

НОВЫЙ ВЗГЛЯД НА ПАТОГЕНЕЗ И ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ С ПОЗИЦИЙ ИНТЕСТИНАЛЬНОГО БАРЬЕРА И СИНДРОМА ПОВЫШЕННОЙ КИШЕЧНОЙ ПРОНИЦАЕМОСТИ

Костоглод Т.В.¹, Кролевец Т.С.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Автор, ответственный за переписку:

Кролевец Татьяна Сергеевна, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России. 644024, г. Омск, ул. Лермонтова, 41, kft-2012@yandex.ru

Резюме

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

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

Активация иммунной системы у людей с генетической предрасположенностью приводит к манифестации аутоиммунного заболевания. Поиск триггерных факторов, способствующих проявлению дефектов иммунной системы, имеет большое значение в профилактике и лечении данной группы заболеваний. Все больше результатов научных исследований свидетельствуют о «кишечном» происхождении многих заболеваний, включая и аутоиммунные. Слизистая оболочка желудочно-кишечного тракта представляет собой самую большую по площади поверхность, являющуюся первым барьером во взаимодействии с внешней средой. Поэтому при формировании синдрома повышенной проницаемости происходит выход большого количества люминальных антигенов 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 профилактики аутоиммунных заболеваний.

Желудочно-кишечный тракт – это самый крупный интерфейс между телом человека и внешней средой, имеющий большой функционал [8]. С одной стороны, кишечный барьер выступает в роли поверхности для обмена между питательными веществами, молекулами, продуцируемыми кишечной микробиотой в процессе полостного и пристеночного пищеварения и эпителием кишечника, с другой стороны, физической преграды для предотвращения проникновения чужеродных патогенов и их вредных воздействий [35, 47].

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 (Рисунок 1) [2].

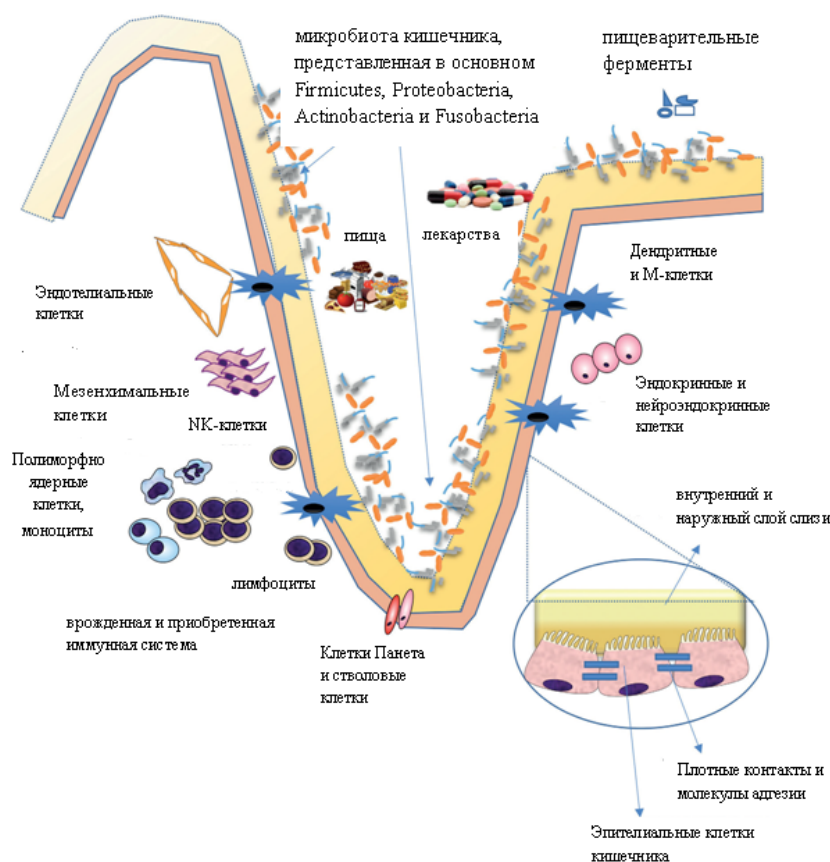


Рисунок 1 – Схематичное изображение структуры кишечного барьера

Резидентная микробиота не только конкурирует с патогенами за пространство и энергетические ресурсы, но и производит молекулы, необходимые для целостности слизистой оболочки. В частности, лактобациллы и бифидобактерии производят молочную кислоту, бактериоцины и короткоцепочечные жирные кислоты (англ. short-chain fatty acids, SCFAs), которые подавляют рост патогенной флоры [50]. Бактерии выступают в качестве модуляторов кишечной проницаемости. Так, *Escherichia coli* Nissle 1917 увеличивает трансэпителиальную резистентность, стимулируя образование белка плотных контактов *zonula occludens 2* (ZO-2), а *E. coli* C25, напротив, увеличивает проницаемость кишечника [47]. В свою очередь, короткоцепочечные жирные кислоты (SCFA), образующиеся при микробной ферментации, усиливают плотность межклеточных контактов, увеличивая экспрессию образующих их белков ZO-1, ZO-2 и окклюдина, формирующие внутренний цитоскелет кишечного эпителия. Вместе эти данные демонстрируют активную роль комменсальных бактерий в целостности кишечного барьера [35, 47]. Известно влияние микробиоты на специфические фенотипы и физиологические функции Т- и В-клеток в слизистой оболочки кишечника, которые играют ключевую роль в иммунном гомеостазе, защищая от чужеродных антигенов [24]. Сбалансированная микробиота кишечника стимулирует резидентные макрофаги к высвобождению большого количества интерлейкина (IL)-10 и трансформирующего фактора роста бета, тем самым предотвращая увеличение провоспалительных Т-хелперных 17 (Th17) клеток [48].

Микробиота также регулирует количество муцина [35] посредством разного воздействия отдельных представителей на его выработку бокаловидными клетками [54]. Кишечная слизь – это другой важный элемент защиты кишечного барьера, который состоит из двух слоев:

внешнего слоя, который является идеальной средой для колонизации микробов, и внутреннего, более плотного слоя, свободного от бактерий [22, 50]. Слизь состоит в основном из высокогликозилированных белков – муцинов, основным из которых является муцин-2 [47, 54]. Одна из ключевых функций муцина – сохранение высокой концентрации антимикробных пептидов (АМП) во внутреннем слое [4]. АМП – это короткоцепочечные пептиды, обладающие широким спектром антибиотической активности против бактерий, грибов и вирусов [49]. Образую сложную сеть, они уменьшают вероятность контакта между просветными антигенами и клетками организма [35]. Таким образом, слизь является важным компонентом барьерной функции кишечника, являясь с одной стороны физическим барьером, механически препятствующим адгезии патогенных бактерий, с другой стороны, химическим барьером из-за содержания АМП, цитокинов, секреторного иммуноглобулина IgA [2].

Под слизистым слоем находится кишечный эпителий, состоящий из одного слоя столбчатых клеток, которые в основном представляют собой энтероциты (80 %), а оставшиеся 20 % составляют клетки Панета, бокаловидные клетки и энтероэндокринные клетки [22]. Эпителиальные клетки связаны межклеточными контактами: плотными контактами, адгезионными контактами и десмосомами, которые образуют физический барьер, препятствующий перемещению содержимого просвета во внутренние ткани [50]. Плотные контакты состоят из серии трансмембранных белков, включающих окклюдин, клаудины, соединительные молекулы адгезии (JAM), трицеллюлин, которые связаны с актиновыми и миозиновыми филаментами с помощью цитоплазматических белков ZO-1, 2 и 3, расположенных на внутриклеточной стороне плазматической мембраны (Рисунк 2) [2, 8].

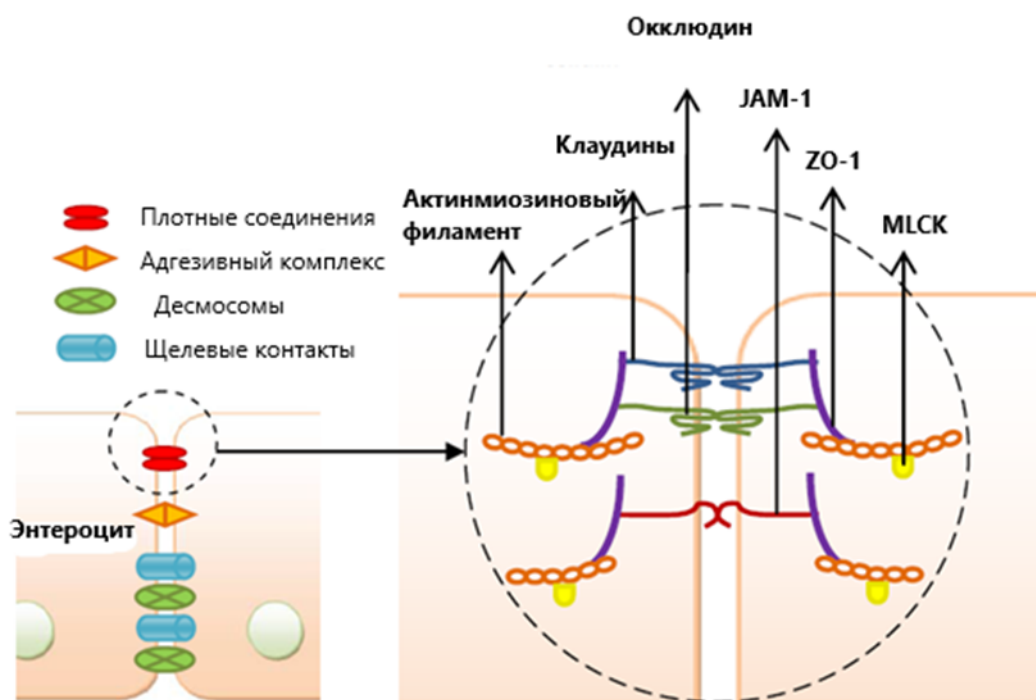


Рисунок 2 – Схематичное изображение комплекса белков плотных контактов: JAM-1 (англ. junctional adhesion molecules) – соединительные молекулы адгезии; ZO-1 – zonula occludens-1; MLCK (англ. myosin light-chain kinase) – киназа легкой цепи миозина..

Однако плотные контакты являются селективным барьером, так как способны действовать как поры для проникновения ионов, растворенных веществ и воды [22]. Адгезионные контакты, представленные кальций-зависимыми трансмембранными белками катенинами (в большей степени Е-кадгерин) и нектинами, и десмосомы моделируют связи с цитоскелетом, обеспечивая целостность эпителия [2]. Структура плотных контактов постоянно модифицируется при взаимодействии с внешними стимулами, такими как фрагменты пищи, патогенные или кишечные бактерии, поэтому проницаемость также может измениться [4, 16, 22].

Следующим компонентом кишечного барьера является лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистыми оболочками желудочно-кишечного тракта (англ. gut associated lymphoid tissue, GALT), состоящая из одиночных лимфа-

тических фолликулов, пейеровых бляшек и аппендикса. С поверхности слизистой оболочки в GALT антигены презентуются с помощью М-клеток (мононуклеарных фагоцитов), которые дифференцированно отбирают чужеродные антигены для обеспечения клеточного и гуморального иммунного ответа, тем самым ограничивая активацию иммунной системы в отношении представителей нормофлоры [5]. Дендритные клетки лимфатических фолликулов с помощью отростков распознают внутрипросветные патогены, против которых В-клетками синтезируются IgA, препятствующие их инвазии [22, 47].

Кровеносные сосуды слизистой оболочки кишечника формируют сосудистый барьер. Главной функцией данного барьера является предотвращение попадания различных патогенов непосредственно в порталную систему кровообращения [9].

Таким образом, ключевую роль в поддержании целостности кишечного барьера играют плотные контакты между эпителиальными клетками и микробиота [8]. Муцины слизи, противомикробные молекулы, иммуноглобулины помогают поддерживать этот барьер. При нарушении функционирования этих факторов, воздействии пищевых соединений, этанола, наличии дисбактериоза, кишечная проницаемость для патогенов может увеличиваться. Данный феномен обозначается как синдром повышенной кишечной проницаемости [2, 35, 50, 54]. Патологическая проницаемость кишечного барьера приводит к транслокации бактерий и их метаболитов во внутреннюю среду организма, что может вызывать воспалительные изменения в органах-мишенях, создавая патофизиологическую основу для развития ряда заболеваний [17]. Данный синдром рассматривается как ведущий патогенетический механизм таких аутоиммунных заболеваний, как целиакия, воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), сахарный диабет 1-го типа, рассеянный склероз, ревматоидный артрит, аутоиммунный гепатит и системная красная волчанка [35, 50]. Имеются данные о том, что повышенная проницаемость кишечника является основополагающей причиной аутоиммунитета, а не его следствием, что вынуждает нас посмотреть по-новому на эти сложные патогенетические взаимоотношения [7]. При ВЗК синдром повышенной проницаемости может быть ведущей причиной возникновения заболевания и предшествовать ему, а его наличие у бессимптомных пациентов с болезнью Крона является предиктором рецидива примерно через один год [50]. Обострение связано с вторичным дефектом кишечного барьера в результате продукции цитокинов, например, фактор некроза опухоли альфа, интерферон гамма, IL-1 β и IL-13, что ведет к дезорганизации белков клеточных контактов и повышению проницаемости. В результате формируется порочный круг [29, 50].

Одним из биомаркеров проницаемости кишечника является зонулин [16]. 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 свидетельствует обратная корреляция между концентрацией зонулина в сыворотке и длительностью заболевания [45]. Также было показано, что повышенная проницаемость предшествует развитию колита на мышиной модели с дефицитом гена интерлейкина 10. При этом снижение активности колита достигалось пероральным приемом ингибитора зонулина AT-1001 [41].

Аномальная кишечная проницаемость у пациентов с болезнью Крона была выявлена и при помощи теста лактулоза-маннит. Было обнаружено, что значительно чаще данный синдром встречался у пациентов с семейной историей болезни Крона, ассоциированной с мутацией CARD15, это свидетельствовало о том, что повышенная проницаемость может быть связана с данной мутацией [26]. В другом исследовании увеличение проницаемости кишечника, которая оценивалась по уровню сывороточного йогексола, было выявлено у 50 % пациентов с болезнью Крона и у 31 % пациентов с язвенным колитом. Кроме того, имелась связь между уровнем йогексола в сыворотке и активностью заболевания, оцененной по данным эндоскопии [27]. Обнаружение в сыворотке пациентов эндотоксина, ЛПС-связывающего белка и растворимого CD14, которые коррелировали с активностью заболевания и параллельно с повышением провоспалительных цитокинов, свидетельствует о значимом вкладе бактериальной транслокации в поддержании хронического воспаления у пациентов с ВЗК [17].

Нарушение кишечного барьера как пускового механизма заболевания рассматривается у пациентов с целиакией. Целиакия – это аутоиммунная энтеропатия, вызванная приемом глютен-содержащих

зерен у генетически предрасположенных людей [3]. Известно, что неперевариваемые фрагменты глютена способствуют высвобождению зонулина у всех людей [18]. Однако у пациентов с целиакией количество и продолжительность продуцирования зонулина намного выше, чем у здоровых людей, что способствует значительному увеличению проницаемости кишечника [18]. Это может быть связано с усиленной экспрессией рецептора CXCR3 к глиадину на эпителиальных клетках у пациентов с целиакией [32]. Ингибирование зонулина с помощью ацетат ларазотида может предотвратить глютен-зависимое воспаление, что было показано как в моделях *ex vivo*, так и в модели целиакии на трансгенных животных [16]. Ацетат ларазотида при тестировании у пациентов с глютеневой болезнью, показал эффективность и безопасность в предотвращении глютен-зависимой энтеропатии [33, 34].

Взаимодействие между кишечной микробиотой, проницаемостью кишечника и иммунитетом слизистых оболочек рассматривается как основа для развития сахарного диабета 1-го типа (СД1) [53]. Исследование целостности кишечного барьера у крыс с высоким риском диабета (BB-DP) показало, что экспрессия клаудина была меньше, чем у крыс с низким риском диабета (BB-DR), даже в преддиабетической фазе [10]. Используя мышиную модель заболевания (NOD), C. Sorini и другие также выявили при помощи флуоресцеина изотиоцианат повышенную кишечную проницаемость по сравнению с различными контрольными линиями за 10–12 недель до начала аутоиммунного диабета [36]. В исследовании с участием 81 пациента с аутоиммунным диабетом (включая доклинический, впервые возникший и длительный СД1) было обнаружено, что у всех групп имелось увеличение кишечной проницаемости для дисахарида лактулозы, но не для маннита, что позволило сделать вывод о наличии субклинической энтеропатии до клинического начала СД1 [28]. Также

было отмечено увеличение уровня зонулина, биомаркера кишечной проницаемости, до начала заболевания как в модели животных, так и у людей с СД1 [43, 55]. Интересно, что повышенный уровень зонулина был выявлен и у подгруппы здоровых родственников первой степени родства пациентов с этим заболеванием. Эти данные свидетельствуют о возможной связи между повышенной кишечной проницаемостью и развитием аутоиммунитета у генетически предрасположенных лиц [55].

Синдром избыточного бактериального роста, выявляемый у пациентов с СД1 и проявляющийся в уменьшение количества видов, продуцирующих бутират, также способствует развитию синдрома повышенной кишечной проницаемости [14, 20]. Важно отметить, что снижение видового разнообразия микробиоты наблюдалось у предрасположенных людей еще до начала клинического СД1 [39]. Связь между дисбактериозом, кишечной проницаемостью и развитием заболевания было рассмотрено на мышах NOD. Обнаружено, что ключевые характеристики заболевания обратно пропорциональны концентрации в крови и кале ацетата и бутирата [19]. При этом кормление мышей диетой с высоким содержанием SCFAs защищало от аутоиммунного диабета даже после нарушения иммунотолерантности посредством улучшения целостности кишечника и снижения концентрации в сыворотке крови диabetогенных цитокинов, таких как IL-21 [19]. 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 [31, 42]. Связь между микробной транслокацией и развитием заболевания продемонстрирована на мышах с СД1, индуцированным стрептозотоцином. Так, при распознавании бактериальных продуктов рецептором NOD2 внутри лимфатических узлов под-

желудочной железы мышей происходила Th1 / Th17- индуцированное повреждение β -клеток поджелудочной железы. Когда мыши получали антибиотики широкого спектра действия, лимфоузлы были стерильны, СД1 не развивался [21]. В другом эксперименте с использованием трансгенных мышей NOD, имеющих аутоантиген-специфические Т-клетки, было продемонстрировано, что причиной развития заболевания послужил нарушенный кишечный барьер путем воздействия на слой слизи химического раздражителя декстрансульфата натрия [36]. Это привело к бактериальной транслокации (были обнаружены комменсальные бактерии в мезентериальных лимфоузлах) и активированию диabetогенных Т-клетки в GALT-системе кишечника с последующей миграции клеток в поджелудочную железу. Эти данные предполагают, что взаимодействие между компонентами эндогенных комменсальных бактерий и Т-лимфоцитов при нарушении целостности кишечного барьера, может привести к активации реактивных островковых Т-клеток [36].

В основе патогенеза аутоиммунного гепатита (АИГ) лежит иммунный ответ против собственных антигенов, обусловленный нарушением иммунорегуляции [38]. Эпителий кишечника играет центральную роль в ограничении поступления микробов в печень, поддерживая ее иммунный гомеостаз [23]. Его нарушение, ведущее к транслокации токсических факторов кишечного происхождения в печень, может вызвать aberrантную активацию иммунной системы с развитием АИГ [44]. Повышенная проницаемость кишечного барьера у пациентов с данным заболеванием диагностировалась в исследовании, проведенном в Китае, с участием 24 пациентов. Нарушение архитектуры слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки, снижение дуоденального ZO-1 и окклюдина, качественные и количественные изменения микробиома выявлялись у всех больных. Значительно повышенный уровень липополисахарида

(ЛПС) в сыворотке указывал на наличие бактериальной транслокации и коррелировал с тяжестью заболевания [8]. В российском исследовании, включающем 26 пациентов с АИГ, повышенная кишечная проницаемость также была выявлена. Изучение тонкокишечной проницаемости проводилось с помощью отношения лактулоза / маннитол мочи, толстокишечной проницаемости – содержания сукралозы в моче (нмоль/л). Проницаемость тонкой кишки у пациентов с АИГ была повышена вне зависимости от длительности, наличия внепеченочных проявлений, активности процесса [1]. Интересно, что при развитии цирроза печени, его осложнений - синдрома портальной гипертензии и синдрома печеночно-клеточной недостаточности - было выявлено повышение проницаемости как тонкой кишки, так и толстой, это свидетельствует о том, что повышенная проницаемость кишечника является фактором, участвующим как в патогенезе, так и прогрессировании заболевания [1]. Возникновению синдрома повышенной проницаемости способствует изменение микробиоты при АИГ, выявленное и на мышинной модели аутоиммунного гепатита [6], и на людях [8], так как известно, что бактериальные лиганды влияют на кишечную проницаемость посредством передачи сигналов толл-подобным рецепторам (англ. toll-like receptor, TLR) [13].

Проникновение различных компонентов грамположительных и грамотрицательных бактерий через нарушенный кишечный барьер способствуют возникновению и поддержанию системной красной волчанки (СКВ) [35, 37]. Наличие у пациентов с СКВ высокого уровня растворимого CD14 (sCD14) предполагает увеличение циркулирующего ЛПС, являющегося стимулом для высвобождения моноцитами CD14 [15]. Корреляция между уровнем СД14 и активностью заболевания позволяет предположить участие ЛПС в развитии волчанки [37]. Активация липополисахаридом рецептора TLR4 спо-

способствует увеличению активности заболевания, что было продемонстрировано 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 [51]. Это указывает на то, что гиперреактивность TLR4 к кишечной флоре, содержащей ЛПС, способствует развитию СКВ. Доказательством влияния ЛПС на развитие заболевания служит выявление волчанки у мышей дикого типа, иммунизированных фосфолипид-связывающими белками при введении ЛПС [40, 46]. Кроме того, ингибирование TLR4 у мышей, склонных к волчанке, снизило продукцию аутоантител и уменьшило отложение IgG в клубочках [12]. Полученные данные свидетельствуют о том, что активация TLR4 за счет ЛПС является иницирующим фактором развития СКВ [37]. Помимо ЛПС, вклад в развитие СКВ вносит липотейхоевая кислота (ЛТА), компонент стенки грамположительных бактериальных клеток. Было выявлено, что у пациентов с СКВ увеличена экспрессия TLR2, рецептора для ЛТА [25]. Кроме того, активация TLR2 у предрасположенных к волчанке мышей приводила к развитию волчаночного нефрита, при этом нокаут данного рецептора снижал уровень аутоантител и облегчал симптомы волчанки [12, 52].

Кишечная проницаемость и дисбактериоз кишечника были обнаружены как на экспериментальных моделях животных, так и на людях с волчанкой [30]. Заметное истощение лактобацилл в микробиоте кишечника у мышей MRL / lpr (классической модели волчаночного нефрита) способствовало увеличению проницаемости кишки. Увеличение же колонизации *Lactobacillus* устранило этот синдром, способствовало созданию противовоспалительной среды, уменьшая IL-6 и увеличивая продукцию IL-10 в кишечнике, уменьшило повреждение почек у самок мышей [11]. Эти данные под-

тверждают влияние синдрома повышенной проницаемости кишечника и дисбактериоза в прогрессировании заболевания [7].

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 целостности 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 обнаружена при таких аутоиммунных заболеваниях, как целиакия, воспалительные заболевания кишечника, сахарный диабет 1-го типа, аутоиммунный гепатит, системная красная волчанка, однако ее вклад в развитие заболеваний варьируется в зависимости от нозологии. Так, синдром повышенной проницаемости является 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 сахарного диабета 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 аутоиммунного гепатита и системной красной волчанки

вследствие возникновения бактериальной транслокации.

Таким образом, повышенная кишечная проницаемость может рассматриваться как один из ведущих патогенетических механизмов формирования аутоиммун

ных заболеваний. Интестинальный мукозальный барьер, обеспечивая одну из линий защиты в развитии патологии аутоиммунного характера, позволяет рассматривать его в качестве таргетной мишени в разработке лечебных и профилактических мер.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акберова Д.Р., Кошкин С.А., Одинцова А.Х., Абдулганиева Д.И. Изменения кишечной проницаемости у пациентов с аутоиммунным гепатитом и синдромом перекреста. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2017; 142: 44–47.
2. 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: 52–59.
3. Осипенко М.Ф., Шрайнер Е.В., Парфенов А.И. Успехи и нерешенные проблемы в изучении целиакии. Терапевтический архив 2016; 88: 97–100.
4. 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: 56–58.
5. 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: 20–33.
6. 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; 62: 1536–1550.
7. Abdelhamid L., Luo X. M. Retinoic acid, leaky gut, and autoimmune diseases. Nutrients 2018; 10: 1016.
8. Lin R., Zhou L., Zhang J., Wang B. Abnormal intestinal permeability and microbiota in patients with autoimmune hepatitis. Int. J. Clin. Exp. Pathol. 2015; 8: 5153–5160.
9. Albillos A., Gottardi A.D., Rescigno M. The gut-liver axis in liver disease: Pathophysiological basis for therapy. J. Hepatol. 2020; 72: 558–577.
10. 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; 40: 589–595.
11. Mu Q., Zhang H., Liao X. et al. Control of lupus nephritis by changes of gut microbiota. Microbiome 2017; 5: 1–12.
12. 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; 183: 6207–6216.
13. Czaja A.J. Factoring the intestinal microbiome into the pathogenesis of autoimmune hepatitis. World J. Gastroenterol. 2016; 22: 9257–9278.
14. 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; 12: 1–14.
15. 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; 96: 15–19.
16. 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; 9: 69.
17. Fukui H. Increased Intestinal Permeability and Decreased Barrier Function: Does It Really Influence the Risk of Inflammation? Inflamm. Intest. Dis. 2016; 1: 135–145.
18. 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; 41: 408–419.
19. 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; 18: 552–562.
20. 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; 6: 1–9.
21. 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; 213: 1223–1239.
22. Paolella G., Mandato C., Pierri L. et al. Gut-liver axis and probiotics: Their role in non-alcoholic fatty liver disease. World J. Gastroenterol. 2014; 20: 15518–15531.
23. Szabo G., Bala S., Petrasek J., Gattu A. Gut-liver axis and sensing microbes. Dig. Dis. 2010; 28: 737–744.
24. Honda K., Littman D.R. The microbiota in

- adaptive immune homeostasis and disease. *Nature* 2016; 535: 75–84.
25. 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; 45: 2683–2693.
26. 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; 23: 1455–1461.
27. Geroва V.A., Stoykov S.G., Katsarov D.S., Svinarov D.A. Increased intestinal permeability in inflammatory bowel diseases assessed by iohexol test. *World J. Gastroenterol.* 2011; 17: 2211–2215.
28. Bosi E., Molteni L., Radaelli M.G. et al. Increased intestinal permeability precedes clinical onset of type 1 diabetes. *Diabetologia* 2006; 49: 2824–2827.
29. McGuckin M.A., Eri R., Simms L.A. et al. Intestinal barrier dysfunction in inflammatory bowel diseases. *Inflamm. Bowel Dis.* 2009; 15: 100–113.
30. Hevia A., Milani C., López P. et al. Intestinal dysbiosis associated with systemic lupus erythematosus. *MBio* 2014; 5: 1–10.
31. 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; 9: 1689.
32. 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; 23: 795–810.
33. 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; 148: 1311–1319.
34. 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; 37: 252–262.
35. Mu Q., Kirby J., Reilly C.M., Luo X.M. Leaky gut as a danger signal for autoimmune diseases. *Front. Immunol.* 2017; 8: 598.
36. 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; 116: 15140–15149.
37. Mu Q., Zhang H., Luo X.M. SLE: Another autoimmune disorder influenced by microbes and diet? *Front. Immunol.* 2015; 6: 608.
38. Pape S., Schramm C., Gevers T.J.G. Clinical management of autoimmune hepatitis. *United Eur. Gastroenterol. J.* 2019; 7: 1156–1163.
39. Peters A., Wekerle H. Autoimmune diabetes mellitus and the leaky gut. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2019; 116: 14788–14790.
40. 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; 23: 752–768.
41. Arrieta M.C., Madsen K., Doyle J., Meddings J. Reducing small intestinal permeability attenuates colitis in the IL10 gene-deficient mouse. *Gut* 2009; 58: 41–48.
42. 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; 2017: 1–9.
43. 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; 102: 2916–2921.
44. Seki E., Schnabl B. Role of innate immunity and the microbiota in liver fibrosis: crosstalk between the liver and gut. *J. Physiol.* 2012; 590: 447–458.
45. Caviglia G.P., Dughera F., Ribaldone D.G. et al. Serum zonulin in patients with inflammatory bowel disease: A pilot study. *Minerva Med.* 2019; 110: 95–100.
46. 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; 42: 292–295.
47. 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; 12: 67–82.
48. 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; 10: 1267.
49. The therapeutic applications of antimicrobial peptides (AMPs): a patent review / H. K. Kang, C. Kim, C. H. Seo, Y. Park // *J. Microbiol.* - 2017. - vol. 55. - P. 1–12.
50. Lopetuso L.R., Scaldaferri 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; 19: 1068–1076.
51. 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; 177: 6880–6888.
52. 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; 65: 1612–1623.
53. 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; 16: 485–492.
54. Yap Y.A., Mariño E. An insight into the intestinal web of mucosal immunity, microbiota, and diet in

inflammation. Front. Immunol. 2018; 9: 2617.

55. 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; 55: 1443–1449.