

Išsėtinė sklerozė: liga ir jos sąsajos su žarnyno mikrobiotos pokyčiais

Akvilė Bružaitė*

Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija, Neuromokslų institutas, Eivenių g. 2, LT-50161 Kaunas, Lietuva
Neuroscience institute, Medical academy, Lithuanian University of Health Sciences, Eiveniu 2, LT-50161 Kaunas, Lithuania

Alvita Vilkevičiūtė

Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija, Neuromokslų institutas, Eivenių g. 2, LT-50161 Kaunas, Lietuva
Neuroscience institute, Medical academy, Lithuanian University of Health Sciences, Eiveniu 2, LT-50161 Kaunas, Lithuania

Renata Balnytė

Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija, Neurologijos klinika, Eivenių g. 2, LT-50161 Kaunas, Lietuva
Department of Neurology, Medical Academy, Lithuanian University of Health Sciences, Eiveniu 2, LT-50161 Kaunas, Lithuania

Agnė Giedraitienė

Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Mikrobiologijos ir virusologijos institutas, Eivenių g. 4, LT-50103 Kaunas, Lietuva
Institute of Microbiology and Virology, Lithuanian University of Health Sciences, Eiveniu 4, LT-50103 Kaunas, Lithuania

Rasa Liutkevičienė

Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija, Neuromokslų institutas, Eivenių g. 2, LT-50161 Kaunas, Lietuva
Neuroscience institute, Medical academy, Lithuanian University of Health Sciences, Eiveniu 2, LT-50161 Kaunas, Lithuania

Santrauka. Žmogaus žarnyno mikrobiota veikia šeimininko sveikatą per įvairius fiziologinius mechanizmus. Mikrobiota sąveikauja su imunine sistema, moduluodama T, B limfocitų ir kitų imuninės sistemos ląstelių veiklą. Subalansuota mikrobiota palaiko žarnyno barjerinę funkciją, išlaikydama nepažeistą žarnyno gleivinę ir vengdama patogenų invazijos. Priešingai, žarnyno mikrobų kiekio disbalansas (disbiozė) gali skatinti prouždegimines imunines reakcijas, susijusias su įvairių autoimuninių neurouždegiminių ligų patogenezė.

Išsėtinė sklerozė (IS) – lėtinė autoimuninė liga, pažeidžianti centrinę nervų sistemą (CNS) ir pasi-
reiškianti demielinizacijos procesu, glioze, uždegimu ir neuronų praradimu. Visame pasaulyje nustatyta
daugiau nei 2,8 mln. IS atvejų, o vertinant tyrimų duomenis nuo 2001 metų iki 2015 metų, sergamumas IS
Lietuvoje gerokai išaugo. IS etiologija tiriama, siekiant geriau suprasti genetinį polinkį ir kitų veiksnių
daromą įtaką šios ligos vystymuisi. Žarnyno mikrobiota kelia didelį susidomėjimą dėl galimų sąsajų tarp
disbiozės ir IS vystymosi. Naujausi tyrimai atskleidžia, kad žarnyno mikrobiotos sudėtis yra susijusi su IS
patogeneze ir yra vienas iš pagrindinių šios ligos vystymosi ir progresavimo veiksnių. Sergančiųjų IS mi-

* **Adresas:** Akvilė Bružaitė, Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Neuromokslų institutas, Eivenių g. 2, LT-50161 Kaunas.
Tel. 32 69 91. El. paštas akvile.bruzaitė@ismu.lt

Received: 17/04/2025. **Accepted:** 08/05/2025

Copyright © Akvilė Bružaitė, Alvita Vilkevičiūtė, Renata Balnytė, Agnė Giedraitienė, Rasa Liutkevičienė, 2024. Published by Vilnius University Press. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

krobiotos sudėtis skiriasi nuo sveikų asmenų mikrobiotos sudėties. Thirion ir kt. atlikto tyrimo rezultatai atskleidė, kad sergantiems IS sumažėjo *Peptostreptococcus*, *Micrococcus*, *Enterococcus* ir *Lactobacillus* ir padidėjo tokių bakterijų kaip *Staphylococcus*, *Fusobacterium*, *Bacteroides*, *Porphyromonas* genčių kiekis. Supratus žarnyno mikrobiotos ir IS sąveiką, gali atsirasti naujų terapinių taikinių ir išryškėti mikrobiotos balanso, kaip itin svarbaus neurologinės sveikatos aspekto, palaikymo svarba.

Šiame apžvalginiam straipsnyje pateikiama informacija apie ligą, jos epidemiologiją ir etiologiją bei analizuojamos mikrobiotos ir IS sąsajos.

Raktažodžiai: išsėtinė sklerozė, žarnyno mikrobiota, bakterijos, žarnyno–smegenų ašis, kraujo – smegenų barjeras

Multiple Sclerosis: The Disease and its Association with Changes in the Gut Microbiota

Summary. The human gut microbiota influences the host's health through various physiological mechanisms. It interacts with the immune system by modulating the activity of T and B lymphocytes and other immune cells. A balanced microbiota maintains the intestinal barrier function by preserving intestinal mucosa's integrity and preventing invasions of pathogens. Conversely, an imbalance in gut microbial content, known as dysbiosis, may promote pro-inflammatory immune responses associated with the pathogenesis of various autoimmune neuroinflammatory diseases.

Multiple sclerosis (MS) is a chronic autoimmune disease that affects the central nervous system (CNS) and is characterised by demyelination, gliosis, inflammation, and neuronal loss. More than 2.8 million people worldwide have been diagnosed with MS. The incidence of the disease in Lithuania significantly increased between 2001 and 2015. Researchers are investigating the etiology of MS to better understand genetic predisposition and other factors contributing to its development. The gut microbiota is of great interest due to potential links between dysbiosis and the onset of MS. Recent studies indicate that the composition of gut microbiota plays a role in the pathogenesis of MS and is one of the key factors in the development and progression of the disease. The microbiota composition in MS patients differs from that of healthy individuals. A study by Thirion et al. observed a decrease in *Peptostreptococcus*, *Micrococcus*, *Enterococcus*, and *Lactobacillus*, alongside an increase in bacterial genera such as *Staphylococcus*, *Fusobacterium*, *Bacteroides*, and *Porphyromonas* in MS patients. Understanding the interaction between the gut microbiota and MS may provide new targets for therapeutic interventions and emphasize the importance of maintaining microbiota balance as a key aspect of neurological health.

This review article provides information on the disease, its epidemiology, and etiology, and analyses the association between the microbiota and MS.

Keywords: multiple sclerosis, gut microbiota, bacteria, gut-brain axis, blood-brain barrier.

Įvadas

Žmogaus žarnyno mikrobiota veikia šeiminingo sveikatą per įvairius fiziologinius mechanizmus, tačiau daugiausia – per imuninės sistemos moduliaciją [1]. Mikrobiota sąveikauja su imunine sistema, moduliuodama T, B limfocitų ir kitų imuninės sistemos ląstelių veiklą [2]. Subalansuota mikrobiota palaiko žarnyno barjerinę funkciją, išlaikydama nepažeistą žarnyno gleivinę ir vengdama patogenų invazijos [1]. Priešingai, žarnyno mikrobų kiekio disbalansas (disbiozė) gali prisidėti prie kraujo ir smegenų barjero (BBB) vientisumo praradimo, todėl imuninės ląstelės gali prasiskverbti į centrinę nervų sistemą (CNS). Disbiozė gali skatinti prouždegimines imunines reakcijas, susijusias su įvairių autoimuninių neuromiškingųjų ligų patogenezė [2].

Išsėtinė sklerozė (IS) – autoimuninė uždegiminė CNS liga, kuriai būdinga nervus apsaugančios medžiagos mielino irimas (demyelinizacija), aksonų pažeidimas ir progresuojanti neurolo-

ginė negalia [3]. Manoma, kad histopatologiniai IS požymiai atsiranda dėl imuninės atakos prieš mielino apvalkalą, kurioje dalyvauja T, B limfocitai ir makrofagai [4]. Demyelinizuojančių pakitimų kaupimasis smegenų pilkojoje ir baltojoje medžiagoje ir (arba) nugaros smegenyse yra patologinis IS požymis [5]. Kaupiantis demyelinizuojantiems pakitimams, liga pasireiškia įvairiais neurologiniais simptomais: regos sutrikimu, galūnių tirpimu ir dilgčiojimu, šlapimo pūslės ir žarnyno funkcijų sutrikimais bei pažinimo funkcijų sutrikimais [3]. Visame pasaulyje nustatyta daugiau kaip 2,8 mln. IS atvejų [6]. Nors IS dažniausiai pasireiškia jauniems suaugusiesiems, tačiau šia liga gali sirgti ir asmenys, jaunesni negu 18 metų (iki 5 proc.) [7]. Nustatyta, kad lytis yra vienas iš rizikos veiksnių susirgti IS, tad moterys šia liga serga dažniau nei vyrai (santykiu 2,5–3,5:1) [8], tačiau vyrams pasireiškia stipresni kognityviniai sutrikimai ir vyrai greičiau įgyja negalią [9]. Rizika susirgti IS yra didesnė šalių, esančių toliau nuo pusiaujo, gyventojams, gali būti, kad dėl sumažėjusio vitamino D kiekio organizme [10]. Vakarų šalyse sergamumas šia liga nuolat didėja [8]. Tyrimo duomenys rodo, kad nuo 2001 iki 2015 m. sergamumas IS Lietuvoje gerokai padidėjo. 2001 m. IS buvo diagnozuota 162 naujiems asmenims, o 2015 m. diagnozuoti 343 nauji IS atvejai [11].

IS etiologija ir patogenezė yra sudėtinga, tačiau atlikti moksliniai tyrimai leidžia geriau suprasti genetinį polinkį susirgti IS ir kitų veiksnių (rūkymo, mažo vitamino D, omega-3 riebalų rūgščių kiekio, didelio sočiųjų riebalų kiekio, virusinės ir bakterinės infekcijų ir mikroorganizmų, taip pat jų metabolitų) daromą įtaką šios ligos vystymuisi [6]. Žarnyno mikrobiotos pusiausvyros sutrikimai gali lemti pernelyg aktyvų imuninį atsaką, dėl kurio paūmėja tokios autoimuninės ligos kaip IS [12]. Naujausi tyrimai nurodo, kad žarnyno mikrobiotos sudėtis yra susijusi su IS patogenezė ir yra vienas iš pagrindinių šios ligos vystymosi ir progresavimo veiksnių [13, 14]. Tačiau dabartinius mikrobiotos tyrimus, susijusius su IS, riboja santykinai mažas analizuojamos kohortos dydis ir netinkamas daugelio sukeliančių veiksnių, tokių kaip genetinis heterogeniškumas, geografinė padėtis, ligos tipas, gydymas ir mityba, įvertinimas [15].

Žarnyno mikrobiota

Yra žinoma, kad žmogaus virškinimo trakte gyvena daugiau kaip 100 trilijonų mikroorganizmų (įskaitant bakterijas, virusus, grybelius ir archėjas). Žarnyno mikrobiota atlieka svarbų vaidmenį palaikant žmogaus organizmo homeostazę, taip pat padeda reguliuoti įvairias šeiminingo fiziologines funkcijas (endokrininius procesus, imuninį atsaką ir dalyvauja formuojantis įgimtajai bei adaptyviajai atminčiai) [16]. Žarnyno mikrobiotos sudėtis priklauso tiek nuo genetinių, tiek nuo aplinkos veiksnių [17]. Tyrimų duomenimis, mikrobiotos įvairovė kinta dėl amžiaus, gyvenimo būdo, antibiotikų ir kitų vaistų vartojimo bei mitybos [18]. Pavyzdžiui, iš maisto gautas riebalų rūgštis ir angliavandenius perdirba fermentuojančios bakterijos – *Bacteroides spp.* Tad žmogaus mityba vaidina lemiamą vaidmenį žarnyno mikrobiotos formavimosi procese. Mikrobiotos įvairovė ir gausa yra siejama su geru imuniniu atsaku ir mažesne ligų išsivystymo rizika [19].

Naujausi moksliniai duomenys rodo, kad žarnyno disbiozė yra pagrindinė **neurologinių sutrikimų patogenezės priežastis**. Mikroorganizmai per žarnyno–smegenų ašį (angl. *gut-brain axis*) palaiko medžiagų apykaitos, imuninio atsako ir CNS sąveiką [20]. Žarnyno mikrobiotos pokyčiai gali paveikti metabolinius procesus, todėl gali sumažėti neuroapsauginis poveikis ir padidėti neurodegeneracinių ligų rizika. Žarnyno mikrobiotos disbalansas laikomas rizikos veiksniu CNS ligoms, pavyzdžiui, psichikos, neurodegeneraciniams ir neurouždegiminiams sutrikimams, taip pat nustatyta disbiozės įtaka ir IS išsivystymui [21]. Kiti tyrimai atskleidė, kad pacientų, sergančių

Alzheimerio liga, žarnyno mikrobiotoje gali sumažėti probiotinių bakterijų genčių, tokių kaip *Lactobacillus* ir *Bifidobacterium*, kiekis, ir tai gali turėti įtakos padidėjusiai uždegiminių citokinų gamybai [22]. Žarnyno ir imuninės sistemos sąveika yra siejama ne tik su neurologiniais, bet ir su **autoimuniniais sutrikimais**, įskaitant I tipo diabetą ir reumatoidinį artritą [23]. Disbiozė pastebėta pacientams, sergantiems autoimuninėmis ligomis [2]. Autoimuninių ligų atvejais žarnyno mikrobiotos pakitimai pasireiškia anksčiau nei pati liga [23]. Autoimunines reakcijas skatinantys mechanizmai dar nėra išaiškinti, tačiau suprantama, kad sustiprėjusios uždegiminės reakcijos gali padidinti audinių pažeidimus [24].

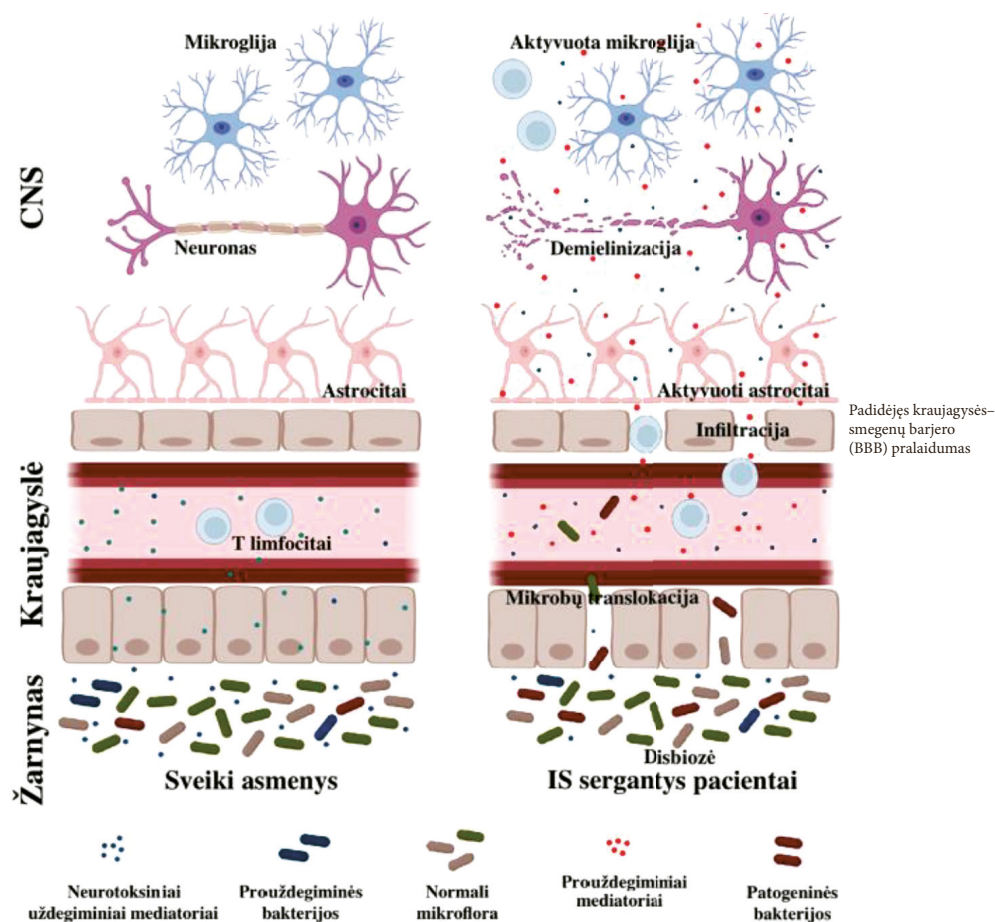
Sveiko asmens žarnyno mikrobiota, gamindama priešuždegimines molekules, slopina uždegiminių procesus, tad žarnyno disbiozė yra siejama su uždegimu žarnyne ir sukelia **neurouždegiminių procesus** [25]. Sergant uždegiminėmis žarnyno ligomis, imuninė sistema taikosi į reziduojančią mikrobiotą, taip pakeisdama bendrą žarnyno mikrobiotos struktūrą. Taikiny, nukreiptas į ne patogeninius mikroorganizmus, ir jų pašalinimas iš žarnyno gali turėti didelį poveikį šeimininko imuninei sistemai [24]. Naujausi rezultatai rodo, kad žarnyno mikrobiotos ir neurouždegimo sąveika yra abipusė. Disbiozė gali sukelti neurouždegimą ir atvirkščiai – sergant neurouždegiminėmis ligomis gali prasidėti disbiozės procesas. Tačiau eksperimentiniai tyrimai rodo, kad žarnyno mikrobiotos sudėties pokyčiai turi didelę įtaką neurouždegimui ir ligos eigai [24]. Tyrimai su pelėmis ir žmonėmis atskleidė, kad mikrobiota potencialiai gali turėti įtakos ligoms, kurias veikia skirtingos imuninės efektorinės ląstelės ir įvairūs metaboliniai, imuniniai ir neuroendokrininiai veiksniai, kuriuos moduliuoja žarnyno mikrobai [15]. Manoma, kad histopatologiniai IS požymiai atsiranda dėl T, B ląstelių ir makrofagų imuninės atakos prieš mielino apvalkalą [4]. Imuninis atsakas sukelia aksonų pažeidimus ir potencialiai gali paskatinti savaiminį lėtinį neurodegeneracinį procesą. CNS reziduojančios ląstelės, tokios kaip mikroglijos ir astrocitai, papildomai išskiria uždegimines molekules, kurios dar labiau sustiprina neurodegeneraciją [24].

Sąsajos tarp žarnyno disbiozės ir išsėtinės sklerozės

Įvairūs klinikiniai tyrimai parodė, kad gerosios bakterijos (probiotikai) palaiko sveiką žarnyno bakterijų balansą, didina antikūnų gamybą, stiprina žarnyno barjerą ir moduliuoja imunines reakcijas. Vartojant probiotikus, kurių sudėtyje yra gausu *Bifidobacterium spp.*, *Lactobacillus spp.*, *Bacillus spp.* ir *Streptococcus spp.*, gali labai sumažėti uždegiminių serumo biožymenų, ypač C reaktyviojo baltymo (CRB), kiekis. Atlikus 12 savaičių atsitiktinių imčių kontroliuojamą tyrimą, paaiškėjo, kad vartojant probiotikus gali ne tik pagerėti psichikos sveikatos parametrai, bet ir sumažėti uždegiminių žymenų ir oksidacinio streso metabolitų (įskaitant azoto oksido (NO) ir malondialdehido (MDA)) kiekis [26]. Taip pat įrodyta, kad žarnyno bifidobakterijos atlieka apsauginį vaidmenį IS patogenezėje. Mažesnis bifidobakterijų kiekis neigiamai koreliuoja su interleukino-17A (IL-17A) kiekiu pacientų smegenų skystyje ir plazmoje. IL-17 gaminančios uždegiminės Th17 ląstelės atlieka svarbų vaidmenį IS patogenezėje [25]. Tankou ir bendraautorių atliktas tyrimas parodė, kad probiotikų vartojimas padidino bakterijų genčių, pavyzdžiui, *Lactobacillus*, kurių trūksta IS sergantiems pacientams, kiekį. Tyrimo metu nustatyta, kad vartojant probiotikus sumažėjo *Akkermansia* ir *Blautia* genčių, kurios anksčiau buvo siejamos su uždegimo ir disbiozės atsiradimu. Taip pat probiotikų vartojimas sukėlė priešuždegiminį imuninį atsaką ir buvo susijęs su sumažėjusia IS rizikos alelio *HLA-DQA1* raiška [27]. Pastaruoju metu mokslininkai daug dėmesio skiria mikrobiota pagrįstų intervencijų, įskaitant probiotikus, prebiotikus ir fekalinės

mikrobiotos transplantaciją, panaudojimo galimybių plėtojimui. Šiomis strategijomis siekiama atkurti sveiką žarnyno bakterijų pusiausvyrą. Jos galėtų padėti moduluoti pacientų, sergančių IS, imuninį atsaką [26].

IS sergantiems pacientams būdingas padidėjęs bakterijų patekimas iš žarnyno į kraujotakos sistemą [28]. Disbiozė gali paskatinti patogeninių bakterijų gausėjimą ir kenksmingų toksinų išsiskyrimą, todėl susidaro uždegiminė aplinka ir pažeidžiamas žarnyno barjeras [29]. Dėl padidėjusio žarnyno pralaidumo lipopolisacharidai (LPS) ir kiti bakterijų metabolitai patenka į kraujotaką ir sukelia sisteminį uždegimą [24]. Be to, tam tikros bakterijos gali tiesiogiai veikti imuninę sistemą, reguliuodamos imuninių ląstelių, tokių kaip T, B ląstelės, dendritinės ląstelės bei makrofagai, vystymąsi ir efektyvumą. LPS sukkelto uždegimo, žarnyno pralaidumo ir imuninės sistemos suaktyvėjimo derinys sukuria puikias sąlygas lėtinių ligų išsivystymui [29]. Žarnyno disbiozė ir mikrobu translokacija sergantiesiems IS sutrikdo BBB pralaidumą ir skatina CNS reziduojančių ląstelių aktyvavimą. Autoreaktyvios T ląstelės per pažeistą BBB patenka į CNS, o lėtinis mikroglijos ir astrocitų aktyvavimas sukelia šių ląstelių gaminamų uždegiminių mediatorių kiekio pokyčius, taip sukeliamas neurouždegimas. Žarnyno disbiozė taip pat [28]. Be to, žarnyno disbiozė gali lemti potencialių priešuždegiminių bakterijų ir jų pagamintų produktų sumažėjimą, pavyzdžiui, trumpųjų grandinių riebalų rūgščių (SCFA) sumažėjimas gali prisidėti prie uždegimo skatinimo (pav.) [29].



Pav. Žarnyno mikrobiotos ir CNS sąsaja sveikų ir sergančių IS pacientų organizme [28]

Hipotezė, kad žarnyno mikrobiota yra CNS uždegiminės demielinizacijos priežastis, pirmą kartą buvo patikrinta naudojant gyvūnų IS modelį (eksperimentinį autoimuninį encefalomyelito (EAE) modelį). Gydymas plataus spektro antibiotikais paveikė EAE uždegiminio proceso ir uždegimo reguliavimo pusiausvyrą, moduluodamas žarnyno mikrobiotą ir Treg ląstelių populiacijas [24]. Tyrimai, atlikti naudojant EAE, rodo, kad žarnyno mikrobiotos pokyčiai gali turėti įtakos ligos sunkumui. Taip pat į šiuos modelius įkėlus tam tikras bakterijų rūšis, gali gerėti arba blogėti IS simptomai. Naudojant EAE modelį, nustatyti pakitimai žarnyne [24]:

- padidėjęs žarnyno pralaidumas,
- Th1 ir Th17 ląstelių padidėjimas,
- neurouždegimo paūmėjimas,
- žarnyno disbiozė (**lentelė**).

Lentelė. Bakterijų skirtumai pacientams, sergantiems IS

Šaltinis	Sumažėjimas	Padidėjimas	Reikšmė
Cekavičiūtė ir kt., 2017 [30]	<i>Bacteroides</i> <i>Parabacteroides</i> <i>Prevotella</i> <i>Lactobacillus</i>	<i>Akkermansia</i> <i>Ruminococcus</i> <i>Blautia</i> <i>Bifidobacterium</i> <i>Acinetobacter</i>	<i>Bacteroides</i> sumažėjimas siejamas su priešuždegiminiais procesais organizme. <i>Akkermansia</i> , <i>Ruminococcus</i> padidėjimas siejamas su uždegiminių procesų aktyvavimu ir reguliuoja T ląstelių imuninį atsaką. Sumažėjęs <i>Lactobacillus</i> ir <i>Bifidobacterium</i> kiekis gali turėti įtakos padidėjusiai uždegiminių citokinų gamybai
Zhou ir kt., 2022 [15]	<i>Faecalibacterium</i> <i>Blautia</i>	<i>Akkermansia</i> <i>Ruthenibacterium</i> <i>Hungatella</i>	<i>Akkermansia</i> padidėjimas siejamas su uždegiminių procesų aktyvavimu. <i>Faecalibacterium</i> sumažėjimas siejamas su priešuždegiminiais procesais organizme
Thirion ir kt., 2023 [4]	<i>Peptostreptococcus</i> <i>Micrococcus</i> <i>Enterococcus</i> <i>Lactobacillus</i>	<i>Staphylococcus</i> <i>Fusobacterium</i> <i>Porphyromonas</i> <i>Veillonella</i> <i>Actinomyces</i> <i>Bifidobacterium</i>	Nustatyta, kad bakterijų rūšys, kurių buvo daugiau IS sergančių pacientų mikrobiotoje, buvo teigiamai susijusios su uždegiminiais plazmos citokiniais (IL-22, IL-17A, IFN- β , IL-33 ir TNF- α)
Miyake ir kt., 2015 [31]	<i>Bacteroides</i> <i>Faecalibacterium</i> <i>Prevotella</i> <i>Anaerostipes</i> <i>Sutterella</i> <i>Clostridium</i>	<i>Bifidobacterium</i> , <i>Streptococcus</i>	<i>Clostridium</i> genties sumažėjimas lemia SCFA, galinčių pereiti BBB ir kontroliuoti neuroimuninę homeostazę, sintezės sumažėjimą. Tyrimai rodo priešuždegimines ir imunoreguliuojančias <i>Clostridium</i> genties savybes, įskaitant gebėjimą gaminti Treg, mažinti prouždegiminių T ląstelių kiekį ir didinti priešuždegiminio IL-10 gamybą

Apibendrinimas

Žarnyno disbiozė gali skatinti prouždegimines imunines reakcijas, susijusias su įvairių autoimuninių neurouždegiminių ligų patogenezė [2]. Žarnyno mikrobiota, atliekanti svarbų vaidmenį imuninio atsako ir smegenų funkcijos reguliavime, tapo potencialiu veiksniu, galinčiu turėti įtakos IS pasireiškimui. Tyrimai atskleidė, kad tam tikrų bakterijų kiekis tarp sergančiųjų IS,

palyginti su sveikais tiriamaisiais, yra pakitęs, o tai leidžia manyti, kad tam tikri mikroorganizmai gali būti susiję su ligos patogenezė ir progresavimu [15]. Terapinės strategijos, orientuotos į mikrobiotą, įskaitant mitybos intervencijas, probiotikus, SCFA ir fekalinių mikroorganizmų transplantaciją, atrodo perspektyvios gydant IS [17].

Supratus žarnyno mikrobiotos ir IS sąveiką, gali atsirasti naujų terapinių taikinių ir išryškėti mikrobiotos balanso, kaip itin svarbaus neurologinės sveikatos aspekto, palaikymo svarba. Norint suprasti ligos mechanizmus ir nustatyti priežastinį ryšį, būtina atlikti tolesnius tyrimus.

Literatūra

1. Acevedo-Román A, Pagán-Zayas N, Velázquez-Rivera LI, Torres-Ventura AC, Godoy-Vitorino F. Insights into gut dysbiosis: Inflammatory diseases, obesity, and restoration approaches. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2024 Sep 1 [cited 2024 Dec 19]; 25(17): 9715. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11396321/>
2. Ortiz GG, Pacheco-Moisés FP, Macías-Islas MÁ, Flores-Alvarado LJ, Mireles-Ramírez MA, González-Renovato ED, et al. Role of the blood–brain barrier in multiple sclerosis. *Arch Med Res* 2014 Nov 1; 45(8): 687–97.
3. Tafti D, Ehsan M, Xixi KL. Multiple sclerosis. *StatPearls* [Internet]. 2024 Mar 20 [cited 2024 Oct 17]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499849/>
4. Thirion F, Sellebjerg F, Fan Y, Lyu L, Hansen TH, Pons N, et al. The gut microbiota in multiple sclerosis varies with disease activity. *Genome Med* [Internet]. 2023 Dec 1 [cited 2024 Dec 15]; 15(1): 1–17. Available from: <https://genomemedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13073-022-01148-1>
5. Filippi M, Bar-Or A, Piehl F, Preziosa P, Solari A, Vukusic S, et al. Multiple sclerosis. *Nature Reviews Disease Primers* 2018 4: 1 [Internet]. 2018 Nov 8 [cited 2025 Apr 7]; 4(1): 1–27. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41572-018-0041-4>
6. Elsayed NS, Valenzuela RK, Kitchner T, Le T, Mayer J, Tang ZZ, et al. Genetic risk score in multiple sclerosis is associated with unique gut microbiome. *Sci Rep* [Internet]. 2023 Dec 1 [cited 2024 Sep 19]; 13(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37758833/>
7. Mirza AI, Zhu F, Knox N, Forbes JD, van Domselaar G, Bernstein CN, et al. Metagenomic analysis of the pediatric-onset multiple sclerosis gut microbiome. *Neurology* [Internet]. 2022 Mar 3 [cited 2024 Sep 19]; 98(10): e1050. Available from: <https://pmc/articles/PMC8967388/>
8. Navarro-López V, Méndez-Mirallas MÁ, Vela-Yebra R, Frías-Ramos A, Sánchez-Pellicer P, Ruzafa-Costas B, et al. Article gut microbiota as a potential predictive biomarker in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Genes (Basel)* [Internet]. 2022 May 1 [cited 2024 Sep 19]; 13(5). Available from: <https://pmc/articles/PMC9140870/>
9. Coyle PK. What can we learn from sex differences in MS? *J Pers Med* [Internet]. 2021 Oct 1 [cited 2024 Sep 19]; 11(10): 1006. Available from: <https://pmc/articles/PMC8537319/>
10. Zhang GX, Carrillo-Vico A, Zhang WT, Gao SS, Izquierdo Ayuso G. Incidence and prevalence of multiple sclerosis in China and other Asian countries. *Neurologia* [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2024 Sep 19]; 38(3): 159–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33069449/>
11. Valadkeviciene D, Kavaliunas A, Kizlaitiene R, Jocy M, Jatuzis D. Incidence rate and sex ratio in multiple sclerosis in Lithuania. *Brain Behav* [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2025 Jan 3]; 9(1): e01150. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/brb3.1150>
12. Ordoñez-Rodríguez A, Roman P, Rueda-Ruzafa L, Campos-Rios A, Cardona D. Changes in gut microbiota and multiple sclerosis: A systematic review. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2023 Mar 1 [cited 2025 Feb 19]; 20(5): 4624. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10001679/>
13. Zancan V, Nasello M, Bigi R, Reniè R, Buscarinu MC, Mechelli R, et al. Gut microbiota composition is causally linked to multiple sclerosis: A mendelian randomization analysis. *Microorganisms* [Internet]. 2024 Jul 1 [cited 2024 Dec 19]; 12(7): 1476. Available from: <https://www.mdpi.com/2076-2607/12/7/1476/html>

14. Troci A, Zimmermann O, Esser D, Krampitz P, May S, Franke A, et al. B-cell-depletion reverses dysbiosis of the microbiome in multiple sclerosis patients. *Sci Rep* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2024 Sep 19]; 12(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35260584/>
15. Zhou X, Baumann R, Gao X, Mendoza M, Singh S, Katz Sand I, et al. Gut microbiome of multiple sclerosis patients and paired household healthy controls reveal associations with disease risk and course. *Cell* [Internet]. 2022 Sep 15 [cited 2024 Sep 19]; 185(19): 3467–3486.e16. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36113426/>
16. Jangi S, Gandhi R, Cox LM, Li N, Von Glehn F, Yan R, et al. Alterations of the human gut microbiome in multiple sclerosis. *Nat Commun* [Internet]. 2016 Jun 28 [cited 2024 Sep 22]; 7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27352007/>
17. Correale J, Hohlfeld R, Baranzini SE. The role of the gut microbiota in multiple sclerosis. *Nature Reviews Neurology* 2022 18: 9 [Internet]. 2022 Aug 5 [cited 2024 Dec 2]; 18(9): 544–58. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41582-022-00697-8>
18. Hou K, Wu ZX, Chen XY, Wang JQ, Zhang D, Xiao C, et al. Microbiota in health and diseases. *Signal Transduction and Targeted Therapy* 2022 7: 1 [Internet]. 2022 Apr 23 [cited 2024 Oct 17]; 7(1): 1–28. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41392-022-00974-4>
19. Kau AL, Ahern PP, Griffin NW, Goodman AL, Gordon JI. Human nutrition, the gut microbiome and the immune system. *Nature* [Internet]. 2011 Jun 16 [cited 2024 Sep 25]; 474(7351): 327–36. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21677749/>
20. Chen Y, Xu J, Chen Y. Regulation of neurotransmitters by the gut microbiota and effects on cognition in neurological disorders. *Nutrients* [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2024 Sep 25]; 13(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34234057/>
21. Campagnoli LIM, Marchesi N, Varesi A, Morozzi M, Mascione L, Ricevuti G, et al. New therapeutic avenues in multiple sclerosis: Is there a place for gut microbiota-based treatments? *Pharmacol Res* 2024 Nov 1; 209: 107456.
22. Wang Y, Zhang Z, Li B, He B, Li L, Nice EC, et al. New insights into the gut microbiota in neurodegenerative diseases from the perspective of redox homeostasis. *Antioxidants* [Internet]. 2022 Nov 1 [cited 2024 Oct 17]; 11(11): 2287. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3687622/>
23. Luo S, Yue T, Liu Z, Yang D, Xu M, Ding Y, et al. Gut microbiome and metabolic activity in type 1 diabetes: An analysis based on the presence of GADA. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2022 Sep 30 [cited 2024 Oct 17]; 13: 938358. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36956312/>
24. Kirby TO, Ochoa-Repáraz J. The gut microbiome in multiple sclerosis: A potential therapeutic avenue. *Medical Sciences* 2018, Vol. 6, Page 69 [Internet]. 2018 Aug 24 [cited 2024 Dec 2]; 6(3): 69. Available from: <https://www.mdpi.com/2076-3271/6/3/69/html>
25. Altieri C, Speranza B, Corbo MR, Sinigaglia M, Bevilacqua A. Gut-microbiota, and multiple sclerosis: Background, evidence, and perspectives. *Nutrients* [Internet]. 2023 Feb 1 [cited 2024 Sep 19]; 15(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36965298/>
26. Asghari KM, Dolatkhan N, Ayromlou H, Mirnasiri F, Dadfar T, Hashemian M. The effect of probiotic supplementation on the clinical and para-clinical findings of multiple sclerosis: A randomized clinical trial. *Sci Rep* [Internet]. 2023 Dec 1 [cited 2024 Sep 19]; 13(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37903945/>
27. Tankou SK, Regev K, Healy BC, Tjon E, Laghi L, Cox LM, et al. A probiotic modulates the microbiome and immunity in multiple sclerosis. *Ann Neurol* [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2025 Apr 9]; 83(6): 1147. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30181139/>
28. Mirza A, Mao-Draayer Y. The gut microbiome and microbial translocation in multiple sclerosis. *Clin Immunol* [Internet]. 2017 Oct 1 [cited 2024 Sep 19]; 183: 213–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28286112/>
29. Turner TA, Lehman P, Ghimire S, Shahi SK, Mangalam A. Game of microbes: The battle within – gut microbiota and multiple sclerosis. *Gut Microbes* [Internet]. 2024 Dec 31 [cited 2024 Dec 30]; 16(1). Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/19490976.2024.2387794>

30. Cekanaviciute E, Yoo BB, Runia TF, Debelius JW, Singh S, Nelson CA, et al. Gut bacteria from multiple sclerosis patients modulate human T cells and exacerbate symptoms in mouse models [cited 2024 Sep 22]. Available from: <https://doi.org/10.7272/Q6N58JH2>
31. Miyake S, Kim S, Suda W, Oshima K, Nakamura M, Matsuoka T, et al. Dysbiosis in the gut microbiota of patients with multiple sclerosis, with a striking depletion of species belonging to clostridia XIVa and IV clusters. PLoS One [Internet]. 2015 Sep 14 [cited 2025 Apr 7]; 10(9). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26367776/>