



DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-162-2-120-124

Микробиом кишечника и спондилоартриты

Галушко Е. А., Гордеев А. В.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В. А. Насоновой», 115522, Москва, Россия

Gut microbiome and spondyloarthritis

E. A. Galushko, A. V. Gordeev

V. A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, 115522 Moscow, Russia

Для цитирования: Галушко Е. А., Гордеев А. В. Микробиом кишечника и спондилоартриты. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019;162(2): 120–124. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-162-2-120-124

For citation: Galushko E. A., Gordeev A. V. Gut microbiome and spondyloarthritis. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;162(2): 120–124. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-162-2-120-124

✉ *Corresponding author:*

Галушко Елена Андреевна
Elena A. Galushko
egalushko@mail.ru

Галушко Елена Андреевна, д.м.н., ведущий научный сотрудник лабораторией ранних артритов

Гордеев Андрей Викторович, д.м.н., профессор, заведующий лабораторией ранних артритов

Elena A. Galushko, leading researcher of the laboratory of early arthritis, MD

Andrey V. Gordeev, chief of the laboratory of early arthritis, MD, Professor

Резюме

Диапазон причинно-следственных сочетаний различных вариантов поражения кишечника и СпА крайне широк: от субклинической патологии до манифестных проявлений болезни Крона и язвенного колита. В исследованиях последнего десятилетия предполагается, что не только ВЗК, псориаз, но и СпА являются заболеваниями с активированным врожденным иммунитетом, который обеспечивает ранний неспецифический ответ, опосредуемый барьерной функцией эпителия. Современные данные о клеточно-молекулярных механизмах патогенеза СпА, позволяют ревматологам 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 микрофлоре у генетически предрасположенных лиц.

Ключевые слова: микробиом; спондилоартриты; воспалительные заболевания кишечника; патогенез

Summary

The range of causal combinations of various types of intestinal lesions and spondyloarthritis (SpA) is extremely wide: from subclinical pathology to manifest manifestations of Crohn's disease and ulcerative colitis. In studies of the last decade it is assumed that not only inflammatory bowel diseases (IBD), psoriasis, but also SpA are diseases with activated innate immunity, which provides an early non-specific response mediated by the barrier function of the epithelium. Modern data on the cellular and molecular mechanisms of SpA pathogenesis allow rheumatologists to hypothesize the concept of a "barrier organ disease" as the preclinical stage of development of diseases belonging to the SpA group, which is based on impaired immune tolerance to autologous synanthropic microflora in genetically predisposed individuals. Key words: microbiome; spondyloarthritis; inflammatory bowel disease, pathogenesis

Keywords: digestive tract; spondyloarthritis; microbiome

Развитие новых молекулярно-генетических технологий в XXI веке послужило пусковым фактором к углубленному изучению микрофлоры кожи и кишечника и их влиянию на риск развития иммунно-воспалительных заболеваний, к числу которых относятся и ревматические болезни.

Этиология большинства ревматических заболеваний, до сих пор остается неизвестной. Однако, проведенные в последние годы исследования, указывают на то, что доклинический период системной аутоиммунной реакции связан с нарушением регуляции иммунных взаимодействий с синантропной микрофлорой. Она может играть ключевую роль в развитии доклинического периода течения болезни, при котором молекулярные, субклеточные или клеточные изменения в полной мере могут компенсироваться [1,2]. Получены новые данные, свидетельствующие, что микробиом может оказывать влияние на доклиническую фазу болезни несколькими способами, в том числе путем отклонения в разнообразии и составе микрофлоры (дисбиоз), а также действуя в качестве мишеней иммунологической дисрегуляции [3]. Появились новые доказательства в поддержку теории, что измененная синантропная микрофлора является фактором инициации и поддержания хронического воспаления при спондилоартритах (СПА) [2,4,5], к которым в настоящее

время относят: анкилозирующий спондилит (АС), псориаз, псориатический артрит (ПСА), реактивные артриты (РеА), энтеропатические артропатии (артриты при воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК)) и недифференцированные спондилоартриты [6]. На основании результатов, проведенных за последние годы генетических, микробиологических и иммунологических исследований, показано, что роль кишечника в патогенезе СПА приобретает ключевое значение [7]. Выявлены нарушения практически во всех звеньях иммунной системы кишечника: начиная от барьерных функций эпителия и распознавания антигена; передачи сигнала дендритными клетками и сигнальными молекулами; презентации антигена HLA, и, заканчивая нарушением функционирования моноцитов-макрофагов, Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов [8].

Постоянный интерес к СПА обусловлен тем, что на примере этой группы болезней, требующей междисциплинарного подхода, ученые и клиницисты пытаются разрешить в наши дни не только множество практически важных для ревматологии задач, но и понять некоторые важнейшие процессы, лежащие в основе аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваний, а также наметить новые подходы к их успешной терапии и эффективной профилактике [9,10].

Концепция «болезни барьерного органа» в патогенезе спондилоартритов

Диапазон причинно-следственных сочетаний различных вариантов поражения кишечника и СПА крайне широк: от субклинической патологии до манифестных проявлений болезни Крона и язвенного колита [8,11].

В исследованиях последнего десятилетия предполагается, что не только ВЗК, псориаз, но и СПА являются заболеваниями с активированным врожденным иммунитетом, который обеспечивает ранний неспецифический ответ, опосредуемый барьерной функцией эпителия. [10,12,13]. Следует отметить, что впервые термин «барьерный орган» был предложен гастроэнтерологами в 2005 году [14], при анализе различных фенотипов болезни Крона. В дальнейшем, этот термин стал широко использоваться дерматологами при описании патогенетических механизмов не только псориаза, но и других заболеваний кожи (атомический дерматит, болезнь Гансена, кандидоз кожи и др.) [15]. Такое совпадение не случайно, поскольку клинический опыт ведения пациентов с ВЗК и с псориазом уже давно показал, что эти диагнозы могут быть сопутствующими, а эпидемиологические исследования продемонстрировали значительное увеличение частоты встречаемости как псориаза при ВЗК, так и ВЗК при псориазе, по сравнению с популяцией [16].

При СПА, характеризующихся многогранностью клинической картины, наличием перекрестных форм и протекающих с периодами обострения и ремиссий, каждый пик обострения имеет свою доклиническую и постдоклиническую фазы, связанные с активной деятельностью компенсаторно-приспособительных механизмов. Поэтому не

случайно такие заболевания, как псориаз, ВЗК, увеиты, могут задолго предшествовать возникновению основных клинических (осевых и периферических) проявлений СПА [17]. Эпидемиологические исследования и данные регистров больных со СПА с разной длительностью и стадиями болезни показали разнообразие фенотипических вариантов [17,18,19,20]. В недавно проведенном проспективном исследовании бельгийской когорты больных (GIANT) о клинической взаимосвязи воспаления слизистой оболочки кишечника и ранним СПА (длительность болезни для аксиального – 3,6 года, для периферического СПА – 1,3 года) [18]. Бессимптомное воспаление кишечника было выявлено у 46,2% больных СПА и было связано с мужским полом, молодым возрастом, скоростью прогрессирования и активностью заболевания. В тоже время не было получено ассоциаций с наличием у больных позитивности по HLA B27, с периферическим артритом в анамнезе и приемом НПВП. Также было показано, что хроническое воспаление кишечника связано с более выраженным отеком костного мозга в зоне илеосакральных сочленений по данным МРТ, и, следовательно, может оказывать влияние на течение и прогноз СПА. Кроме того, такие клинические проявления с нарушением целостности «барьерных органов» как хроническое воспаление кишечника, феномен Кебнера, не входящие в классификационные критерии СПА, могут служить основой для определения потенциальных фенотипов болезни. Следует также помнить, что отдельные клинические признаки и даже развитие классической картины АС могут появиться и при ряде других

заболеваний, не относящихся к СПА: саркоидозе, синдроме Блау, болезни Такаюсу и, особенно, заболеваниях кишечника (болезни Уиппла, при так называемом синдроме слепой петли кишечника – jejunoileal bypass, амебиазе, жирардиазе) [14, 20].

Сегодня особый интерес представляет расшифровка многообразных причин подобной ситуации, а современные данные о клеточно-молекулярных

механизмах патогенеза СПА, позволяют ревматологам 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 микрофлоре у генетически предрасположенных лиц [21].

Механизмы нарушения иммунных взаимодействий с кишечной микрофлорой при спондилоартритах

Известно, что спектр иммунных ответов в отношении факторов окружающей среды (микробов, чужеродных белков и т.д.) условно можно разделить на 3 типа – это неспецифическая резистентность, врожденный иммунитет и адаптивный иммунитет, которые так или иначе связаны между собой, но имеют определенную специфичность.

Одним из первых клинических подтверждений взаимосвязи микроорганизмов с воспалением кишечника и поражения 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*, and *Campylobacter jejuni* [6].

С развитием метода секвенирования были проведены ряд исследований по изучению отклонения в разнообразии микрофлоры кишечника у больных анкилозирующим спондилитом (АС), псориатическим артритом (ПСА), псориазом и ВЗК с внекишечными проявлениями [4,12,22,23].

Наиболее ярко влияние дисбиоза на развитие болезни было показано на примере ВЗК, однако, обращает на себя внимание тот факт, что антитела к Сbig ассоциированы не только с болезнью Крона тонкой кишки, но также определяются при энтеропатическом варианте СПА и у части больных АС даже без клинического поражения кишечника [8, 24]. Состав кишечной микрофлоры у больных с классическим вариантом АС, по сравнению со здоровой популяцией, также значительно отличается и характеризуется дисбиозом с увеличением количества бактерий пяти семейств: Lachnospiraceae, Ruminococcaceae, Rikenellaceae, Porphyromonadaceae и Bacteroidaceae, а также с уменьшением числа Veilonellaceae и Prevotellaceae [25]. В настоящее время отсутствуют убедительные доказательства роли конкретных бактерий (*Klebsiella pn*, *Bacteroides vulgatus*) в патогенезе АС [22,26]. Полученные данные весьма противоречивы, и ставят под сомнение классическую модель изучения роли микроорганизмов: «один микроб – одна болезнь».

Аналогичная ситуация складывается с ПСА и псориазом. Гипотезу о влиянии микроорганизмов на патогенез псориаза рассматривают, начиная с 1955 г. [27]. Продолженные в последние годы исследования показали, что у больных псориазом биоразнообразие кожи на её здоровых участках больше чем на участках, поражённых болезнью. Показано, что в очагах псориаза повышено количество

Streptococcus и *Propionibacterium* [28]. И хотя не удалось выявить конкретного этиологического бактериального агента, были определены три микробные совокупности, связанные с развитием кожного псориаза, а именно: протеобактерии, актинобактерии и фирмикуты [29]. При ПСА микрофлора кишечника, также как и у больных с кожным псориазом оказалась менее разнообразна по сравнению со здоровой популяцией. Однако, только у пациентов с ПСА имелись черты, характерные для больных с ВЗК. Выявленный дисбиоз кишечника был связан с пониженным содержанием бактерий трех семейств: *Akkermansia*, *Ruminococcus* и *Pseudobutyrvibrio* [12,30].

Механизмы появления этих изменённых микробных сообществ (дисбиоза) при СПА, остаются до конца не ясными. Есть обоснованные предположения, что в этом процессе задействованы индивидуальные генетические и иммунные факторы, приводящие к повреждению поверхностного эпителия слизистых оболочек и эпидермиса, являющегося первым защитным барьером врожденного иммунитета и находящегося в контакте с чрезвычайно большим количеством микроорганизмов и их патоген-ассоциированными молекулярными структурами (PAMP – pathogen-associated molecular pattern) [2,4].

Первые этапы взаимодействия с патогенами и активация воспалительного процесса стали понятными в результате открытия молекулярных структур распознавания различных типов микроорганизмов – паттернраспознающих рецепторов (PRR patternrecognition receptors). К ним относят трансмембранные TLR (toll-like receptors, Toll-подобные рецепторы), а также внутриклеточные рецепторы NLR (NOD like receptors, NOD-подобные рецепторы), входящие в систему CATERPILLER и обеспечивающие у здоровых людей «первую линию обороны» против патогенных микроорганизмов с поддержанием баланса между местным иммунным ответом и микробиомом [31]. Эти рецепторы представляют собой структуры, закодированные в геноме человека.

В последнее время одно из центральных мест в патогенезе СПА и псориазе отводят именно системе TLR [1]. Она включает экзогенные (липополисахариды, гликолипиды, липопротеины, флагеллин, ДНК бактерий и РНК вирусов) и эндогенные лиганды (фибронектин, дефенсины и др), сами рецепторы (гены, кодирующие TLRs, мРНК, белок), молекулы, осуществляющие трансдукцию сигнала (адаптерные белки), а также эффекторные

молекулы, вырабатывающиеся в результате активации TLR и опосредующие их дальнейшие эффекты [1,2,31]. В ряде исследований показано, что в толстой кишке больных СпА с субклиническим воспалением кишечника количество дендритных клеток, экспрессирующих TLR-2 и TLR-4-рецепторы увеличивается, соответственно, в 2,5 и 5 раз [32]. Аналогичные изменения наблюдаются и в области псориазических папул и бляшек, где не только повышена экспрессия TLR-1, TLR-2, TLR-4, TLR-5 и TLR-9, но и изменена локализация TLR-2 и TLR-4 рецепторов по сравнению со здоровой кожей [15]. Подобные изменения Toll-подобных рецепторов могут быть связаны с нарушением «проницаемости» эпителиального барьера и с необходимостью усиления локального иммунного ответа [31].

Подобно TLR, функциональная важность NOD-сигналов, входящих в NLR систему, также была выявлена у пациентов со СпА. Проведенные исследования выявили различную степень влияния полиморфных вариантов гена NOD2 / CARD15 на восприимчивость не только к болезни Крона, но и к псориазу, хронической обструктивной болезни легких и энтеропатическому СпА [32]. Также генные мутации NOD2 / CARD15 были найдены и в некоторых случаях раннего начала саркоидоза, при синдроме Блау, характеризующемся гранулематозным воспалением с клиническими проявлениями артрита, увеита, и поражением кожных покровов [4].

С другой стороны, в популяции больных с классическим вариантом АС (соответствующего модифицированным Нью-Йоркским критериям) этот ген не обнаруживается [33]. Данный факт предполагает наличие других генов чувствительности, ответственных за распознавание бактериальных лигандов [8,33], к которым может относиться ген,

связанный с аутофагией ATG16L1 (autophagosome-related proteins). У больных АС мутации в генах и снижение экспрессии белков аутофагии ведут к дисфункции собственно аутофагии и к дефекту киллинга бактерий, нарушению процессинга и презентации антигенов в дендритных клетках, которая предрасполагает к неадекватному ответу организма на микроорганизмы-комменсалы, а, следовательно, и хроническому воспалению [6]. Кроме того, аутофагия участвует в гомеостазе клеток Панета. Показано, что у больных АС отмечается дисфункция клеток Панета, представляющих важный компонент ранних изменений в иммунной защите и характеризующих стадии субклинического воспаления кишечника с нарушением секреции дефенсинов [34]. При остром субклиническом воспалении кишечника у больных АС наблюдается недостаточность выработки дефенсинов, а при хроническом – гиперсекреция этих антимикробных пептидов. Интересно, что при высокой активности болезни Крона дисфункция клеток Панета также приводит к уменьшению синтеза дефенсинов [35].

Судя по изложенным выше данным дефекты функции рецепторов врожденной иммунной системы приводят к формированию первой фазы патологического процесса - возникновению острого воспаления кишечника с нарушением микробиома. [6] Некоторые 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 с развитием заболевания [6,21].

Заключение

Для ревматологов дальнейшее изучение микробиома кишечника и механизма иммунных нарушений толерантности к аутологичной синантропной микрофлоре у генетически предрасположенных лиц в рамках гипотезы о концепции «болезни барьерного органа» позволит не только ответить на многие дискуссионные вопросы, связанные со

СпА, но и найти новые возможности для персонализированного подхода к лечению больных с недифференцированными формами СпА (как аксиальными, так и периферическими), а также улучшить методы ранней диагностики и профилактики этой группы тяжелых и социально-значимых заболеваний.

Литература | References

1. Kuhn K.A, Pedraza I, Demoruelle K. Mucosal Immune Responses to Microbiota in the Development of Auto-immune Disease. *Rheum Dis Clin. North Am.*, 2014, 40, 711–725. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rdc.2014.07.013>
2. Kriegel M. A. Self or non-self? The multifaceted role of the microbiota in immune-mediated diseases. *Clin Immunol.*, 2015, 159(2), 119–21. doi: 10.1016/j.clim.2015.05.010
3. Raza K., Gerlag D. Preclinical inflammatory rheumatic diseases. *Rheum Dis Clin North Am.*, 2014, 40(4):569–80. doi: 10.1016/j.rdc.2014.07.001
4. Costello M., Robinson P., Benham H., Brown M. The intestinal microbiome in human disease and how it relates to arthritis and spondyloarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.*, 2015, 29(2), 202–12. doi: 10.1016/j.berh.2015.08.001
5. Насонов Е.Л., Галушко Е.А., Гордеев А.В. Современный взгляд на патогенез спондилоартритов – молекулярные механизмы. *Научно-практическая ревматология*, 2015, 53(3), 299–307. DOI:10.14412/1995-4484-2015-299-307.
Nasonov E. L., Galushko E. A., Gordeev A. V. Sovremennyy vzglyad na patogenez spondiloartritov – molekulyarnye mekhanizmy. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice, 2015, 53 (3), 299–307. (In Russ.) DOI:10.14412/1995-4484-2015-299-307.
6. 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. DOI:10.14412/1995-4484-2013-1195.

- Erdes Sh.F., Volnukhin E. V., Galushko E. A.* Lechenie bol'nyh ankiloziruyushchimi spondilitom v real'noj praktike vracha-revmatologa v Rossii. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2013, 51(1), 15–20 (In Russ.) DOI:10.14412/1995-4484-2013-1195.
7. *Jacques P., Van Praet L., Carron P., et al.* Pathophysiology and role of the gastrointestinal system in spondyloarthritis. *Rheum Dis Clin North Am.*, 2012 Aug, 38(3), 569–82. doi: 10.1016/j.rdc.2012.08.012.
 8. *Van Praet L., Van den Bosch F.E., Jacques P., et al.* Microscopic gut inflammation in axial spondyloarthritis: a multiparametric predictive model. *Ann Rheum Dis.*, 2013, 72(3), 414–7.
 9. *Эрдес Ш.Ф., Фоломеева О.М., Галушко Е.А., Тельных М.Ю.* Результаты одномоментного эпидемиологического исследования по определению потребности в генно-инженерных биологических препаратах для терапии больных ревматоидным артритом в реальной клинической практике (ИРАКЛ). Сообщение 1. Демографическая, социальная и клинико-иммунологическая характеристика российских больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология, 2009, 6, 4–13.
- Erdes Sh.F., Folomeeva O.M., Galushko E.A., Tel'nyh M. Yu.* Rezul'taty odnomomentnogo epidemiologicheskogo issledovaniya po opredeleniyu potrebnosti v genno-inzhenernyh biologicheskikh preparatah dlya terapii bol'nyh revmatoidnym artritom v real'noj klinicheskoy praktike (IRAKL). Soobshchenie 1. Demograficheskaya, social'naya i kliniko-immunologicheskaya harakteristika rossijskikh bol'nyh revmatoidnym artritom. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice, 2009, 6, 4–13. (In Russ.)
10. *Goldblatt F., O'Neill S.G.* Clinical aspects of autoimmune rheumatic diseases. *Lancet*, 2013, 382, 797–808. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61499-3
 11. *Gomez A., Luckey D., Taneja V.* The gut microbiome in autoimmunity: Sex matters. *Clin Immunol.*, 2015, 159(2), 154–62. doi: 10.1016/j.clim.2015.04.016.
 12. *Stoll M.L.* Gut microbes, immunity, and spondyloarthritis. *Clin Immunol.*, 2015, 159(2), 134–42. doi: 10.1016/j.clim.2015.05.001
 13. *Ruff W.E., Kriegel M.A.* Autoimmune host-microbiota interactions at barrier sites and beyond. *Trends Mol Med.*, 2015, 21(4), 233–44. doi: 10.1016/j.molmed.2015.02.006.
 14. *Schreiber S., Rosenstiel P., Albrecht M., Hampe J., Krawczak M.* Genetics of Crohn disease, an archetypal inflammatory barrier disease. *Nat Rev Genet*, 2005, (6), 376–388. PMID:15861209 DOI: 10.1038/nrg1607
 15. *Mattozzi C.I., Ricchetta A.G., Cantisani C., Macaluso L., Calvieri S.* Psoriasis: new insight about pathogenesis, role of barrier organ integrity, NLR / CATERPILLER family genes and microbial flora. *J Dermatol.*, 2012, 39(9), 752–60. doi: 10.1111/j.1346-8138.2012.01606.
 16. *Skroza N.I., Proietti I., Pampena R., et al.* Correlations between psoriasis and inflammatory bowel diseases. *Biomed Res Int.*, 2013, doi: 10.1155/2013/983902.
 17. *D'Agostino M., Aegerter P., Dougados M., et al.* Three phenotype profiles are revealed by cluster analysis in early inflammatory back pain suggestive of spondyloarthritis (spa). Results from the devenir des spondyloarthropathies indifferenciees recentes (DESIR) cohort. *Ann. Rheum. Dis.*, 2012, 71, 411–415.
 18. *Baeten D., Breban M., Lories R., et al.* Are spondylarthritides related but distinct conditions or a single disease with a heterogeneous phenotype? *Arthritis Rheum.*, 2013, 65, 12–20.
 19. *Richette P., Tubach F., Breban M., et al.* Psoriasis and phenotype of patients with early inflammatory back pain. *Ann Rheum Dis.*, 2013, 72, 566–71.
 20. *Насонов Е.Л., Гордеев А.В., Галушко Е.А.* Ревматические заболевания и мультиморбидность. Терапевтический архив, 2015, 87(5), 4–9.
- Nasonov E. L., Gordeev A. V., Galushko E. A.* Revmaticheskie zabolevaniya i multimorbidnost'. Terapevticheskij arhiv = Therapeutic archive. 2015, 87(5), 4–9. (In Russ.)
21. *Галушко Е.А., Гордеев А.В.* Концепция «болезни барьерного органа» в патогенезе спондилоартритов. Научно-практическая ревматология, 2016, 54(2), 199–205. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2016-199-205>.
 22. *Galushko E. A., Gordeev A. V.* Konceptiya «bolezni bar'ernogo organa» v patogeneze spondiloartritov. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice., 2016, 54(2), 199–205. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2016-199-205>.
 23. *Costello M.E., Ciccio F., Willner D., et al.* Brief report: intestinal dysbiosis in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheumatol.*, 2015, 67(3), 686–91.
 24. *Scher JU, Ubeda C, Artacho A, et al.* Decreased bacterial diversity characterizes the altered gut microbiota in patients with psoriatic arthritis, resembling dysbiosis in inflammatory bowel disease. *Arthritis Rheumatol.*, 2015, 67(1), 128–39.
 25. *Huttenhower C., A. D. Kostic, R. J. Xavier,* Inflammatory bowel disease as a model for translating the microbiome, *Immunity*, 2014, 40, 843–854.
 26. *Costello M.E., Ciccio F, Willner D, et al.* Intestinal dysbiosis in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheumatol.*, 2014 Nov, 21. doi: 10.1002/art.38967
 27. *Rashid T, Ebringer A.* Ankylosing spondylitis is linked to Klebsielladthe evidence. *Clin Rheumatol.*, 2007, 26(6), 858–64.
 28. *Telfer N., Chalmers R., Whale K., Colman G.* The role of streptococcal infection in the initiation of guttate psoriasis. *Arch Dermatol.*, 1992, 128, 39–42.
 29. *Cho J.H., Gregersen P.K.* Genomics and the multifactorial nature of human autoimmune disease. *New Engl J Med.*, 2011, 365, 1612–23. doi: 10.1056/NEJMra1100030
 30. *Castelino M., Eyre S., Upton M., et al.* The bacterial skin microbiome in psoriatic arthritis, an unexplored link in pathogenesis: challenges and opportunities offered by recent technological advances *Rheumatology (Oxford)*, 2014, 53, 777–784.
 31. *Belkaid Y., Hand T. W.* Role of the microbiota in immunity and inflammation. *Cell*, 2014, 157, 121–141.
 32. *Fukata M, Vamadevan AS, and Abreu MT.* Toll-like receptors (TLRs) and Nod-like receptors (NLRs) in inflammatory disorders. *Semin Immunol* 2009; 21: 242 <http://dx.doi.org/10.1016/j.smim.2009.06.005>
 33. *Schaevebeke T, Truchetet M.E., Richez C.* Gut metagenome and spondyloarthritis. *Joint Bone Spine.*, 2013 Jul, 80(4), 349–52. doi: 10.1016/j.jbspin.2013.02.005.
 34. *Faustini F.I., Zoli A, Ferraccioli G.F.* Immunologic and genetic links between spondylarthropathies and inflammatory bowel diseases. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.*, 2009, Suppl 1, 1–9.
 35. *Ciccio F, Accardo-Palumbo A, Rizzo A, et al.* Evidence that autophagy, but not the unfolded protein response, regulates the expression of IL-23 in the gut of patients with ankylosing spondylitis and subclinical gut inflammation. *Ann Rheum Dis* 2013, 73(8), 1566–74.
 36. *Ciccio F, Bombardieri, Rizzo A, et al.* Over-expression of paneth cell-derived anti-microbial peptides in the gut of patients with ankylosing spondylitis and subclinical intestinal inflammation. *Rheumatology*, 2010, 49, 2076–2083 doi:10.1093