



Микробиота кишечника у детей с ювенильным идиопатическим артритом

Жуков С. С., Малиевский В. А., Нижевич А. А.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; (ул. Ленина, д. 3, Уфа, 450000, Россия)

Для цитирования: Жуков С. С., Малиевский В. А., Нижевич А. А. Микробиота кишечника у детей с ювенильным идиопатическим артритом. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2023;215(7): 119–124. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-215-7-119-124

✉ Для переписки:

Жуков

Семен Сергеевич

zhuksema@mail.ru

Жуков Семен Сергеевич, Врач-ревматолог кардиоревматологического отделения; Ассистент кафедры госпитальной педиатрии

Малиевский Виктор Артурович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной педиатрии

Нижевич Александр Альбертович, д.м.н., профессор, профессор кафедры госпитальной педиатрии

Резюме

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) — наиболее часто встречающееся ревматическое заболевание у детей [1]. Этиология заболевания в настоящее время неизвестна, однако существует множество работ, посвященных роли кишечной микробиоты при ЮИА и ее взаимодействию с противоревматическими препаратами (метотрексат). Имеется ряд данных, посвященных влиянию метотрексата на микробиоту кишечника. В статье приведен обзор литературы, посвященный возможному участию кишечной микробиоты в индукции аутовоспаления и антагонизм между микробиотой кишечника и метотрексатом.

EDN: RSUBUG



Ключевые слова: дети, микробиота, ювенильный идиопатический артрит, метотрексат

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-215-7-119-124>

Gut microbiota and methotrexate in children with juvenile idiopathic arthritis

S. S. Zhukov, V. A. Malievsky, A. A. Nizhevich

Bashkir State Medical University, (3, Lenin str., Ufa, 450000, Russia)

For citation: Zhukov S. S., Malievsky V. A., Nizhevich A. A. Gut microbiota and methotrexate in children with juvenile idiopathic arthritis. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;215(7): 119–124. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-215-7-119-124

✉ *Corresponding author:*

Semyon S. Zhukov
zhuksema@mail.ru

Semyon S. Zhukov, Rheumatologist, Cardio-Rheumatology Department; Assistant at the Department of Hospital Pediatrics
Viktor A. Malievsky, MD, Professor, Head of the Department of Hospital Pediatrics; *ORCID: 0000-0003-0522-7442*
Alexander A. Nizhevich, Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the Department of Hospital Pediatrics; *ORCID: 0000-0002-7408-5719*

Summary

Introduction. Juvenile idiopathic arthritis (JIA) is the most common rheumatic disease in children [1]. The etiology of the disease is currently unknown, but there are many works on the role of the intestinal microbiota in JIA and its interaction with antirheumatic drugs (methotrexate). There are a number of data on the effect of methotrexate on the intestinal microbiota. The article provides a review of the literature on the involvement of the intestinal microbiota in the induction of autoinflammation and the possible antagonism between the intestinal microbiota and methotrexate.

Keywords: children, microbiota, juvenile idiopathic arthritis, methotrexate

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) – наиболее часто встречающееся ревматическое заболевание у детей [1]. Согласно современным критериям, ЮИА – это артрит неопределенной этиологии, который начинается в возрасте до 16 лет и в среднем длится в течение 6 недель [2]. Этиология заболевания в настоящее время неизвестна. Опубликован ряд работ, посвященных роли кишечной микробиоты при ЮИА и ее взаимодействию с противоревматическими препаратами. Международными и отечественными протоколами ведения детей с данной патологией предусмотрено раннее назначение базисных противоревматических препаратов – преимущественно метотрексата (МТ) [3].

Метотрексат – антиметаболит фолиевой кислоты (витамин В9), который обладает цитостатическими и иммуносупрессивными свойствами [4]. Данный препарат получил широкое применение для лечения ЮИА и в полной мере отвечает основным принципам программы «Treat to target» («Лечение до достижения цели»), разработанной экспертами 25 стран Европы, Америки, Австралии, Японии [5]. Имеются данные, посвященные влиянию метотрексата на микробиоту кишечника. В статье приведен обзор литературы, посвященный участию кишечной микробиоты в иммунном дисбиозе и возможному ключевому звену в патогенезе ЮИА.

Материалы и методы

Был проведен сбор и анализ электронных работ в каталогах Scopus, Web of Science, Google Academy, Pubmed за период с 2001–2022 гг.

Результаты

В обзорах финского и британского регистров о наблюдениях за рядом системных воспалительных заболеваний, включая ЮИА, имеются данные, что отклонения в составе микробиоты могут быть факторами патогенеза заболевания [6,7,8,9]. Одним из важных факторов, влияющих на состав микробиоты, является раннее применение антибиотиков повышает риск возникновения хронических

воспалительных заболеваний, включая ЮИА. Оказалось, что во многих случаях антибиотики действительно влияют на микробиоту в долгосрочной перспективе, даже до двух лет [10]. Так, в обзоре Арвонена и соавт. [6] был проведен анализ двух исследований случай-контроль на основе регистра [11,12] у пациентов с ЮИА и здоровых лиц с целью оценить, влияет ли использование антибиотиков на

последующий риск ЮИА, был проведен регрессионный анализ данных. Показано, что воздействие различных классов антибиотиков, по-видимому связано с более высоким риском ЮИА по сравнению с воздействием ограниченного количества антибиотиков. По мнению ряда исследователей, понимание того, как широкое применение антибиотиков у детей может нарушить нормальное развитие кишечной микробиоты и, следовательно, иммунной системы, может привести к повышенному риску воспалительных и аутоиммунных заболеваний [12].

Микробиота – собирательный термин для триллиона микроорганизмов, колонизирующих кишечник, эпителиальные поверхности, кожный покров. Совокупность всех микробиот называется микробиомом [12]. Влияние микробиома на организм человека велико, что отличает многообразие функций, и в первую очередь, это формирование иммунной системы. Установлено, что микробиом не только влияет на развитие слизистого барьера кишечника [13, 14], но он также необходим для нормального созревания лимфоидной ткани, ассоциированной с кишечником (GALT)-структуры, где происходит презентация антигена для дальнейшего развития иммунного ответа [15]. Также обнаружено, что микробиом оказывает прямое влияние на развитие Т-клеток, в частности Th-17, которые преимущественно развиваются в слизистой оболочке кишечника [16]. Th-17 имеют свойство трансформироваться в Th-1, которые играют важную роль в развитии аутоиммунитета [17]. Таким образом, дисбаланс между Th1/Th17 и Treg может запускать или поддерживать возможные аутоиммунные реакции [18]. Помимо бактериальных антигенов, несколько метаболитов микробного происхождения играют решающую роль в “закаливании” иммунной системы, например такие как короткоцепочечные жирные кислоты (SCFAs), известные как “энергия для колоноцитов” и в то же время выполняющие важные иммунозащитные функции. Например, было обнаружено, что ацетат способен регулировать гомеостаз кишечника путем стимуляции пролиферации Treg-клеток в собственной пластинке [19], а бутират имеет некоторые иммунологические функции, связанные с мощными регуляторными эффектами на уровне экспрессии генов, способствующих формированию эпителиального барьера в Treg [20]. Кроме того, введение бутирата подавляет выраженность воспалительных процессов за счет ингибции продукции цитокинов у лабораторных мышей [21]. Хотя глубокие причинно-следственные связи между кишечной микробиотой, SCFAs и аутовоспалительными заболеваниями, в том числе ЮИА, остаются неясными, поэтому нуждаются в дальнейших исследованиях.

Существует множество доказательств роли микробиоты кишечника в индукции ревматических заболеваний, в частности, изменений состава микробиоты, что в свою очередь вызывает дисбиоз- состояние, характеризующееся нарушением качественного и количественного состава микробиоценоза. Данный процесс способен инициировать последующую иммунную стимуляцию, ведущую

к развитию дисбаланса и изменению иммунного статуса. В настоящее время предполагается, что дисбиоз кишечника способен оказывать выраженный системный ответ и является одним из пусковых факторов болезни Альцгеймера, аутизма, ревматических заболеваний [22, 23]. Более того, при аутоиммунных заболеваниях микробиота кишечника может способствовать повышению проницаемости слизистой оболочки и снижению иммунной толерантности к комменсалам [24–27]. В статье Tailford [28] было показано, что *Bacteroides* spp. и *Akkermansia muciniphila* способны увеличивать доступ комменсалов к иммунной системе кишечника, способствуя протекающим воспалительным процессам: первый род бактерий за счет продукции энтеротоксина [29], а второй – за счет деградации муцина, может повышать проницаемость слизистой оболочки и интеграцию энтеробактерий в слизистую оболочку кишечника [30, 31, 32]. Говоря про влияние *Bact. Fragilis*, следует отметить, что данные микроорганизмы за счет своих факторов патогенности, способны прикрепляться к слизистой оболочке кишечника и вызывать местную деструкцию тканей, и способны уклоняться от иммунного ответа за счет снижения продукции индуцибельной синтазы оксида азота и ингибирования фагоцитоза макрофагами [33]. Энтеротоксин *B.fragilis* разрушает плотные контакты в эпителии кишечника, что ведет к повышению проницаемости кишечной стенки [34,35]. Таким образом, повышенная кишечная проницаемость была обнаружена у детей с ЮИА [36].

Также представляет интерес исходное состояние микробиоты кишечника у детей с ЮИА. В работе коллектива финских авторов была проведена оценка профилей микробиоты образцов фекалий 30 пациентов с впервые возникшим ЮИА, которые не получали кортикостероиды и базисные противоревматические препараты [37]. Авторы обнаружили более низкую относительную численность Firmicutes и более высокую представленность Bacteroidetes, особенно бактерий, принадлежащих к роду *Bacteroides*. Авторы также обнаружили высокое содержание Actinobacteria и Fusobacteria у пациентов с ЮИА и *Lentisphaerae* в контроле, что позволяет предположить, что у пациентов с ЮИА наблюдается специфический профиль микробиоты. В работа X. Qian и соавт [38] установлено значительное снижение 4 родов микроорганизмов (*Anaerostipes*, *Dialister*, *Lachnospira* и *Roseburia*) у пациентов с ЮИА по сравнению с контрольной группой. Данные роды микроорганизмов являлись продуцентами короткоцепочечных жирных кислот и имели отрицательную корреляцию с такими аутоиммунными маркерами, как АЦЦП, АНФ. Были предложены 12 родов микроорганизмов в качестве потенциальных биомаркеров и предикторов воспаления в клинической практике. Полученные данные позволили авторами предположить патогенетическую роль микробиотических сдвигов в развитии иммунной дисфункции при ЮИА (рис. 2).

Исследования других авторов [39, 40, 41] показали различия в составе микробиоты между голландскими и итальянскими образцами, предполагая, что различия в диетическом питании,

Рисунок 1.

Carlotta De Filippo and etc.
Gut microbiota in children
and altered profiles in
juvenile idiopathic arthritis/
Journal of Autoimmunity 98
(2019) 1–12

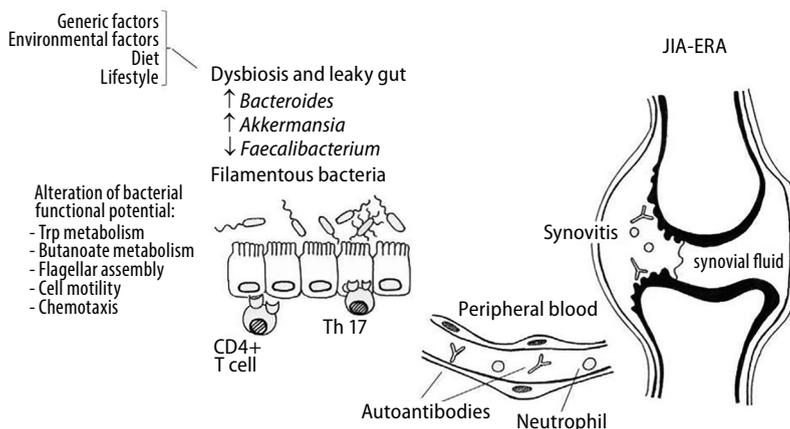


Рисунок 2.

Схема возможного патогене-
за иммунной дисфункции
при ЮИА (адаптировано из
статьи X. Qian)



привычки и другие факторы окружающей среды могут повлиять на микробиоту кишечника состава в географически разных популяциях. Было также сформулировано предположение, что профили кишечной микробиоты связаны с воспалением при ЮИА, но не с активностью заболевания.

Работы о влиянии базисных противовоспалительных препаратов на микробиоту кишечника в современной литературе не отражают в полной мере возможный механизм антагонизма или синергизма. В недавнем исследовании А. Омана [42] была проведена попытка ответить на вопрос о роли метотрексата в кишечной микробиоте, однако каких-то существенных различий между группами исследуемых образцов выявлено не было, также как и в уровне SCFAs. Было проведено исследование групп детей, получавших генно-инженерную терапию ингибитором рецептора фактора некроза опухоли α (этанерцепт) при неэффективности БПВП, но и в этом случае не было выявлено статистически значимых различий. Представляет интерес

работа китайских ученых [43], где была представлена гипотеза о том, что метотрексат инициирует развитие острого воспаления слизистой оболочки кишечника (мукозит) путем прямого повреждения базальных эпителиальных клеток посредством ингибирования синтеза дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК). Далее, целостность слизистой оболочки претерпевает еще большее повреждение за счет активации провоспалительных цитокинов, что ведет к более высокой восприимчивости к бактериальной колонизации и усиленному привлечению иммунных клеток (в частности, мононуклеарных фагоцитов). Они инициируют продукцию дополнительных цитокинов и возникает иммунная дисфункция, что приводит к усилению рекрутирования иммунцитов и возникает порочный круг. Таким образом, несмотря на цитостатическое действие метотрексата, он способен к инициации провоспалительного эффекта, однако требуются дополнительные исследования для подтверждения этой гипотезы.

Обсуждение

Микробное разнообразие играет ключевую роль в поддержании гомеостаза кишечника и в развитии иммунной системы слизистой оболочки кишечника и всего организма. Одной из наиболее важных функций кишечной микробиоты является обучение иммунной системы и рекрутирование иммунцитов. Следует отметить, что некоторые

метаболиты микробного происхождения играют решающую роль в тренировке иммунной системы, такие как короткоцепочечные жирные кислоты (SCFAs).

Существует множество доказательств роли микробиоты кишечника в развитии ревматических заболеваний, в частности, изменений состава

микробиоты, вызывающих дисбиоз, который, в свою очередь, может вызывать проницаемость кишечника и, таким образом, иммунологический дисбаланс и вызывать воспаление. В частности, иммунные клетки могут достигать внекишечных участков, таких как суставы, и вызывать местное воспаление. По этой причине дисбиоз кишечника вызывает большой интерес как потенциальный патогенетический фактор ювенильного

идиопатического артрита (ЮИА). Влияние базисных противоревматических препаратов на кишечную микробиоту еще до конца не изучено, однако имеются исследования, которые отражают не только положительный “болезнь-модифицирующий эффект”, но и возможное формирование порочного круга при приеме данных препаратов, что ведет к усугублению сложных иммунологических отношений.

Литература | References

- Petty R. E., Southwood T. R., Manners P., Baum J., Glass D. N., Goldenberg J., He X., Maldonado-Cocco J., Orozco-Alcala J., Prieur A. M., Suarez-Almazor M. E., Woo P.; International League of Associations for Rheumatology. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol.* 2004 Feb;31(2):390–2.
- Petty R. E., Laxer R. M., Lindsley C., Wedderburn L. R. Textbook of pediatric rheumatology. 7th edition. Philadelphia: Saunders; 2016.
- Calvo I., Anton J., Lopez Robledillo J. C. et al. Recommendations for the use of methotrexate in patients with juvenile idiopathic arthritis. *An Pediatr (Barc).* 2016 Mar; 84(3):177.e1–8. doi: 10.1016/j.anpedi. 2015.05.005.
- Nasonov E. L. Methotrexate for rheumatoid arthritis – 2015: new facts and ideas. *Scientific and practical rheumatology.* 2015;53(5):61–64. (in Russ.)
Насонов Е. Л. Метотрексат при ревматоидном артрите – 2015: новые факты и идеи // Научно-практическая ревматология. – 2015. – Т. 53, № 5. – С. 61–64.
- Ravelli A., Consolaro A., Horneff G. et al. Treating juvenile idiopathic arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(6):819–828. doi: 10.1136/annrheumdis-2018–21303.
- Arvonen M. et al. Gut microbiota-host interactions and juvenile idiopathic arthritis. *Pediatric Rheumatology.* 2016;14(1):1–9.
- Horton D. B., Shenoi S. Review of environmental factors and juvenile idiopathic arthritis. *Open Access Rheumatology: Research and Reviews.* 2019;11:253.
- Dethlefsen L., Relman D. A. Incomplete recovery and individualized responses of the human distal gut microbiota to repeated antibiotic perturbation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108 Suppl 1:4554–61.
- Korpela K., Salonen A., Virta L. J., Kekkonen R. A., Forslund K., Bork P. et al. Intestinal microbiome is related to lifetime antibiotic use in Finnish preschool children. *Nat Commun.* 2016;7:10410.
- Jernberg C., Lofmark S., Edlund C., Jansson J. K. Long-term ecological impacts of antibiotic administration on the human intestinal microbiota. *ISME J.* 2007;1(1): 56–66.
- Petty R. E., Southwood T. R., Manners P. et al.; International League of Associations for Rheumatology. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol.* 2004 Feb;31(2):390–2.
- Arvonen M., Virta L. J., Pokka T., Kröger L., Vähäsalo P. Repeated exposure to antibiotics in infancy: a predisposing factor for juvenile idiopathic arthritis or a sign of this group’s greater susceptibility to infections? *J Rheumatol.* 2015 Mar;42(3):521–6. doi: 10.3899/jrheum.140348.
- Natividad J. M., Verdu E. F. Modulation of intestinal barrier by intestinal microbiota: pathological and therapeutic implications. *Pharmacol Res.* 2013 Mar;69(1):42–51. doi: 10.1016/j.phrs.2012.10.007.
- Kamada N., Seo S. U., Chen G. Y., Núñez G. Role of the gut microbiota in immunity and inflammatory disease. *Nat Rev Immunol.* 2013 May;13(5):321–35. doi: 10.1038/nri3430.
- Bouskra D., Brézillon C., Bérard M., Werts C., Varona R., Boneca I. G., Eberl G. Lymphoid tissue genesis induced by commensals through NOD1 regulates intestinal homeostasis. *Nature.* 2008 Nov 27;456(7221):507–10. doi: 10.1038/nature07450.
- Littman D. R., Rudensky A. Y. Th17 and regulatory T cells in mediating and restraining inflammation. *Cell.* 2010 Mar 19;140(6):845–58. doi: 10.1016/j.cell.2010.02.021.
- Maynard C. L., Elson C. O., Hatton R. D., Weaver C. T. Reciprocal interactions of the intestinal microbiota and immune system. *Nature.* 2012 Sep 13;489(7415):231–41. doi: 10.1038/nature11551.
- Rogier R., Koenders M. I., Abdollahi-Roodsaz S. Toll-like receptor mediated modulation of T cell response by commensal intestinal microbiota as a trigger for autoimmune arthritis. *J Immunol Res.* 2015;2015:527696. doi: 10.1155/2015/527696.
- Smith P. M., Howitt M. R., Panikov N. et al. The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis. *Science.* 2013 Aug 2;341(6145):569–73. doi: 10.1126/science.1241165.
- Geirnaert A., Calatayud M., Grootaert C. et al. Butyrate-producing bacteria supplemented in vitro to Crohn’s disease patient microbiota increased butyrate production and enhanced intestinal epithelial barrier integrity. *Sci Rep.* 2017 Sep 13;7(1):11450. doi: 10.1038/s41598–017–11734–8.
- Hui W., Yu D., Cao Z., Zhao X. Butyrate inhibit collagen-induced arthritis via Treg/IL-10/Th17 axis. *Int Immunopharmacol.* 2019 Mar;68:226–233. doi: 10.1016/j.intimp.2019.01.018.
- Strati F., Cavalieri D., Albanese D., De Felice C., Donati C., Hayek J., Jousson O., Leoncini S., Renzi D., Calabrò A., De Filippo C. New evidences on the altered gut microbiota in autism spectrum disorders. *Microbiome.* 2017 Feb 22;5(1):24. doi: 10.1186/s40168–017–0242–1.
- Daulatzai M. A. Chronic functional bowel syndrome enhances gut-brain axis dysfunction, neuroinflammation, cognitive impairment, and vulnerability to dementia. *Neurochem Res.* 2014 Apr;39(4):624–44. doi: 10.1007/s11064–014–1266–6.
- Longman R. S., Littman D. R. The functional impact of the intestinal microbiome on mucosal immunity and systemic autoimmunity. *Curr Opin Rheumatol.* 2015 Jul;27(4):381–7. doi: 10.1097/BOR.0000000000000190.

25. Brusca S. B., Abramson S. B., Scher J. U. Microbiome and mucosal inflammation as extra-articular triggers for rheumatoid arthritis and autoimmunity. *Curr Opin Rheumatol.* 2014 Jan;26(1):101–7. doi: 10.1097/BOR.0000000000000008.
26. Costello M. E., Ciccia F., Willner D. et al. Brief Report: Intestinal Dysbiosis in Ankylosing Spondylitis. *Arthritis Rheumatol.* 2015 Mar;67(3):686–691. doi: 10.1002/art.38967.
27. Ubeda C., Bucci V., Caballero S. et al. Intestinal microbiota containing *Barnesiella* species cures vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* colonization. *Infect Immun.* 2013 Mar;81(3):965–73. doi: 10.1128/IAI.01197–12.
28. Tailford L. E., Crost E. H., Kavanaugh D., Juge N. Mucin glycan foraging in the human gut microbiome. *Front Genet.* 2015 Mar 19;6:81. doi: 10.3389/fgene.2015.00081.
29. Wells C. L., van de Westerlo E. M., Jechorek R. P., Feltis B. A., Wilkins T. D., Erlandsen S. L. *Bacteroides fragilis* enterotoxin modulates epithelial permeability and bacterial internalization by HT-29 enterocytes. *Gastroenterology.* 1996 May;110(5):1429–37. doi: 10.1053/gast.1996.v110.pm8613048.
30. Derrien M., Vaughan E. E., Plugge C. M., de Vos W. M. *Akkermansia muciniphila* gen. nov., sp. nov., a human intestinal mucin-degrading bacterium. *Int J Syst Evol Microbiol.* 2004 Sep;54(Pt 5):1469–1476. doi: 10.1099/ijs.0.02873–0.
31. Martínez-González O., Cantero-Hinojosa J., Paule-Sastre P., Gómez-Magán J. C., Salvatierra-Ríos D. Intestinal permeability in patients with ankylosing spondylitis and their healthy relatives. *Br J Rheumatol.* 1994 Jul;33(7):644–7. doi: 10.1093/rheumatology/33.7.644.
32. Asquith M. J., Stauffer P., Davin S., Mitchell C., Lin P., Rosenbaum J. T. Perturbed Mucosal Immunity and Dysbiosis Accompany Clinical Disease in a Rat Model of Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2016 Sep;68(9):2151–62. doi: 10.1002/art.39681.
33. Aggarwal A., Sarangi A. N., Gaur P., Shukla A., Aggarwal R. Gut microbiome in children with enthesitis-related arthritis in a developing country and the effect of probiotic administration. *Clin Exp Immunol.* 2017 Mar;187(3):480–489. doi: 10.1111/cei.12900.
34. Lin P., Bach M., Asquith M. et al. HLA-B27 and human β 2-microglobulin affect the gut microbiota of transgenic rats. *PLoS One.* 2014 Aug 20;9(8): e105684. doi: 10.1371/journal.pone.0105684.
35. Ochoa-Repáraz J., Mielcarz D. W., Wang Y., Begum-Haque S., Dasgupta S., Kasper D. L., Kasper L. H. A polysaccharide from the human commensal *Bacteroides fragilis* protects against CNS demyelinating disease. *Mucosal Immunol.* 2010 Sep;3(5):487–95. doi: 10.1038/mi.2010.29.
36. Round J. L., Mazmanian S. K. The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease. *Nat Rev Immunol.* 2009 May;9(5):313–23. doi: 10.1038/nri2515.
37. Tejesvi M. V., Arvonen M., Kangas S. M., Keskitalo P. L., Pirttilä A. M., Karttunen T. J., Vähäsalo P. Faecal microbiome in new-onset juvenile idiopathic arthritis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2016 Mar;35(3):363–70. doi: 10.1007/s10096–015–2548-x.
38. Qian X., Liu Y. X., Ye X., Zheng W. et al. Gut microbiota in children with juvenile idiopathic arthritis: characteristics, biomarker identification, and usefulness in clinical prediction. *BMC Genomics.* 2020 Apr 7;21(1):286. doi: 10.1186/s12864–020–6703–0.
39. Scher J. U., 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 Jan;67(1):128–39. doi: 10.1002/art.38892.
40. De Filippo C., Di Paola M., Giani T., Tirelli F., Cimaz R. Gut microbiota in children and altered profiles in juvenile idiopathic arthritis. *J Autoimmun.* 2019 Mar;98:1–12. doi: 10.1016/j.jaut.2019.01.001.
41. van Dijkhuizen E. H. P., Del Chierico F., Malattia C., Russo A. et al.; Model Driven Paediatric European Digital Repository Consortium. Microbiome Analytics of the Gut Microbiota in Patients With Juvenile Idiopathic Arthritis: A Longitudinal Observational Cohort Study. *Arthritis Rheumatol.* 2019 Jun;71(6):1000–1010. doi: 10.1002/art.40827.
42. Öman A., Dicksved J., Engstrand L., Berntson L. Fecal microbiota in children with juvenile idiopathic arthritis treated with methotrexate or etanercept. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2021 Apr 26;19(1):55. doi: 10.1186/s12969–021–00542–0.
43. Zhou B., Xia X., Wang P. et al. Induction and Amelioration of Methotrexate-Induced Gastrointestinal Toxicity are Related to Immune Response and Gut Microbiota. *EBioMedicine.* 2018 Jul;33:122–133. doi: 10.1016/j.ebiom.2018.06.029.