



Новый взгляд на патогенез и возможности лечения и профилактики аутоиммунных заболеваний с позиции роли интестинального барьера и синдрома повышенной кишечной проницаемости

Т.В. Костоглод, Т.С. Кролевец, к.м.н., М.А. Ливзан, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Татьяна Сергеевна Кролевец, mts-8-90@mail.ru

Для цитирования: Костоглод Т.В., Кролевец Т.С., Ливзан М.А. Новый взгляд на патогенез и возможности лечения и профилактики аутоиммунных заболеваний с позиций роли интестинального барьера и синдрома повышенной кишечной проницаемости // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 4. С. 82–88.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-4-82-88

В данном литературном обзоре описаны компоненты интестинального барьера, поддерживающие его целостность, и оценен их вклад в развитие синдрома повышенной кишечной проницаемости. Проанализированы данные о связи синдрома кишечной проницаемости и избыточной бактериальной транслокации с аутоиммунными заболеваниями, такими как целиакия, воспалительные заболевания кишечника, сахарный диабет 1-го типа, аутоиммунный гепатит, системная красная волчанка. Рассмотрены причины возникновения данного синдрома, определено его значение в возникновении указанных заболеваний, а также в разработке лечебно-профилактических мер.

Ключевые слова: синдром повышенной кишечной проницаемости, аутоиммунные заболевания, белки плотных контактов, микробиота, бактериальная транслокация, зонулин

Введение

Активация иммунной системы у людей с генетической предрасположенностью приводит к манифестации аутоиммунных заболеваний. Поиск триггерных факторов, способствующих проявлению дефектов иммунной системы, имеет большое значение в профилактике и лечении данной группы заболеваний. Появляется все больше результатов научных исследований, свидетельствующих о «кишечном» происхождении многих заболеваний, в частности аутоиммунных.

Слизистая оболочка желудочно-кишечного тракта имеет огромную площадь и служит первым барьером для защиты внутренних органов

от воздействия внешних факторов. При формировании синдрома повышенной проницаемости большое количество люминальных антигенов попадает в системный кровоток, что приводит к запуску защитных механизмов иммунной системы. В связи с этим поддержание целостности кишечного барьера может иметь большое значение в развитии и профилактике аутоиммунных заболеваний.

Об основных компонентах и проницаемости кишечного барьера

Желудочно-кишечный тракт – самый крупный интерфейс между телом человека и внешней средой,

характеризующийся большим функционалом [1]. С одной стороны, кишечный барьер представляет собой поверхность для обмена между питательными веществами, молекулами, продуцируемыми кишечной микробиотой в процессе полостного и пристеночного пищеварения и эпителием кишечника, с другой стороны, физическую преграду для проникновения чужеродных патогенов и предотвращения их вредного воздействия [2, 3].

За поддержание целостности кишечного барьера отвечают формирующие его компоненты: микробиота, слой пристеночной слизи, эпителиальные клетки с межэпителиальными контактами и клетками иммунной системы, а также сосудистый барьер (рис. 1) [4, 5].

Резидентная микробиота не только конкурирует с патогенами за пространство и энергетические ресурсы, но и производит молекулы для поддержания целостности слизистой оболочки. В частности, лактобациллы и бифидобактерии производят молочную кислоту, бактериоцины и короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), которые подавляют рост патогенной флоры [6]. Бактерии выступают в качестве модуляторов кишечной проницаемости. Так, *Escherichia coli* Nissle 1917 увеличивает трансэпителиальную резистентность, стиму-

лируя образование белка плотных контактов zonula occludens 2 (ZO-2), а *E. coli* C25, напротив, увеличивает проницаемость кишечника [3]. В свою очередь КЦЖК, образующиеся при микробной ферментации, усиливают плотность межклеточных контактов, увеличивая экспрессию образующих их белков ZO-1, ZO-2 и окклюдина, формирующих внутренний цитоскелет кишечного эпителия. В совокупности эти данные демонстрируют активную роль комменсальных бактерий в поддержании целостности кишечного барьера [2, 3].

Известно влияние микробиоты на специфические фенотипы и физиологические функции Т- и В-клеток в слизистой оболочке кишечника, которые играют ключевую роль в иммунном гомеостазе, защищая организм от чужеродных антигенов [7]. Сбалансированная микробиота кишечника стимулирует резидентные макрофаги к высвобождению большого количества интерлейкина (ИЛ) 10 и трансформирующего фактора роста бета, препятствуя тем самым увеличению количества провоспалительных Т-хелперных 17 (Th17) клеток [8]. Микробиота также регулирует количество муцина [2] посредством воздействия отдельных представителей на его выработку бокаловидными клетками [9].

Кишечная слизь – еще один важный элемент защиты кишечного барьера, который состоит из двух слоев: внешнего, являющегося идеальной средой для колонизации микробов, и внутреннего, более плотного слоя, свободного от бактерий [6, 10]. Слизь состоит в основном из высокогликозилированных белков – муцинов, ключевым из которых является муцин-2 [3, 9]. Одна из главных функций муцина – сохранение высокой концентрации антимикробных пептидов (АМП) во внутреннем слое [11]. АМП – короткоцепочечные пептиды обладают широким спектром антибиотической активности против бактерий, грибов и вирусов [12]. Образую сложную сеть, они уменьшают вероятность контакта между просветными антигенами и клетками организма [2]. Таким образом,

слизь, с одной стороны, служит физическим барьером, механически препятствующим адгезии патогенных бактерий, с другой – химическим барьером за счет содержания АМП, цитокинов, секреторного иммуноглобулина (Ig) А [4].

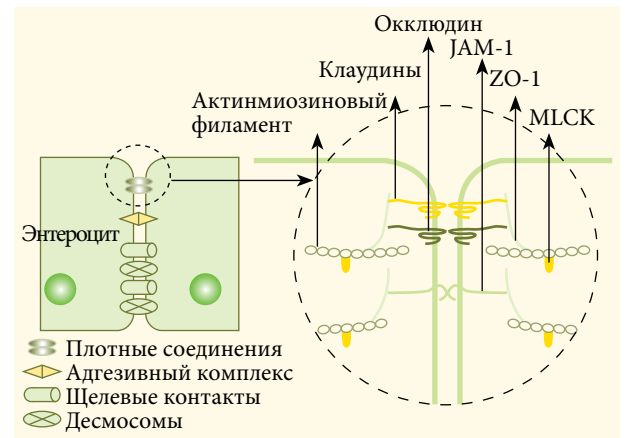
Под слизистым слоем находится кишечный эпителий, состоящий из одного слоя столбчатых клеток, которые в основном представляют собой энтероциты (80%), а оставшиеся 20% – клетки Панета, бокаловидные клетки и энтероэндокринные клетки [10]. Эпителиальные клетки связаны межклеточными контактами: плотными контактами, адгезионными контактами и десмосомами, которые образуют физический барьер, препятствующий перемещению содержимого просвета во внутренние ткани [6]. Плотные контакты состоят из серии трансмембранных белков, включающих окклюдин, клаудины, соединительные молекулы адгезии, трицеллюлин, которые связаны с актиновыми и миозиновыми филаментами с помощью цитоплазматических белков ZO 1, 2 и 3, расположенных на внутриклеточной стороне плазматической мембраны (рис. 2) [1, 4, 13].

Плотные контакты служат селективным барьером, так как способны действовать как поры для проникновения ионов, растворенных веществ и воды [10]. Адгезионные контакты, представленные кальций-зависимыми трансмембранными белками катенинами (в большей степени Е-кадгерин) и нектинами, и десмосомы моделируют связи с цитоскелетом, обеспечивая целостность эпителия [4]. Структура плотных контактов постоянно модифицируется при взаимодействии с внешними стимулами, такими как фрагменты пищи, патогенные или кишечные бактерии, а следовательно, проницаемость также может измениться [10, 11, 14].

Следующим компонентом кишечного барьера является лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистыми оболочками желудочно-кишечного тракта (gut associated lymphoid tissue, GALT), состоящая из одиночных лимфатических фолликулов, пейеровых бляшек и аппендикса. С поверхности слизистой оболочки



Рис. 1. Схематическое изображение структуры кишечного барьера (адаптировано по [5])



JAM-1 (junctional adhesion molecules) – соединительные молекулы адгезии. ZO-1 – zonula occludens-1; MLCK (myosin light-chain kinase) – киназа легкой цепи миозина.

Рис. 2. Схематическое изображение комплекса белков плотных контактов (адаптировано по [13])

в GALT антигены презентуются с помощью М-клеток (моноклеарных фагоцитов), которые дифференцированно отбирают чужеродные антигены для обеспечения клеточного и гуморального иммунного ответа, тем самым ограничивая активацию иммунной системы в отношении представителей нормофлоры [15]. Дендритные клетки лимфатических фолликулов с помощью отростков распознают внутрипросветные па-



тогены, против которых В-клетками синтезируются IgA, препятствующие их инвазии [3, 10].

Кровеносные сосуды слизистой оболочки кишечника формируют сосудистый барьер. Его главной функцией является предотвращение попадания патогенов непосредственно в портальную систему кровообращения [16].

Таким образом, ключевую роль в поддержании целостности кишечного барьера играют плотные контакты между эпителиальными клетками и микробиота [1]. Муцины слизи, противомикробные молекулы, иммуноглобулины помогают поддерживать этот барьер. При нарушении функционирования указанных факторов, воздействии пищевых соединений, этанола, дисбактериозе кишечная проницаемость для патогенов может увеличиваться. Данный феномен обозначается как синдром повышенной кишечной проницаемости [2, 4, 6, 9]. Патологическая проницаемость кишечного барьера приводит к транслокации бактерий и их метаболитов во внутреннюю среду организма, что может вызывать воспалительные изменения в органах-мишенях и создавать патофизиологическую основу для развития ряда заболеваний [17]. Данный синдром рассматривается как ведущий патогенетический механизм аутоиммунных заболеваний, таких как целиакия, воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), сахарный диабет (СД) 1-го типа, рассеянный склероз, ревматоидный артрит, аутоиммунный гепатит и системная красная волчанка [2, 6]. Имеются данные о том, что повышенная проницаемость кишечника является основополагающей причиной аутоиммунитета, а не его следствием, что вынуждает нас по-новому взглянуть на эти сложные патогенетические взаимоотношения [18].

При ВЗК синдром повышенной проницаемости может быть ведущей причиной возникновения заболевания и предшествовать ему, а наличие повышенной проницаемости у бессимптомных пациентов с болезнью Крона служит предиктором рецидива примерно через год [6]. Обострение связано

с вторичным дефектом кишечного барьера в результате продукции цитокинов, в частности фактора некроза опухоли альфа, интерферона гамма, ИЛ-1-бета и ИЛ-13, что ведет к дезорганизации белков клеточных контактов и повышению проницаемости. В результате формируется порочный круг [6, 19].

Одним из биомаркеров проницаемости кишечника является зонулин [14]. Его повышение было выявлено в сыворотке и кале у пациентов с болезнью Крона и язвенным колитом. Причем увеличение проницаемости кишечника предшествовало началу воспалительного заболевания кишечника, о чем свидетельствовала обратная корреляция между концентрацией зонулина в сыворотке и длительностью заболевания [20]. Было также показано, что повышенная проницаемость предшествует развитию колита на мышиной модели с дефицитом гена ИЛ-10. При этом снижение активности колита достигалось пероральным приемом ингибитора зонулина АТ-1001 [21]. Аномальная кишечная проницаемость у пациентов с болезнью Крона выявлена и с помощью теста «лактолоза/маннитол». Значительно чаще данный синдром встречался у пациентов с семейной историей болезни Крона, ассоциированной с мутацией CARD15, что свидетельствовало о том, что повышенная проницаемость может быть связана с данной мутацией [22].

В другом исследовании увеличение проницаемости кишечника, которая оценивалась по уровню сывороточного йогексола, зафиксировано у 50% пациентов с болезнью Крона и 31% пациентов с язвенным колитом. К тому же установлена связь между уровнем йогексола в сыворотке и активностью заболевания, оцененной по данным эндоскопии [23]. Обнаружение в сыворотке пациентов эндотоксина, ЛПС-связывающего белка и растворимого CD14, уровни которых коррелировали с активностью заболевания и одновременно с повышением содержания провоспалительных цитокинов, свидетельствует о значимом вкладе бактериальной транслокации в поддержание хронического воспаления при ВЗК [17].

Нарушение кишечного барьера как пускового механизма заболелания рассматривается у пациентов с целиакией. Целиакия – это аутоиммунная энтеропатия, вызванная приемом глютен-содержащих зерен у генетически предрасположенных лиц [24]. Как известно, неперевариваемые фрагменты глютена способствуют высвобождению зонулина у всех людей [25]. Однако у пациентов с целиакией количество и продолжительность продуцирования зонулина намного выше, чем у здоровых людей, что способствует значительному увеличению проницаемости кишечника [25]. Это может быть обусловлено усиленной экспрессией рецептора CXCR3 к глиадину на эпителиальных клетках у пациентов с целиакией [5]. Ингибирование зонулина с помощью ларазотида ацетата способно предотвратить глютен-зависимое воспаление, что было показано как на моделях *ex vivo*, так и на модели целиакии на трансгенных животных [14]. Ларазотида ацетат при тестировании у пациентов с глютеневой болезнью показал эффективность и безопасность в предотвращении глютен-зависимой энтеропатии [26, 27].

Взаимодействие между кишечной микробиотой, проницаемостью кишечника и иммунитетом слизистых оболочек рассматривается как основа для развития СД 1-го типа [28]. Исследование целостности кишечного барьера у крыс с высоким риском диабета (BB-DP) показало, что экспрессия клаудина у них была меньше, чем у крыс с низким риском диабета (BB-DR), даже в преддиабетической фазе [29]. Используя мышиную модель заболевания (NOD), C. Sorini и соавт. также выявили при помощи флуоресцеина изотиоцианата повышенную кишечную проницаемость по сравнению с различными контрольными линиями за 10–12 недель до начала развития аутоиммунного диабета [30].

В исследовании с участием 81 пациента с аутоиммунным диабетом (включая доклинический, вперые возникший и длительный СД 1-го типа) у пациентов всех групп отмечалось увеличение кишечной проницаемости в отноше-



нии дисахарида лактулозы, но не маннитола. Это позволило сделать вывод о наличии субклинической энтеропатии до клинического начала СД 1-го типа [31]. Кроме того, отмечалось увеличение уровня зонулина, биомаркера кишечной проницаемости, до начала заболевания как на модели животных, так и у людей с СД 1-го типа [32, 33]. Интересно, что повышенный уровень зонулина выявлен и у здоровых родственников первой степени родства пациентов с этим заболеванием. Представленные данные свидетельствуют о возможной связи между повышенной кишечной проницаемостью и развитием аутоиммунитета у генетически предрасположенных лиц [33].

Синдром избыточного бактериального роста, выявляемый у пациентов с СД 1-го типа и проявляющийся в уменьшении количества видов, продуцирующих бутират, также способствует развитию синдрома повышенной кишечной проницаемости [34, 35]. Важно отметить, что снижение видового разнообразия микробиоты наблюдалось у предрасположенных лиц еще до начала клинического СД 1-го типа [36].

Связь между дисбактериозом, кишечной проницаемостью и развитием заболевания изучали на мышах NOD. Обнаружено, что ключевые характеристики заболевания обратно пропорциональны концентрации ацетата и бутирата в крови и кале [37]. При этом диета с высоким содержанием КЦЖК защищала мышей от аутоиммунного диабета даже после нарушения иммунотолерантности посредством улучшения целостности кишечника и снижения концентрации в сыворотке крови диabetогенных цитокинов, таких как ИЛ-21 [37].

Микробный дисбиоз у пациентов с данным заболеванием, меняя профиль ферментации кишечника и увеличивая проницаемость кишечника, вызывает метаболическую эндотоксемию, воспаление слабой степени, что может привести к аутоиммунитету [38, 39].

Связь между микробной транслокацией и развитием заболевания продемонстрирована на мышах с СД 1-го типа, индуцированным

стрептозотоцином. Так, при распознавании бактериальных продуктов рецептором NOD2 внутри лимфатических узлов поджелудочной железы мышей происходило Th1/Th17-индуцированное повреждение бета-клеток поджелудочной железы. Когда мыши получали антибиотики широкого спектра действия, лимфоузлы были стерильны, СД 1-го типа не развивался [40].

В другом эксперименте с использованием трансгенных мышей NOD, имевших аутоантиген-специфические Т-клетки, было продемонстрировано, что причиной развития заболевания послужил нарушенный кишечный барьер путем воздействия на слой слизи химического раздражителя декстрансульфата натрия [28]. Это привело к бактериальной транслокации (обнаружены комменсальные бактерии в мезентериальных лимфоузлах) и активированию диabetогенных Т-клеток в GALT-системе кишечника с последующей миграцией клеток в поджелудочную железу. Эти данные позволяют предположить, что взаимодействие между компонентами эндогенных комменсальных бактерий и Т-лимфоцитов при нарушении целостности кишечного барьера может привести к активации реактивных островковых Т-клеток [28].

В основе патогенеза аутоиммунного гепатита (АИГ) лежит иммунный ответ против собственных антигенов, обусловленный нарушением иммунорегуляции [41]. Эпителий кишечника играет центральную роль в ограничении поступления микробов в печень, поддерживая ее иммунный гомеостаз [42]. Его нарушение, приводящее к транслокации токсических факторов кишечного происхождения в печень, может вызвать aberrантную активацию иммунной системы с развитием АИГ [43]. Повышенная проницаемость кишечного барьера у пациентов с данным заболеванием диагностировалась в китайском исследовании с участием 24 пациентов. Нарушение архитектуры слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки, снижение дуоденального ZO-1 и окклюдина, качественные и количественные изменения ми-

кробиома выявлены у всех больных. Значительно повышенный уровень липополисахарида (ЛПС) в сыворотке указывал на наличие бактериальной транслокации и коррелировал с тяжестью заболевания [1].

В российском исследовании, включавшем 26 пациентов с АИГ, также выявлена повышенная кишечная проницаемость. Тонкокишечную проницаемость оценивали по отношению «лактоулоза/маннитол» мочи, толстокишечную проницаемость – по содержанию сукалозы в моче (нмоль/л). Проницаемость тонкой кишки у пациентов с АИГ была повышена независимо от длительности, наличия внепеченочных проявлений, активности процесса [44]. Интересно, что при развитии цирроза печени, его осложнений – синдрома портальной гипертензии и синдрома печеночно-клеточной недостаточности выявлено повышение проницаемости слизистой оболочки как тонкой, так и толстой кишки. Это свидетельствует о том, что повышенная проницаемость кишечника является фактором, участвующим как в патогенезе, так и прогрессировании заболевания [44]. Возникновению синдрома повышенной проницаемости способствует изменение микробиоты при АИГ, выявленное как на мышиной модели АИГ [45], так и на людях [1], поскольку бактериальные лиганды влияют на кишечную проницаемость посредством передачи сигналов толл-подобным рецепторам (toll-like receptor, TLR) [46].

Проникновение различных компонентов грамположительных и грамотрицательных бактерий через нарушенный кишечный барьер способствует возникновению и поддержанию системной красной волчанки (СКВ) [2, 47]. Наличие у пациентов с СКВ высокого уровня растворимого CD14 (sCD14) предполагает увеличение циркулирующего ЛПС, являющегося стимулом для высвобождения моноцитами CD14 [48]. Корреляция между уровнем CD14 и активностью заболевания позволяет предположить участие ЛПС в развитии волчанки [47]. Активация ЛПС рецептора TLR4 приводит к увеличению активности заболевания, что продемон-



рировано на трансгенных мышах. У мышей с повышенной чувствительностью TLR4 волчанка развивалась спонтанно. При этом после удаления комменсальной бактериальной флоры с помощью лечения антибиотиками обострения заболевания уменьшились [49]. Это указывает на то, что гиперреактивность TLR4 к кишечной флоре, содержащей ЛПС, способствует развитию СКВ. Доказательством влияния ЛПС на развитие заболевания служит развитие волчанки у мышей дикого типа, иммунизированных фосфолипид-связывающими белками при введении ЛПС [50, 51]. Кроме того, ингибирование TLR4 у мышей, склонных к волчанке, снижало продукцию аутоантител и отложение IgG в клубочках [14, 52]. Полученные данные свидетельствуют о том, что активация TLR4 за счет ЛПС является иницирующим фактором развития СКВ [46]. Помимо ЛПС вклад в развитие СКВ вносит липотейхоевая кислота (ЛТА), компонент стенки грамположительных бактериальных клеток. Показано, что у пациентов с СКВ увеличена экспрессия TLR2, рецептора для ЛТА [53]. К тому же активация TLR2 у предрасположенных к волчанке мышей приводит к развитию волчаночного нефрита, при этом блокада данного рецептора снижает уровень аутоантител и облегчает симптомы волчанки [52, 54]. Кишечная проницаемость и дисбактериоз кишечника обнаружены как у экспериментальных моделей животных, так и у людей с волчанкой [55]. Так, заметное истощение лактобацилл в микробиоте кишечника у мышей MRL/lpr (классическая модель волчаночного нефрита) способствовало увеличению

проницаемости кишечника. Увеличение же колонизации *Lactobacillus* устранило этот синдром, способствовало созданию противовоспалительной среды за счет снижения продукции ИЛ-6 и увеличения продукции ИЛ-10 в кишечнике, уменьшило повреждение почек у самок мышей [56]. Эти данные подтверждают роль синдрома повышенной проницаемости кишечника и дисбактериоза в прогрессировании заболевания [18].

Выводы

Каждый компонент интестинального барьера участвует в регуляции его проницаемости. Микробиота поддерживает целостность кишечного барьера за счет синтеза метаболитов, образующихся в процессе пристеночного пищеварения, участвующих в синтезе белков плотных контактов и пристеночной слизи. Белки плотных контактов в свою очередь обеспечивают целостность и нормальное функционирование. Поэтому они могут выступать в роли маркеров повреждения кишечного эпителия. Лимфоидная ткань с ее набором защитных антител, сосудистый барьер, ответственный за адекватное кровоснабжение и полноценную перфузию питательных веществ, молекул, создают вместе с физическим эпителиальным барьером единую преграду на пути факторов внешней среды. Повышенная кишечная проницаемость установлена при аутоиммунных заболеваниях, таких как целиакия, ВЗК, СД 1-го типа, АИГ, СКВ. Однако ее вклад в развитие заболеваний варьируется в зависимости от нозологии. Так, синдром повышенной проницаемости служит

пусковым механизмом целиакии. Глютен вызывает зонулин-зависимое увеличение кишечной проницаемости, что способствует его попаданию в подслизистую основу и развитию воспаления. Данный синдром может быть начальным звеном патогенеза в развитии воспалительных заболеваний кишечника и СД 1-го типа, так как установлено, что увеличение кишечной проницаемости предшествует клиническим проявлениям этих заболеваний. Диагностика состояния кишечного барьера при ВЗК позволяет оценить вероятность рецидива. Нарушение функции кишечного барьера играет ключевую роль в прогрессировании АИГ и СКВ вследствие возникновения бактериальной транслокации. Таким образом, повышенную кишечную проницаемость можно считать одним из ведущих патогенетических механизмов формирования аутоиммунных заболеваний. Интестинальный мукозальный барьер, который обеспечивает одну из линий защиты в развитии патологии аутоиммунного характера, можно рассматривать в качестве таргетной мишени при разработке лечебных и профилактических мер. ☉

Конфликт интересов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования.

Грант Президента РФ для государственной поддержки ведущих научных школ (внутренний номер НШ-2558.2020.7) (соглашение № 075-15-2020-036 от 17 марта 2020 г.) «Разработка технологии здоровьесбережения коморбидного больного гастроэнтерологического профиля на основе контроля приверженности».

Литература

1. Lin R., Zhou L., Zhang J., Wang B. Abnormal intestinal permeability and microbiota in patients with autoimmune hepatitis // Int. J. Clin. Exp. Pathol. 2015. Vol. 8. № 5. P. 5153–5160.
2. Mu Q., Kirby J., Reilly C.M., Luo X.M. Leaky gut as a danger signal for autoimmune diseases // Front. Immunol. 2017. Vol. 8. ID 598.
3. Terciolo C., Dapoigny M., Andre F. Beneficial effects of *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 on clinical disorders associated with intestinal barrier disruption // Clin. Exp. Gastroenterol. 2019. Vol. 12. P. 67–82.
4. Ковалева А.Л., Полуэктова Е.А., Шифрин О.С. Кишечный барьер, кишечная проницаемость, неспецифическое воспаление и их роль в формировании функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020. № 30. С. 52–59.
5. Graziani C., Talocco C., Sire R.D. et al. Intestinal permeability in physiological and pathological conditions: major determinants and assessment modalities // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 2019. Vol. 23. № 2. P. 795–810.



6. *Lopetuso L.R., Scaldaferrì F., Bruno G. et al.* The therapeutic management of gut barrier leaking: the emerging role for mucosal barrier protectors // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2015. Vol. 19. № 6. P. 1068–1076.
7. *Honda K., Littman D.R.* The microbiota in adaptive immune homeostasis and disease // *Nature*. 2016. Vol. 535. № 7610. P. 75–84.
8. *Rosa F.L., Clerici M., Ratto D. et al.* The gut-brain axis in Alzheimer's disease and omega-3. A critical overview of clinical trials // *Nutrients*. 2018. Vol. 10. № 9. P. 1267.
9. *Yap Y.A., Mariño E.* An insight into the intestinal web of mucosal immunity, microbiota, and diet in inflammation // *Front. Immunol.* 2018. Vol. 9. ID 2617.
10. *Парфенов А.И., Сабельникова Е.А., Быкова С.В. и др.* Энтеропатия с нарушением мембранного пищеварения как нозологическая форма // *Медицинский алфавит. Серия «Практическая гастроэнтерология»*. 2019. Т. 1. № 6 (381). С. 37–46.
11. *Кунст М.А., Якупова С.П., Зинкевич О.Д. и др.* Роль микробной инфекции и проницаемости кишечника в патогенезе ревматоидного артрита // *Практическая медицина*. 2014. № 4. С. 56–58.
12. *Kang H.K., Kim C., Seo C.H., Park Y.* The therapeutic applications of antimicrobial peptides (AMPs): a patent review // *J. Microbiol.* 2017. Vol. 55. № 1. P. 1–12.
13. *Groschwitz K.R., Hogan S.P.* Intestinal barrier function: molecular regulation and disease pathogenesis // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2009. Vol. 124. № 1. P. 3–22.
14. *Fasano A.* All disease begins in the (leaky) gut: role of zonulin-mediated gut permeability in the pathogenesis of some chronic inflammatory diseases // *F1000Research*. 2020.
15. *Украинец Р.В., Корнева Ю.С.* Кишечный микробиоценоз, синдром повышенной кишечной проницаемости (leaky gut syndrome) и новый взгляд на патогенез и возможности профилактики известных заболеваний (обзор литературы) // *Медицина*. 2020. № 8. С. 20–33.
16. *Albillos A., Gottardi A.D., Rescigno M.* The gut-liver axis in liver disease: pathophysiological basis for therapy // *J. Hepatol.* 2020. Vol. 72. № 3. P. 558–577.
17. *Fukui H.* Increased intestinal permeability and decreased barrier function: does it really influence the risk of inflammation? // *Inflamm. Intest. Dis.* 2016. Vol. 1. № 3. P. 135–145.
18. *Abdelhamid L., Luo X.M.* Retinoic acid, leaky gut, and autoimmune diseases // *Nutrients*. 2018. Vol. 10. № 8. P. 1016.
19. *McGuckin M.A., Eri R., Simms L.A. et al.* Intestinal barrier dysfunction in inflammatory bowel diseases // *Inflamm. Bowel Dis.* 2009. Vol. 15. № 1. P. 100–113.
20. *Caviglia G.P., Dughera F., Ribaldone D.G. et al.* Serum zonulin in patients with inflammatory bowel disease: a pilot study // *Minerva Med.* 2019. Vol. 110. № 2. P. 95–100.
21. *Arrieta M.C., Madsen K., Doyle J., Meddings J.* Reducing small intestinal permeability attenuates colitis in the IL10 gene-deficient mouse // *Gut*. 2009. Vol. 58. № 1. P. 41–48.
22. *D'Inca R., Annesse V., Leo V.D. et al.* Increased intestinal permeability and NOD2 variants in familial and sporadic Crohn's disease // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2006. Vol. 23. № 10. P. 1455–1461.
23. *Gerova V.A., Stoyanov S.G., Katsarov D.S., Svinarov D.A.* Increased intestinal permeability in inflammatory bowel diseases assessed by iohexol test // *World J. Gastroenterol.* 2011. Vol. 17. № 17. P. 2211–2215.
24. *Осипенко М.Ф., Шрайнер Е.В., Парфенов А.И.* Успехи и нерешенные проблемы в изучении целиакии // *Терапевтический архив*. 2016. Т. 88. № 2. С. 97–100.
25. *Drago S., Asmar R.E., Pierro M.D. et al.* Gliadin, zonulin and gut permeability: effects on celiac and non-celiac intestinal mucosa and intestinal cell lines // *Scand. J. Gastroenterol.* 2006. Vol. 41. № 4. P. 408–419.
26. *Leffler D.A., Kelly C.P., Green P.H.R. et al.* Larazotide acetate for persistent symptoms of celiac disease despite a gluten-free diet: a randomized controlled trial // *Gastroenterology*. 2015. Vol. 148. № 7. P. 1311–1319.
27. *Kelly C.P., Green P.H.R., Murray J.A. et al.* Larazotide acetate in patients with coeliac disease undergoing a gluten challenge: a randomised placebo-controlled study // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2013. Vol. 37. № 2. P. 252–262.
28. *Xia L., Atkinson M.A.* The role for gut permeability in the pathogenesis of type 1 diabetes – a solid or leaky concept? // *Pediatr. Diabetes*. 2015. Vol. 16. № 7. P. 485–492.
29. *Neu J., Reverte C.M., Mackey A.D. et al.* Changes in intestinal morphology and permeability in the biobreeding rat before the onset of type 1 diabetes // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2005. Vol. 40. № 5. P. 589–595.
30. *Sorini C., Cosorich I., Conte M.L. et al.* Loss of gut barrier integrity triggers activation of islet-reactive T cells and autoimmune diabetes // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2019. Vol. 116. № 30. P. 15140–15149.
31. *Bosi E., Molteni L., Radaelli M.G. et al.* Increased intestinal permeability precedes clinical onset of type 1 diabetes // *Diabetologia*. 2006. Vol. 49. № 12. P. 2824–2827.
32. *Watts T., Berti I., Sapone A. et al.* Role of the intestinal tight junction modulator zonulin in the pathogenesis of type I diabetes in BB diabetic-prone rats // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2005. Vol. 102. № 8. P. 2916–2921.
33. *Sapone A., Magistris L.D., Pietzak M. et al.* Zonulin upregulation is associated with increased gut permeability in subjects with type 1 diabetes and their relatives // *Diabetes*. 2006. Vol. 55. № 5. P. 1443–1449.
34. *Groot P.F.D., Belzer C., Aydin Ö. et al.* Distinct fecal and oral microbiota composition in human type 1 diabetes, an observational study // *PLoS One*. 2017. Vol. 12. № 12. P. 1–14.
35. *Brown C.T., Davis-Richardson A.G., Giongo A. et al.* Gut microbiome metagenomics analysis suggests a functional model for the development of autoimmunity for type 1 diabetes // *PLoS One*. 2011. Vol. 6. № 10. P. 1–9.



36. Peters A., Wekerle H. Autoimmune diabetes mellitus and the leaky gut // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2019. Vol. 116. № 30. P. 14788–14790.
37. Mariño E., Richards J.L., McLeod K.H. et al. Gut microbial metabolites limit the frequency of autoimmune T cells and protect against type 1 diabetes // Nat. Immunol. 2017. Vol. 18. № 5. P. 552–562.
38. Higuchi B.S., Rodrigues N., Gonzaga M.I. et al. Intestinal dysbiosis in autoimmune diabetes is correlated with poor glycemic control and increased interleukin-6: a pilot study // Front. Immunol. 2018. Vol. 9. ID 1689.
39. Sohail M.U., Althani A., Anwar H. et al. Role of the gastrointestinal tract microbiome in the pathophysiology of diabetes mellitus // J. Diabetes Res. 2017.
40. Costa F.R.C., Françoze M.C.S., Oliveira G.G.D. et al. Gut microbiota translocation to the pancreatic lymph nodes triggers NOD2 activation and contributes to T1D onset // J. Exp. Med. 2016. Vol. 213. № 7. P. 1223–1239.
41. Pape S., Schramm C., Gevers T.J.G. Clinical management of autoimmune hepatitis // United Eur. Gastroenterol. J. 2019. Vol. 7. № 9. P. 1156–1163.
42. Szabo G., Bala S., Petrasek J., Gattu A. Gut-liver axis and sensing microbes // Dig. Dis. 2010. Vol. 28. № 6. P. 737–744.
43. Seki E., Schnabl B. Role of innate immunity and the microbiota in liver fibrosis: crosstalk between the liver and gut // J. Physiol. 2012. Vol. 590. Pt. 3. P. 447–458.
44. Акберова Д.Р., Кошкин С.А., Одицова А.Х., Абдулганиева Д.И. Изменения кишечной проницаемости у пациентов с аутоиммунным гепатитом и синдромом перекреста // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2017. № 6. С. 44–47.
45. Yuksel M., Wang Y., Tai N. et al. A novel 'humanized mouse' model for autoimmune hepatitis and the association of gut microbiota with liver inflammation // Hepatology. 2015. Vol. 62. № 5. P. 1536–1550.
46. Czaja A.J. Factoring the intestinal microbiome into the pathogenesis of autoimmune hepatitis // World J. Gastroenterol. 2016. Vol. 22. № 42. P. 9257–9278.
47. Mu Q., Zhang H., Luo X.M. SLE: Another autoimmune disorder influenced by microbes and diet? // Front. Immunol. 2015. Vol. 6. ID 608.
48. Nockher W.A., Wigand R., Schoeppe W., Scherberich J.E. Elevated levels of soluble CD14 in serum of patients with systemic lupus erythematosus // Clin. Exp. Immunol. 1994. Vol. 96. № 1. P. 15–19.
49. Liu B., Yang Y., Dai J. et al. TLR4 up-regulation at protein or gene level is pathogenic for lupus-like autoimmune disease // J. Immunol. 2006. Vol. 177. № 10. P. 6880–6888.
50. Levine J.S., Subang R., Setty S. et al. Phospholipid-binding proteins differ in their capacity to induce autoantibodies and murine systemic lupus erythematosus // Lupus. 2014. Vol. 23. № 8. P. 752–768.
51. Tolomeo T., Souza A.R.D., Roter E. et al. T cells demonstrate a Th1-biased response to native β 2-glycoprotein I in a murine model of anti-phospholipid antibody induction // Autoimmunity. 2009. Vol. 42. № 4. P. 292–295.
52. Lartigue A., Colliou N., Calbo S. et al. Critical role of TLR2 and TLR4 in autoantibody production and glomerulonephritis in lpr mutation-induced mouse lupus // J. Immunol. 2009. Vol. 183. № 10. P. 6207–6216.
53. Liu Y., Liao J., Zhao M. et al. Increased expression of TLR2 in CD4+ T cells from SLE patients enhances immune reactivity and promotes IL-17 expression through histone modifications // Eur. J. Immunol. 2015. Vol. 45. № 9. P. 2683–2693.
54. Urbonaviciute V., Starke C., Pirschel W. et al. Toll-like receptor 2 is required for autoantibody production and development of renal disease in pristane-induced lupus // Arthritis Rheum. 2013. Vol. 65. № 6. P. 1612–1623.
55. Hevia A., Milani C., López P. et al. Intestinal dysbiosis associated with systemic lupus erythematosus // MBio. 2014. Vol. 5. № 5. P. 1–10.
56. Mu Q., Zhang H., Liao X. et al. Control of lupus nephritis by changes of gut microbiota // Microbiome. 2017. Vol. 5. № 1. P. 1–12.

A New Look at the Pathogenesis and Possibilities of Treatment and Prevention of Autoimmune Diseases with the Role of the Intestinal Barrier and Increased Intestinal Permeability

T.V. Kostoglod, T.S. Krolevets, M.A. Livzan, PhD, Prof.

Omsk State Medical University

Contact person: Tatjana S. Krolevets, mts-8-90@mail.ru

We described components of the intestinal barrier that maintains to integrity and assess their contribution and development of leaky gut syndrome. The relationship between intestinal permeability syndrome and excessive bacterial translocation with autoimmune diseases such as celiac disease, inflammatory bowel disease, type 1 diabetes mellitus, autoimmune hepatitis, and systemic lupus erythematosus were analyzed. The reasons for the occurrence of this syndrome were considered, its importance in the occurrence of these diseases, as well as in the development of therapeutic and preventive measures, was determined.

Key words: syndrome of increased intestinal permeability, autoimmune diseases, tight junction proteins, microbiota, bacterial translocation, zonulin