

ОСОБЛИВОСТІ ЦИТОКІНОВОГО ПРОФІЛЮ ТА ДИСБІОТИЧНИХ ЗМІН ТОВСТОЇ КИШКИ У ПАЦІЄНТІВ З РЕВМАТОЇДНИМ АРТРИТОМ, АСОЦІЙОВАНИМ З *BORRELIA BURGdorFERI* НА ФОНІ КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ ПРОБІОТИКА

© С. І. Сміян, В. В. Юськевич

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України

РЕЗЮМЕ. Цікавим є факт, що наявність у пацієнтів артриту, асоційованого з *Borrelia burgdorferi* (*B. burgdorferi*), призводить до суттєвих змін мікробіому, викликаючи дисбіоз кишки, запускаючи каскад запальної реакції з гіперпродукцією прозапальних цитокінів, які, у свою чергу, відіграють важливу роль у прогресуванні запального процесу в суглобах. Дисбаланс у сторону максимальних значень прозапальних цитокінів сприяє посиленій запальній реакції в організмі, викликає більш тяжкий та агресивний перебіг захворювання, сприяє деструкції кісткової тканини.

Мета – оцінити вплив запропонованої схеми комплексного лікування із застосуванням пробіотика на динаміку ФНП-а, ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-4, ІЛ-10 на фоні дисбіотичних змін кишки (ДЗК) у пацієнтів з ревматоїдним артритом (РА), асоційованим *B. burgdorferi*.

Матеріал і методи. Нами обстежено 126 пацієнтів віком 19–73 роки із РА, асоційованим з *B. burgdorferi*, Лайм-артритом (ЛА), ізольованим РА та 30 осіб групи контролю. Оцінку активності захворювання визначали за індексом Disease Activity Score (DAS 28). Імуноферментним методом (ІФА) визначали рівні цитокінів (ФНП-а, ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-4, ІЛ-10). Шляхом бакпосіву калу визначали якісний та кількісний склад мікробіоти кишки, встановлювали ступінь дисбіозу.

Результати. Після застосування комплексної терапії із застосуванням пробіотика «Ремедіум» встановлено статистично достовірне ($p < 0,05$) зниження рівнів прозапальних цитокінів (ФНП-а, ІЛ-6, ІЛ-8) та суттєво достовірне ($p < 0,05$) підвищення протизапальних (ІЛ-10, ІЛ-4) серед пацієнтів всіх досліджуваних груп. Найвищі рівні прозапальних цитокінів до призначеної терапії були у пацієнтів з РА, асоційованим з *B. burgdorferi*, а протизапальних – у хворих з ЛА. ДЗК після лікування статистично достовірно ($p < 0,05$) знизилась у бік нормоценозу, відсоток якого зріс у 5 разів серед хворих з ЛА та у 2,3 раза в пацієнтів з ізольованим РА.

Висновки. Включення до комплексної терапії пацієнтів з артритом пробіотика дозволяє статистично достовірно ($p < 0,05$) покращити ДЗК та сприяє швидшій нормалізації інтерлейкінового профілю пацієнтів за рахунок збільшення протизапальних цитокінів та зниження прозапальних.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: *Borrelia burgdorferi*; Лайм-артрит; цитокіни; дисбіоз.

Вступ. Аутоімунні розлади – це захворювання, які, як припускають науковці, викликані взаємодією мікробіому з клітинами та тканинами власного організму [1]. РА є яскравим прикладом такої взаємодії, де роль мікробіому відіграє важливу роль у патогенезі захворювання. Вплив мікробіоти на запалення при артриті – важливе відкриття та гіпотеза, підтверджена в сучасних дослідженнях [2]. Роль кишкового мікробіому як медіатора запалення з'явилася лише нещодавно. Тому, на сьогодні мікробіота кишки представляє широку область сучасних наукових досліджень, особливо в аутоімунних захворюваннях. Мікробіота кишки є основним джерелом мікробів, які можуть чинити як сприятливий, так і патогенний вплив на здоров'я людини [3]. У сучасних наукових дослідженнях підтверджено, що саме мікробіом формує імунну систему людини та сприяє підтримці здорового шлунково-кишкового тракту і запобігає серцево-судинним, психічним і аутоімунним захворюванням [4–6]. Окрім мікробіому, центральну роль у патогенезі артриту відіграють цитокіни, дисбаланс яких запускає проліферацію синовіальних клітин і викликає пошкодження як хрящів, так і кісток [7]. Ак-

тивація прозапальних медіаторів, таких як ІЛ-1 β , ФНП-а, ІЛ-6, ІЛ-8, сприяє прогресуванню раннього запалення до розвитку хронічного артриту [8, 9]. Дисбаланс у фізіологічному мікробіомі стимулює запальну реакцію з гіперпродукцією прозапальних цитокінів [10]. Саме тому ми вирішили проаналізувати динаміку цитокінів (ФНП-а, ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-4, ІЛ-10) на фоні ДЗК до та після лікування у пацієнтів обстежуваних груп.

Мета – оцінити вплив запропонованої схеми комплексного лікування із застосуванням пробіотика на динаміку ФНП-а, ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-4, ІЛ-10 на фоні ДЗК у пацієнтів з РА, асоційованим з *B. burgdorferi*.

Матеріал і методи. Ми обстежили 126 пацієнтів, яких поділили на три групи: 1 група – 39 (30,96 %) пацієнтів з РА, асоційованим з *B. burgdorferi*, 2 група – 44 (34,92 %) хворих з Лайм-артритом, 3 група – 43 (34,12 %) з ізольованим РА; 30 осіб склали групу контролю. 55 чоловіків та 71 жінка, середній вік яких становив (53,84 \pm 8,29) років, які перебували на стаціонарному лікуванні та зверталися амбулаторно у ревматологічне відділення комунального некомерційного підприєм-

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення

ства «Тернопільська обласна клінічна лікарня» Тернопільської обласної ради. Пацієнти 1 групи отримували протягом тривалого часу хворобомодифікувальні протиревматичні препарати (ХМПРП) – метотрексат 15–20 мг/тиждень + фолієва кислота 5 мг/тиждень + доксациклін гідрохлорид 200 мг/добу (100 мг двічі на добу) рег ос протягом 28 днів. Хворі 2 групи отримували доксациклін гідрохлорид 200 мг/добу (100 мг двічі на добу) рег ос протягом 28 днів. Когорта обстежуваних 3 групи отримувала метотрексат 15–20 мг/тиждень + фолієва кислота 10 мг/тиждень тривало. Додатково хворим призначали нестероїдні протизапальні препарати та незначний відсоток пацієнтів (8,7 %) отримували гормональні препарати короткими курсами. Всі пацієнти одночасно з призначеною терапією отримували полікомпонентний пробіотик “Ремедіум” по 1 флакону 1 раз на день протягом 14 днів. “Ремедіум” – суспензія, до складу якої входить 5 видів *Bacillus* (спори *B. subtilis*, *B. amyloliquefaciens*, *B. licheniformis*, *B. pumilus*, *B. Megaterium*) $1,7 \times 10^9$ КУО в 1 флаконі.

Діагноз РА відповідав діагностичним критеріям (EULAR/ACR, 2010). Для діагностики ЛА та РА, асоційованого з *B. burgdorferi* застосовували двоетапну схему діагностики Лайм-бореліозу: ІФА та імуноблот. Для оцінки ураження суглобів використали модифікований індекс активності захворювання DAS 28.

Використовуючи тест-системи виробництва Joint Stock Company «Vector-Best» у сироватці крові пацієнтів визначали рівень цитокінів (TNF- α , IL-6, IL-8, IL-4, IL-10) методом твердофазного ІФА до та після призначеного комплексного лікування. Референтними значеннями були такі концентрації: для TNF- α – до 6 пг/мл; для IL-6 – до 10 пг/мл; для IL-8 – до 10 пг/мл; для IL-10 – до 31 пг/мл, для IL-4 – до 4 пг/мл. Шляхом бакпосіву фекалій визначали ДЗК та згідно з класифікаційними критеріями Куваєва І. Б. та Ладодо К. С., 1991, визначали ступені їх тяжкості.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою комп'ютерних програм «Microsoft Office Excel» і «STATISTICA» v.10.0 StatSoft, USA. Для кількісних даних із нормальним розподілом розраховували середнє значення ($M \pm$ стандартне відхилення SD); для кількісних даних з ненормальним розподілом – медіану (Me) та нижній (Lq) і верхній квантилі (Uq). Для порівняння правильно розподілених величин двох груп використовували t -критерій Стьюдента, при неправильному розподілі – критерій Вілкоксона, Манна – Уїтні. Результати вважали статистично достовірними при значеннях $p < 0,05$.

Результати й обговорення. У 126 обстежуваних пацієнтів вивчали динаміку цитокінового профілю до та через 3 місяці після лікування та 30 осіб склали групу контролю (табл. 1).

Таблиця 1. Динаміка вмісту цитокінів у хворих на РА, асоційований з *B. burgdorferi*, ЛА та ізольований РА до лікування (день 0) та через 3 місяці, $Me [Lq; Uq]$

Цитокіни пг/мл	Етап дослідження	Групи хворих, n			Контрольна 4 група n=30
		1 група n=39 (30,96 %)	2 група n=44 (34,92 %)	3 група n=43 (34,12 %)	
ІЛ-6	До лікування	19,09(10,34; 45,67)	11,25(8,39; 13,56)	6,78(2,45; 9,56)	0,00 (0,00; 0,00) *
	Через 3 місяці	8,98 (4,34; 29,89)**	7,89 (3,39; 9,77)**	3,33 (3,00; 4,45)**	
ІЛ-8	До лікування	9,34 (4,56; 13,56)	6,61 (3,57; 11,89)	5,06 (2,45; 9,34)	0,00 (0,00; 0,00) *
	Через 3 місяці	6,12 (5,89; 7,58)&	3,27 (3,02; 5,11)&	2,68 (2,11; 4,23)&	
ФНП- α	До лікування	12,34 (10,34; 19,09)	7,83 (4,98; 11,89)	4,78 (1,99; 8,90)	0,00 (0,00; 0,00) *
	Через 3 місяці	9,02 (9,23; 14,12)&	4,18 (3,33; 6,09)&	1,89 (1,45; 3,19)&	
ІЛ-10	До лікування	4,45 (3,09; 9,45)	13,99 (8,78; 17,95)	8,34 (5,67; 12,56)	0,15 (0,00; 1,50)*
	Через 3 місяці	6,78 (2,34; 10,12)&	17,22 (9,27; 36,67)**	12,89 (10,34; 19,09)^	
ІЛ-4	До лікування	3,56 (2,34; 5,67)	11,45 (7,22; 13,83)	4,34 (2,55; 6,89)	2,73 (1,85; 3,09) *
	Через 3 місяці	5,29 (4,64; 7,12)&	17,87 (14,09; 20,25)**	7,55 (6,23; 9,89)^	

Примітка. * – $p < 0,001$ – достовірна відмінність досліджуваних груп стосовно групи контролю; & – $p < 0,05$ – достовірна відмінність в межах однієї групи до та після лікування; ^ – $p < 0,01$ – достовірна відмінність в межах однієї групи до та після лікування; ** – $p < 0,001$ – достовірна відмінність в межах однієї групи до та після лікування.

Аналізуючи дані цитокінового профілю у пацієнтів досліджуваних когорт бачимо достовірне ($p < 0,001$) підвищення показників всіх груп цитокінів у пацієнтів з артритами (РА, асоційованим з *B. burgdorferi*, ЛА, ізольованим РА) над групою контролю практично здорових осіб. Найвищі значення відзначалися серед прозапальних цитокінів

ФНП- α , ІЛ-6, ІЛ-8 у пацієнтів 1 групи. Отримані дані відповідають дослідженням інших авторів [11–16] про те, що ФНП- α – потужний індуктор прозапальних цитокінів, зокрема ІЛ-8 та ІЛ-6, які посилюють запальну реакцію, формуючи складну імунну відповідь при РА, асоційованому з *B. burgdorferi*. До початку призначеної терапії рівень ІЛ-6 у пацієнтів

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення

1 групи в 1,7 раза перевищував рівень у групі хворих з ЛА та у 2,8 раза був більшим, ніж у пацієнтів з ізольованим РА. Аналогічна тенденція спостерігалася і з ФНП-а у когорті обстежених на РА, асоційований з *B. burgdorferi*, який був вищим у 1,5 раза, порівняно з групою пацієнтів з ЛА та в пацієнтів з РА у 2,5 раза. У хворих з РА антитіла до циклічного цитрулінового пептиду (АЦЦП) та ревматоїдний фактор (РФ), утворюючи імунні комплекси, активують макрофаги, викликаючи вивільнення запальних цитокінів, таких як ФНП-а та ІЛ-6, саме вони займають центральне місце у патогенезі РА [12], а при приєднанні до аутоімунного захворювання ще й інфекційного процесу, як у пацієнтів з РА, асоційованим з *B. burgdorferi*, впливають на посилення персистентного запального процесу в суглобах, більш тяжкий та агресивний перебіг захворювання, деструкцію кісткової тканини. Протизапальний цитокін – ІЛ-10, до початку призначеного комплексного лікування максимальних значень досягав у когорті хворих з ЛА. У сучасній науковій літературі описано, що у пацієнтів із чутливим до антибіотиків ЛА Т-клітини секретують велику кількість про-

тизапального ІЛ-10, який має вирішальне значення для обмеження запалення і незначну кількість прозапальних цитокінів [17, 18]. Щодо пацієнтів з ізольованим РА, то до початку лікування рівень прозапальних цитокінів у них перевищував проти-запальний (табл. 1).

Враховуючи факт, що у всіх пацієнтів досліджуваних груп були виявлені ДЗК високого ступеня до початку призначеного лікування (табл. 2), можемо припустити, що саме вони, з іншого боку, теж призводять до стимуляції запальної реакції з утворенням прозапальних цитокінів. Дані результати підтверджені й іншими науковцями, які вказують, що дисбіоз кишечника пов'язаний з маркерами запалення та клінічною активністю артриту [7, 10]. Високі показники ФНП-а, ІЛ-6, ІЛ-8 у пацієнтів з РА, асоційованим з *B. burgdorferi*, порівняно з пацієнтами інших двох груп, можна охарактеризувати, з однієї сторони, персистентним хронічним перебігом артриту, а з іншої – дисбіотичними змінами у товстій кишці. Тому, для досягнення стійкої ремісії у пацієнтів з артритом, потрібно звертати увагу на корекцію та нормалізацію ДЗК.

Таблиця 2. Динаміка ДЗК у пацієнтів досліджуваних когорт

ДЗК, ступені	Етап дослідження	Групи хворих, n (%)			Контрольна група n=30
		1 група 39 (30,96)	2 група 44 (34,92)	3 група 43(34,12)	
Нормоценоз	До лікування	–	7 (15,9)	16 (37,2)	29 (96,7)*
	Через 3 місяці	17 (43,6)**	35 (79,5)**	38 (86,4)**	
I ступінь	До лікування	15 (38,50)	28 (63,6)	25 (58,1)	1 (3,3)*
	Через 3 місяці	19 (48,7)	9 (20,5)**	6 (13,6)**	
II ступінь	До лікування	22 (56,4)	9 (20,5)	2 (4,7)	–
	Через 3 місяці	3 (7,7)**	–	–	
III ступінь	До лікування	2 (5,1)	–	–	–
	Через 3 місяці				

Примітка. * – $p < 0,05$ – достовірна відмінність досліджуваних груп стосовно групи контролю; ** – $p < 0,05$ – достовірна відмінність в межах групи до та після лікування.

На фоні застосування комплексного лікування з включенням полікомпонентного пробіотика “Ремедіум” ми спостерігаємо позитивні зміни у бік нормоценозу у когорті обстежуваних пацієнтів. Стосовно групи контролю всі пацієнти мали достовірно ($p < 0,05$) гірші дисбіотичні показники до початку лікування. Проте, після лікування ДЗК III ступеня не виявлено у жодного обстежуваного. А відсоткове число пацієнтів з ДЗК II ступеня у когорті пацієнтів з РА, асоційованим з *B. burgdorferi* достовірно ($p < 0,05$) знизилось на 7,3 %. Серед пацієнтів з ЛА та ізольованим РА ДЗК II ступеня після лікування виявлено не було, переважало число пацієнтів з нормоценозом, відсоток якого після лікування достовірно ($p < 0,05$) зріс, у пацієнтів з ЛА у 5 разів та в хворих з ізольованим РА у 2,3 раза.

Аналізуючи наші результати, ми знаходимо підтвердження і в дослідженнях інших сучасних науковців. Чжан та ін. [19], порівнюючи мікробіом у пацієнтів з РА та здорових осіб контрольної групи, продемонстрували, що дисбактеріоз пов'язаний з маркерами запалення та клінічною активністю артриту, а після призначення ХМПРП змінений мікробіом частково відновлюється до нормального та спостерігається значне клінічне покращення захворювання серед пацієнтів [20, 21].

Враховуючи позитивну динаміку ДЗК після корекції та нормалізації кишкової мікробіоти, бачимо з таблиці 1, достовірно ($p < 0,05$) відмінні результати у пацієнтів всіх обстежуваних когорт і у цитокіновому профілі через 3 місяці комплексного лікування. Надостовірніша різниця ($p < 0,001$) від-

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення

мічалася у пацієнтів серед значень ІЛ-6, у 1 групі після отриманого лікування через 3 місяці він знизився у 2,1 раза, у хворих 2 групи в 1,4 раза та у пацієнтів з ізольованим РА у 2 рази. Аналогічна картина спостерігалася і з ФНП-а та ІЛ-8, достовірно ($p < 0,05$) нижчих числових значень набували дані прозапальні цитокіни у пацієнтів усіх обстежуваних груп. У пацієнтів з ЛА та ізольованим РА ФНП-а досяг референтних значень норми (до 6 пг/мл) на фоні застосування комплексної терапії. Оцінюючи динаміку протизапальних цитокінів бачимо позитивний ефект від терапії, що вказує на зростання числових значень ІЛ-10 та ІЛ-4 серед пацієнтів обстежуваних груп. Найбільш достовірна ($p < 0,001$) різниця через 3 місяці від початку лікування спостерігалася у пацієнтів з ЛА серед значень ІЛ-10 та ІЛ-4. Максимальними числовими значеннями ІЛ-10 у хворих з ЛА відрізнявся від пацієнтів інших груп. Достовірна відмінність ($p < 0,01$) щодо ІЛ-10 та ІЛ-4 була у когорті пацієнтів з ізольованим РА після лікування та найменшою достовірністю ($p < 0,05$) відрізнявся рівень протизапальних цитокінів у хворих з РА, асоційованим з *B. burgdorferi*.

Отже, зростання протизапальних цитокінів (ІЛ-4, ІЛ-10) та зниження прозапальних (ФНП-а, ІЛ-8, ІЛ-6) свідчить про ефективність застосування комплексної терапії, що, у свою чергу, приво-

дить до зниження активності захворювання, обмеження вогнища запалення.

Висновки. Включення до комплексної терапії пацієнтів з артритом пробіотика "Ремедіум" дозволяє статистично достовірно ($p < 0,05$) покращити ДЗК за рахунок нормалізації мікробіоти кишки, шляхом зниження умовно-патогенної мікрофлори, яка провокує міграцію аутореактивних клітин в суглоб, викликаючи запальний процес синовіальної оболонки та посилює запальну реакцію з гіперпродукцією прозапальних цитокінів. А відновлення мікробіоти, у свою чергу, сприяє швидшій нормалізації інтерлейкінового профілю пацієнтів за рахунок збільшення протизапальних цитокінів та зниження прозапальних, що дозволить швидше знизити активність захворювання та досягти ремісії.

Перспективи подальших досліджень. Вплив мікробіоти на запалення при артриті потребує подальшого ретельного дослідження. Використання пробіотичних препаратів у схемах комплексної терапії пацієнтів з РА, асоційованим з *B. burgdorferi*, ЛА та ізольованим РА, шляхом нормалізації якісного та кількісного складу кишкової мікробіоти, дозволить швидше досягти ремісії у пацієнтів даних когорт не збільшуючи дозу ХМПРП, чи призначати їх комбінацію, чи продовжувати антибіотикотерапію у пацієнтів з діагностованим Лайм-бореліозом.

ЛІТЕРАТУРА

1. Yurkovetskiy L. A. Microbiota and autoimmunity: exploring new avenues / L. A. Yurkovetskiy, J. M. Pickard, A. V. Chervonsky // Cell Host. Microbe. – 2015. – Vol. 15 (5). – P. 548–552. DOI: 10.1016/j.chom.2015.04.010.
2. Rooney C. M. The role of the microbiome in driving RA-related autoimmunity / C. M. Rooney, K. Mankia, P. Emery // Front. Cell Dev. Biol. – 2020. – Vol. 8. DOI: 10.3389/fcell.2020.538130.
3. Intestinal Dysbiosis and Rheumatoid Arthritis: A Link between Gut Microbiota and the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis / G. Horta-Baas, M. D. S. Romero-Figueroa, A. J. Montiel-Jarquín [et al.] // J. Immunol. Res. – 2017. DOI: 10.1155/2017/4835189.
4. The gut microbiome and elevated cardiovascular risk in obesity and autoimmunity / L. J. Kasselmann, N. A. Vernice, J. DeLeon [et al.] // Atherosclerosis. – 2018. – Vol. 271. – P. 203–213. DOI: 10.1155/2017/4835189.
5. The human gut microbiome in early-onset type 1 diabetes from the TEDDY study / T. Vatanen, E. A. Franzosa, R. Schwager [et al.] // Nature. – 2018. – Vol. 562 (7727). – P. 589–594. DOI: 10.1038/s41586-018-0620-2.
6. An Antibiotic-Impacted Microbiota Compromises the Development of Colonic Regulatory T Cells and Predisposes to Dysregulated Immune Responses / X. Zhang, T. C. Borbet, A. Fallegger [et al.] // mBio. – 2021. – Vol. 12 (1). – P. e03335-20. DOI: 10.1128/mBio.03335-20.
7. Kondo N. Cytokine Networks in the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis / N. Kondo, T. Kuroda, D. Kobayashi // Int. J. Mol. Sci. – 2021. – Vol. 22 (20). – P. 10922. DOI: 10.3390/ijms222010922.
8. Role of IL-23/IL-17 pathway in rheumatic diseases: An overview / C. Schinocca, C. Rizzo, S. Fasano [et al.] // Front. Immunol. – 2021. – Vol. 12. – P. 637829. DOI: 10.3389/fimmu.2021.637829.
9. Defining inflammatory cell states in rheumatoid arthritis joint synovial tissues by integrating single-cell transcriptomics and mass cytometry / F. Zhang, K. Wei, K. Slowikowski [et al.] // Nat. Immunol. – 2019. – Vol. 20 (7). – P. 928–942. DOI: 10.1038/s41590-019-0378-1.
10. Maślińska M. Dysbiosis, gut-blood barrier rupture and autoimmune response in rheumatoid arthritis and schizophrenia / M. Maślińska // Reumatologia. – 2021. – Vol. 59 (3). – P. 180–187. DOI: 10.5114/reum.2021.107588.
11. McInnes I. B. Pathogenetic insights from the treatment of rheumatoid arthritis / I. B. McInnes, G. Schett // Lancet. – 2017. – Vol. 389 (10086). – P. 2328–2337. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31472-1.
12. England B. R. Anticitrullinated protein antibodies: Origin and role in the pathogenesis of rheumatoid arthritis / B. R. England, G. M. Thiele, T. R. Mikuls // Curr. Opin. Rheumatol. – 2017. – Vol. 29 (1). – P. 57–64. DOI: 10.1097/BOR.0000000000000356.

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення

13. Affinity maturation drives epitope spreading and generation of proinflammatory anti-citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis / S. E. Elliott, S. Kongpachith, N. Lingampalli [et al.] // *Arthritis Rheumatol.* – 2018. – Vol. 70 (12). – P. 1946–1958. DOI: 10.1002/art.40587.
14. Okamoto K. Osteoimmunology / K. Okamoto, H. Takayanagi // *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* – 2019. – Vol. 9 (1). – P. a031245. DOI: 10.1101/cshperspect.a031245.
15. Efficacy and safety of infliximab: A comparison with other biological disease-modifying anti-rheumatic drugs / D. Kobayashi, S. Ito, C. Takai [et al.] // *Mod. Rheumatol.* – 2018. – Vol. 28 (4). – P. 599–605. DOI: 10.1080/14397595.2017.1380250.
16. Hirano T. IL-6 in inflammation, autoimmunity and cancer / T. Hirano // *Int. Immunol.* – 2021. – Vol. 33 (3). – P. 127–148. DOI: 10.1093/intimm/dxaa078.
17. Borrelia burgdorferi peptidoglycan is a persistent antigen in patients with Lyme arthritis / B. L. Jutras, R. B. Lochhead, Z. A. Kloos [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci.* – 2019. – Vol. 116 (27). – P. 13498–13507. DOI: 10.1073/pnas.1904170116.
18. Динаміка інтерлейкінів у хворих на Лайм-бореліоз / М. І. Шкільна, М. А. Андрейчин, О. Л. Івахів [et al.] // *Медична та клінічна хімія.* – 2020. – №1. – С. 17–22.
19. The oral and gut microbiomes are perturbed in rheumatoid arthritis and partly normalized after treatment / X. Zhang, D. Zhang, H. Jia [et al.] // *Nature Medicine.* – 2015. – Vol. 21 (8). – P. 895–905. DOI: 10.1038/nm.3914.
20. The gut-joint axis in rheumatoid arthritis / M. M. Zaiss, Wu. H. J. Joyce, D. Mauro [et al.] // *Nat. Rev. Rheumatol.* – 2021. – Vol. 17 (4). – P. 224–237. DOI: 10.1038/s41584-021-00585-3.
21. Characteristics of the gut microbiome and its relationship with peripheral CD4(+) T cell subpopulations and cytokines in rheumatoid arthritis / Q. Wang, S. X. Zhang, M. J. Chang [et al.] // *Front. Microbiol.* – 2022. – Vol. 13. – P. 799602. DOI: 10.3389/fmicb.2022.799602.

REFERENCES

1. Yurkovetskiy, L.A., Pickard, J.M., & Chervon-sky, A.V. (2015). Microbiota and autoimmunity: exploring new avenues. *Cell Host. Microbe.*, 17(5), 548-552. DOI: 10.1016/j.chom.2015.04.010.
2. Rooney, C.M., Mankia, K., & Emery, P. (2020). The role of the microbiome in driving RA-related autoimmunity. *Front. Cell Dev. Biol.*, 8, 538130. DOI: 10.3389/fcell.2020.538130.
3. Horta-Baas, G., Romero-Figueroa, M.D.S., Montiel-Jarquín, A.J., Pizano-Zárate, M.L., García-Mena, J., & Ramírez-Durán, N. (2017). Intestinal Dysbiosis and Rheumatoid Arthritis: A Link between Gut Microbiota and the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *J. Immunol. Res.*, 4835189. DOI: 10.1155/2017/4835189.
4. Kasselmann, L.J., Vernice, N.A., DeLeon, J., & Reiss, A.B. (2018). The gut microbiome and elevated cardiovascular risk in obesity and autoimmunity. *Atherosclerosis*, 271, 203-213. DOI: 10.1155/2017/4835189.
5. Vatanen, T., Franzosa, E.A., Schwager, R., Tripathi, S., Arthur, T.D., Vehik, K., ... She, J.X. (2018). The human gut microbiome in early-onset type 1 diabetes from the TEDDY study. *Nature*, 562(7727), 589-594. DOI: 10.1038/s41586-018-0620-2.
6. Zhang, X., Borbet, T. C., Fallegger, A., Wiperman, M. F., Blaser, M. J., & Müller, A. (2021). An Antibiotic-Impacted Microbiota Compromises the Development of Colonic Regulatory T Cells and Predisposes to Dysregulated Immune Responses. *mBio*, 12(1), e03335-20. DOI: 10.1128/mBio.03335-20.
7. Kondo, N., Kuroda, T., & Kobayashi, D. (2021). Cytokine Networks in the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *Int. J. Mol. Sci.*, 22(20), 10922. DOI: 10.3390/ijms222010922.
8. Schinocca, C., Rizzo, C., Fasano, S., Grasso, G., Barbera, L.L., Ciccia, F., & Guggino, G. (2021). Role of IL-23/IL-17 pathway in rheumatic diseases: An overview. *Front. Immunol.*, 12, 637829. DOI: 10.3389/fimmu.2021.637829.
9. Zhang, F., Wei, K., Slowikowski, K., Fonseka, C.Y., Rao, D.A., Kelly, S., ... Salomon-Escoto, K. (2019). Defining inflammatory cell states in rheumatoid arthritis joint synovial tissues by integrating single-cell transcriptomics and mass cytometry. *Nat. Immunol.*, 20(7), 928-942. DOI: 10.1038/s41590-019-0378-1.
10. Maślińska, M. (2021). Dysbiosis, gut-blood barrier rupture and autoimmune response in rheumatoid arthritis and schizophrenia. *Reumatologia*, 59(3), 180-187. DOI: 10.5114/reum.2021.107588.
11. McInnes, I. B., & Schett, G. (2017). Pathogenetic insights from the treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet*, 389(10086), 2328-2337. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31472-1.
12. England, B.R., Thiele, G.M., & Mikuls, T.R. (2017). Anticitrullinated protein antibodies: Origin and role in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 29(1), 57-64. DOI: 10.1097/BOR.0000000000000356.
13. Elliott, S.E., Kongpachith, S., Lingampalli, N., Adamska, J.Z., Cannon, B.J., Mao, R., Blum, L.K., & Robinson, W.H. (2018). Affinity maturation drives epitope spreading and generation of proinflammatory anti-citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol.*, 70 (12), 1946-1958. DOI: 10.1002/art.40587.
14. Okamoto, K., & Takayanagi, H. (2019). Osteoimmunology. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.*, 9(1), a031245. DOI: 10.1101/cshperspect.a031245.
15. Kobayashi, D., Ito, S., Takai, C., Hasegawa, E., Nomura, Y., Otani, H., ... Narita, I. (2018). Efficacy and safety of infliximab: A comparison with other biological disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Mod. Rheumatol.*, 28(4), 599-605. DOI: 10.1080/14397595.2017.1380250.
16. Hirano, T. (2021). IL-6 in inflammation, autoimmunity and cancer. *Int. Immunol.*, 33(3), 127-148. DOI: 10.1093/intimm/dxaa078.
17. Jutras, B.L., Lochhead, R.B., Kloos, Z.A., Biboy, J., Strle, K., Booth, C.J., ... Jacobs-Wagner, C. (2019). Borrelia burgdorferi peptidoglycan is a persistent antigen in patients with Lyme arthritis. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 116(27), 13498-13507. DOI: 10.1073/pnas.1904170116.

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення

18. Shkilna, M.I., Andreychyn, M.A., Ivakhiv, O.L., Iosyk, I.I., Zavidniuk, N.H., Tvorko, M.S., & Klishch, I.M. (2020). Dynamics of interleukins in patient with Lyme Borreliosis. *Medical and Clinical Chemistry*, 1, 17-22.

19. Zhang, X., Zhang, D., & Jia, H. (2015). The oral and gut microbiomes are perturbed in rheumatoid arthritis and partly normalized after treatment. *Nature Medicine*, 21(8), 895-905. DOI: 10.1038/nm.3914.

20. Zaiss, M.M., Joyce, Wu, H.J., Mauro, D. (2021). The gut-joint axis in rheumatoid arthritis. *Nat. Rev. Rheumatol.*, 17(4), 224-237. DOI: 10.1038/s41584-021-00585-3.

21. Wang, Q., Zhang, S.X., Chang, M.J., Qiao, J., Wang, C.H., & Li X. F. (2022). Characteristics of the gut microbiome and its relationship with peripheral CD4(+) T cell subpopulations and cytokines in rheumatoid arthritis. *Front. Microbiol.*, 13, 799602. DOI: 10.3389/fmicb.2022.799602.

FEATURES OF THE CYTOKINE PROFILE AND DYSBIOTIC CHANGES IN THE COLON IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS ASSOCIATED WITH *BORRELIA BURGENDORFERI* ON THE BACKGROUND OF COMPLEX THERAPY USING PROBIOTICS

©S. I. Smiyan, V. V. Yuskevych

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University

SUMMARY. An interesting fact is that the presence of arthritis in patients associated with *Borrelia burgdorferi* (*B. burgdorferi*) leads to significant changes in the microbiome, causing gut dysbiosis, triggering a cascade of inflammatory reactions with hyperproduction of proinflammatory cytokines, which in turn play an important role in the progression of the inflammatory process in joints. An imbalance towards the maximum values of pro-inflammatory cytokines contributes to an increased inflammatory reaction in the body, causes a more severe and aggressive course of the disease, and contributes to the destruction of bone tissue.

The aim – to evaluate the effect of the proposed scheme of complex treatment with the use of a probiotic on the dynamics of TNF- α , IL-6, IL-8, IL-4, IL-10 against the background of intestinal dysbiotic changes (IDC) in patients with rheumatoid arthritis (RA), associated *B. burgdorferi*.

Material and Methods. We examined 126 patients aged 19–73 with *B. burgdorferi*-associated RA, Lyme arthritis (LA), isolated RA, and 30 people of the control group. Disease activity was assessed using the Disease Activity Score (DAS 28) index. Cytokine levels (TNF- α , IL-6, IL-8, IL-4, IL-10) were determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The qualitative and quantitative composition of the intestinal microbiota was determined by faecal culture, and the degree of dysbiosis was determined.

Results. After the use of complex therapy with "Remedium" probiotic, a statistically significant ($p < 0.05$) decrease in the levels of pro-inflammatory cytokines (TNF- α , IL-6, IL-8) and a significant ($p < 0.05$) increase in anti-inflammatory (IL-10, IL-4) among patients of all studied groups were established. The highest levels of pro-inflammatory cytokines before the prescribed therapy were in patients with RA associated with *B. burgdorferi*, and anti-inflammatory cytokines in patients with LA. After treatment, IDC decreased statistically significantly ($p < 0.05$) towards normocenosis, the percentage of which increased by 5 times among patients with RA and by 2.3 times in patients with isolated RA.

Conclusions. The inclusion of probiotic in the complex therapy of patients with arthritis allows for a statistically significant ($p < 0.05$) improvement in the IDC and contributes to a faster normalization of the interleukin profile of patients due to an increase in anti-inflammatory cytokines and a decrease in pro-inflammatory ones.

KEY WORDS: *Borrelia burgdorferi*; Lyme arthritis; cytokines; dysbiosis.

Отримано 09.03.2023

Електронна адреса для листування: smyjan@tdmu.edu.ua