus and their associations with immunological profiles. *Front Immunol*. 2023 Mar 10;14:1135861. doi: 10.3389/fimmu.2023.1135861.
- Toumi E, Mezouar S, Plauzolles A, et al. Gut microbiota in SLE: from animal models to clinical evidence and pharmacological perspectives. *Lupus Sci Med*. 2023 Feb;10(1):e000776. doi: 10.1136/lupus-2022-000776
- Guo X, Yang X, Li Q, et al. The Microbiota in Systemic Lupus Erythematosus: An Update on the Potential Function of Probiotics. *Front Pharmacol*. 2021 Nov 23;12:759095. doi: 10.3389/fphar.2021.759095.
- Nestor de la Visitación N, Robles-Vera I, Toral M, Duarte J. Protective Effects of Probiotic Consumption in Cardiovascular Disease in Systemic Lupus Erythematosus. *Nutrients*. 2019 Nov 5;11(11):2676. doi: 10.3390/nu11112676.
- Azzouz D, Omarbekova A, Heguy A, et al. Lupus nephritis is linked to disease-activity associated expansions and immunity to a gut commensal. *Ann Rheum Dis*. 2019 Jul;78(7):947-956. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214856. Epub 2019 Feb 19.
- Silverman GJ, Azzouz DF, Alekseyenko AV. Systemic Lupus Erythematosus and dysbiosis in the microbiome: cause or effect or both? *Curr Opin Immunol*. 2019 Dec;61:80-85. doi: 10.1016/j.coi.2019.08.007. Epub 2019 Oct 4.
- Vaiserman A, Romanenko M, Piven L, et al. Differences in the gut Firmicutes to Bacteroidetes ratio across age groups in healthy Ukrainian population. *BMC Microbiol*. 2020 Jul 22;20(1):221. doi: 10.1186/s12866-020-01903-7.
- Lei Y, Liu Q, Li Q, et al. Exploring the Complex Relationship Between Microbiota and Systemic Lupus Erythematosus. *Curr Rheumatol Rep*. 2023 Jun;25(6):107-116. doi: 10.1007/s11926-023-01102-z. Epub 2023 Apr 21.
- Toumi E, Goutorbe B, Plauzolles A, et al. Gut microbiota in systemic lupus erythematosus patients and lupus mouse model: a cross species comparative analysis for biomarker discovery. *Front Immunol*. 2022 Aug 2;13:943241. doi: 10.3389/fimmu.2022.943241.
- Bagavant H, Araszkiwicz AM, Ingram JK, et al. Immune Response to Enterococcus gallinarum in Lupus Patients Is Associated With a Subset of Lupus-Associated Autoantibodies. *Front Immunol*. 2021 May 28;12:635072. doi: 10.3389/fimmu.2021.635072.
- Crow MK, Olfieriev M, Kirou KA. Type I Interferons in Autoimmune Disease. *Annu Rev Pathol*. 2019 Jan 24;14:369-393. doi: 10.1146/annurev-pathol-020117-043952. Epub 2018 Oct 17.
- Guo J, Cui G, Huang W, et al. Alterations in the human oral microbiota in systemic lupus erythematosus. *J Transl Med*. 2023 Feb 8;21(1):95. doi: 10.1186/s12967-023-03892-3.
- Nakamoto N, Sasaki N, Aoki R, et al. Gut pathobionts underlie intestinal barrier dysfunction and liver T helper 17 cell immune response in primary sclerosing cholangitis. *Nat Microbiol*. 2019 Mar;4(3):492-503. doi: 10.1038/s41564-018-0333-1. Epub 2019 Jan 14.
- Silverman GJ, Deng J, Azzouz DF. Sex-dependent Lupus Blautia (Ruminococcus) gnavus strain induction of zonulin-mediated intestinal permeability and autoimmunity. *Front Immunol*. 2022 Aug 11;13:897971. doi: 10.3389/fimmu.2022.897971.
- He J, Chan T, Hong X, et al. Microbiome and Metabolome Analyses Reveal the Disruption of Lipid Metabolism in Systemic Lupus Erythematosus. *Front Immunol*. 2020 Jul 31;11:1703. doi: 10.3389/fimmu.2020.01703.
- Chen YF, Hsieh AH, Wang LC, et al. Fecal microbiota changes in NZB/W F1 mice after induction of lupus disease. *Sci Rep*. 2021 Nov 25;11(1):22953. doi: 10.1038/s41598-021-02422-9.
- Tomofuji Y, Kishikawa T, Maeda Y, et al. Whole gut virome analysis of 476 Japanese revealed a link between phage and autoimmune disease. *Ann Rheum Dis*. 2022 Feb;81(2):278-288. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221267. Epub 2021 Dec 8.
- Li Y, Wang HF, Li X, et al. Disordered intestinal microbes are associated with the activity of Systemic Lupus Erythematosus. *Clin Sci (Lond)*. 2019 Apr 15;133(7):821-838. doi: 10.1042/CS20180841.
- Guo M, Wang H, Xu S, et al. Alteration in gut microbiota is associated with dysregulation of cytokines and glucocorticoid therapy in systemic lupus erythematosus. *Gut Microbes*. 2020 Nov 1;11(6):1758-1773. doi: 10.1080/19490976.2020.1768644. Epub 2020 Jun 7.
- Yao K, Xie Y, Wang J, et al. Gut microbiota: a newly identified environmental factor in

- systemic lupus erythematosus. *Front Immunol.* 2023 Jul 18;14:1202850. doi: 10.3389/fimmu.2023.1202850.
24. Xu Q, Ni JJ, Han BX, et al. Causal Relationship Between Gut Microbiota and Auto-immune Diseases: A Two-Sample Mendelian Randomization Study. *Front Immunol.* 2022 Jan 24;12:746998. doi: 10.3389/fimmu.2021.746998.
25. Bagavant H, Dunkleberger ML, Wolska N, et al. Antibodies to periodontogenic bacteria are associated with higher disease activity in lupus patients. *Clin Exp Rheumatol.* 2019 Jan-Feb;37(1):106-111. Epub 2018 Jun 25.
26. Nestor de la Visitaciyn N, Robles-Vera I, Toral M, et al. Gut microbiota contributes to the development of hypertension in a genetic mouse model of systemic lupus erythematosus. *Br J Pharmacol.* 2021 Sep;178(18):3708-3729. doi: 10.1111/bph.15512. Epub 2021 Jun 16.
27. Bolouri N, Akhtari M, Farhadi E, et al. Role of the innate and adaptive immune responses in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Inflamm Res.* 2022 Jun;71(5-6):537-554. doi: 10.1007/s00011-022-01554-6. Epub 2022 Mar 17.
28. Zucchi D, Elefante E, Schilirò D, et al. One year in review 2022: systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol.* 2022 Jan;40(1):4-14. doi: 10.55563/clinexpheumatol/nolysy. Epub 2022 Jan 28.
29. Stapleton AE. The Vaginal Microbiota and Urinary Tract Infection. *Microbiol Spectr.* 2016 Dec;4(6):10.1128/microbiolspec.UTI-0025-2016. doi: 10.1128/microbiolspec.UTI-0025-2016.
30. Weng X, Liu Y, Hu H, et al. Changes of microbiota level in urinary tract infections: A meta-analysis. *Open Med (Wars).* 2023 May 26;18(1):20230702. doi: 10.1515/med-2023-0702.
31. Chen JQ, Szodoray P, Zeher M. Toll-Like Receptor Pathways in Autoimmune Diseases. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2016 Feb;50(1):1-17. doi: 10.1007/s12016-015-8473-z.
32. Ghooliof M, Adamson-De Luca E, Wessels JM. The female reproductive tract microbiotas, inflammation, and gynecological conditions. *Front Reprod Health.* 2022 Aug 9;4:963752. doi: 10.3389/frph.2022.963752.
33. Nuriel-Ohayon M, Neuman H, Koren O. Microbial Changes during Pregnancy, Birth, and Infancy. *Front Microbiol.* 2016 Jul 14;7:1031. doi: 10.3389/fmicb.2016.01031.
34. Mesa MD, Loureiro B, Iglesia I, et al. The Evolving Microbiome from Pregnancy to Early Infancy: A Comprehensive Review. *Nutrients.* 2020 Jan 2;12(1):133. doi: 10.3390/nut12010133.
35. Честнова ТВ, Марийко АВ, Руднева АА. Бактериальный вагиноз. Вестник новых медицинских технологий. 2021;(1):14-21. [Chestnova TV, Mariyko AV, Rudneva AA. Bacterial vaginosis. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologii.* 2021;(1):14-21. (In Russ.)].
36. Zampeli E, Mavrommati M, Moutsopoulos HM, Skopouli FN. Anti-Ro52 and/or anti-Ro60 immune reactivity: autoantibody and disease associations. *Clin Exp Rheumatol.* 2020 Jul-Aug;38 Suppl 126(4):134-141. Epub 2020 Feb 18.
37. Szymula A, Rosenthal J, Szczerba BM, et al. T cell epitope mimicry between Sjögren's syndrome Antigen A (SSA)/Ro60 and oral, gut, skin and vaginal bacteria. *Clin Immunol.* 2014 May-Jun;152(1-2):1-9. doi: 10.1016/j.clim.2014.02.004. Epub 2014 Feb 19.
38. Miyagawa F. Current Knowledge of the Molecular Pathogenesis of Cutaneous Lupus Erythematosus. *J Clin Med.* 2023 Jan 27;12(3):987. doi: 10.3390/jcm12030987.
39. Monticcolo M, Mucha K, Foronczewicz B. Lupus Nephritis and Dysbiosis. *Biomedicines.* 2023 Apr 13;11(4):1165. doi: 10.3390/biomedicines11041165.
40. Constantin AM, Baicus C. Estradiol in Systemic Lupus Erythematosus. *Acta Endocrinol (Bucharest).* 2023 Apr-Jun;19(2):274-276. doi: 10.4183/aeb.2023.274. Epub 2023 Oct 27.
41. Taylor-Robinson D. Mollicutes in vaginal microbiology: Mycoplasma hominis, Ureaplasma urealyticum, Ureaplasma parvum and Mycoplasma genitalium. *Res Microbiol.* 2017 Nov-Dec;168(9-10):875-881. doi: 10.1016/j.resmic.2017.02.009. Epub 2017 Mar 2.
42. Nye MB, Harris AB, Pherson AJ, Cartwright CP. Prevalence of Mycoplasma genitalium infection in women with bacterial vaginosis. *BMC Womens Health.* 2020 Mar 26;20(1):62. doi: 10.1186/s12905-020-00926-6.
43. Yiwen C, Yueyue W, Lianmei Q, et al. Infection strategies of mycoplasmas: Unraveling the panoply of virulence factors. *Virulence.* 2021 Dec;12(1):788-817. doi: 10.1080/21505594.2021.1889813.
44. Hum RM, Iftikhar H, Tang E, Ho P. Septic arthritis caused by Mycoplasma hominis in a patient with systemic lupus erythematosus. *BMJ Case Rep.* 2022 Jan 19;15(1):e247675. doi: 10.1136/bcr-2021-247675.
45. Mendez-Martinez S, Garcia-Carrasco M, Cedillo-Ramirez ML, et al. Genital Mycoplasma infection among Mexican women with systemic lupus erythematosus. *Int J Gynaecol Obstet.* 2017 Jul;138(1):17-22. doi: 10.1002/ijgo.12154. Epub 2017 Apr 25.
46. Kokkayil P, Dhawan B. Ureaplasma: current perspectives. *Indian J Med Microbiol.* 2015 Apr-Jun;33(2):205-14. doi: 10.4103/0255-0857.154850.
47. Kvalvik SA, Skarstein I, Væddeng A, et al. An immunocompromised woman in her twenties with abdominal pain and vaginal discharge. *Tidsskr Nor Lægeforen.* 2020 Nov 9;140(16). doi: 10.4045/tidsskr.20.0424. Print 2020 Nov 10.
48. Alicja E, Malgorzata R, Malgorzata A, et al. Prevalence of urogenital mycoplasmas in women with systemic lupus erythematosus (SLE): preliminary study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2020 Apr;39(4):717-721. doi: 10.1007/s10096-019-03783-w. Epub 2019 Dec 12.
49. Jacobsen ID. The Role of Host and Fungal Factors in the Commensal-to-Pathogen Transition of Candida albicans. *Curr Clin Microbiol Rep.* 2023;10(2):55-65. doi: 10.1007/s40588-023-00190-w. Epub 2023 Mar 31.
50. Parolin C, Croatti V, Laghi L, et al. Lactobacillus Biofilms Influence Anti-Candida Activity. *Front Microbiol.* 2021 Oct 29;12:750368. doi: 10.3389/fmicb.2021.750368.
51. Farr A, Effendy I, Frey Tirri B, et al. Guideline: Vulvovaginal candidosis (AWMF 015/072, level S2k). *Mycoses.* 2021 Jun;64(6):583-602. doi: 10.1111/myc.13248. Epub 2021 Feb 27.
52. Damara I, Winston K, Maulida F, Ariane A. Factors Associated With Candidiasis in Systemic Lupus Erythematosus Patients in Cipto Mangunkusumo National General Hospital: A Single-Center Case-Control Study. *Cureus.* 2022 Jul 21;14(7):e27107. doi: 10.7759/cureus.27107.
53. Marangoni A, Laghi L, Zagonari S, et al. New Insights into Vaginal Environment During Pregnancy. *Front Mol Biosci.* 2021 May 17;8:656844. doi: 10.3389/fmolb.2021.656844.
54. Решетняк ТМ, Кошелева НМ, Насонов ЕЛ. Системная красная волчанка и беременность: до, во время гестации и после родов. Научно-практическая ревматология. 2023;61(3):292-297. [Reshetnyak TM, Kosheleva NM, Nasonov EL. Systemic lupus erythematosus and pregnancy: Before gestation, during and after childbirth. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2023;61(3):292-297. (In Russ.)].
55. Donmez HG, Cagan M, Fadiloglu E, et al. Is bacterial vaginosis associated with autoimmune antibody positivity? *Cytopathology.* 2020 Jul;31(4):298-302. doi: 10.1111/cyt.12846. Epub 2020 Jun 14.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

19.03.2024/12.05.2024/15.05.2024

#### **Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement**

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Шайхутдинова А.А. <https://orcid.org/0009-0009-0687-7982>

Бурбега Д.А. <https://orcid.org/0009-0009-6628-9592>

Стрельченко С.И. <https://orcid.org/0009-0006-0258-4777>

Фатхалла К. <https://orcid.org/0009-0003-1514-8606>

Раевский К.П. <https://orcid.org/0000-0002-9939-3443>