

Кишечный микробиоценоз, синдром повышенной кишечной проницаемости (leaky gut syndrome) и новый взгляд на патогенез и возможности профилактики известных заболеваний (обзор литературы)

Украинец Р. В.^{1,2}

врач-патологоанатом, отделение клинической патологии № 2 им. профессора В.Г. Молоткова; ассистент кафедры патологической анатомии

Корнева Ю. С.^{1,2}

к.м.н., доцент кафедры патологической анатомии; врач-патологоанатом, отделение клинической патологии № 2 им. профессора В.Г. Молоткова

1 – ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, Смоленск, Россия

2 – ОГБУЗ «Смоленский областной институт патологии», Смоленск, Россия

Автор для корреспонденции: Корнева Юлия Сергеевна; **e-mail:** ksu1546@yandex.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Аннотация

Данный обзор посвящен описанию роли кишечного микробиоценоза, как особой сложной системы, влияющей на регуляцию гомеостаза в организме человека. Симбиотические отношения микробиоты с макроорганизмом, а также факторы, способные их нарушить – предмет обсуждения и исследования, необходимый для понимания регуляции гомеостаза. Изменения качественно-количественного состава нормальной микрофлоры является причиной возникновения синдрома повышенной кишечной проницаемости (leaky gut syndrome). Длительные и стойкие нарушения, связанные с возникновением данного состояния, в настоящее время рассматриваются в контексте механизма развития многих давно известных заболеваний, особенно тех, этиология и патогенез которых до сих пор не описаны однозначно. На сегодняшний день большое внимание уделяется взаимодействию организма человека с собственной микрофлорой, а также поиску эффективных способов манипулирования ею для влияния непосредственно на макроорганизм. Таким образом, оценка кишечного микробиоценоза может послужить для диагностических целей, позволяя оценивать риски становления патологии с целью проведения специфических профилактических мероприятий, отражать возможный этап уже сформированного заболевания, а также стать терапевтической мишенью в лечении целого ряда известных патологий.

Ключевые слова: микробиоценоз, дисбактериоз, синдром повышенной кишечной проницаемости.

doi: 10.29234/2308-9113-2020-8-1-20-33

Для цитирования: 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(1): 20-33.

Введение

Микроорганизмы, находящиеся в симбиозе с человеком, являются значимым фактором, имеющим большое значение в онтогенезе и поддержании здоровья. Микробиота – это система, участвующая в управлении гомеостазом нашего организма, а нарушение ее качественного и количественного состава приводит к развитию заболеваний различных органов и систем. Самое большое количество микроорганизмов проживает в желудочно-кишечном тракте, а максимальное их количество находится в просвете толстой кишки – примерно 10^{13} - 10^{14} . Это в 10 раз больше, чем количество клеток, составляющее организм взрослого человека, при этом сумма генов нормальной флоры приблизительно в 150 раз больше нашего генома [1]. На сегодняшний день большое внимание уделяется взаимодействию организма человека с собственной микрофлорой, а также поиску возможностей ею манипулировать для влияния непосредственно на макроорганизм. Однако особенности образа жизни и среды обитания современного человека, все больше отличающиеся от естественной, диктуют свои правила симбиотических отношений, имеющие чаще негативные последствия для макроорганизма. Этот факт подтверждает необходимость изучения проблемы дисбактериоза, в том числе как возможную основу для развития других патологий, а соответственно – как потенциальную мишень для профилактики их возникновения и лечения.

Краткое описание механизма симбиотических отношений микробиоты и макроорганизма

Механизм взаимодействия кишечного микробиоценоза с макроорганизмом невероятно сложен и многоэтапен. Известно, что заселение бактериями желудочно-кишечного тракта необходимо для его дальнейшего формирования и последующего поддержания не только гомеостаза в кишечнике, но и во всем макроорганизме [2,3]. В норме микробы-комменсалы располагаются как в просвете кишечника, так и пристеночно, где их от непосредственного контакта с энтероцитами отделяет слизистая прослойка, содержащая IgA, противомикробные пептиды и протеины. Интересно, что формируют вышеуказанный слой сами комменсалы посредством синтеза короткоцепочечных жирных кислот (SCFAs), стимулирующих клеточные популяции слизистой оболочки толстой кишки [4], а такие метаболиты нормальной флоры, как масляная кислота, препятствуют транслокации бактерий из просвета кишки во внутреннюю среду организма [5]. Синантропные бактерии участвуют в формировании популяций регуляторных Т-лимфоцитов (Treg-клеток), необходимых для поддержания толерантности к микробиоте [6]. Также нормальная микрофлора кишечника рассматривается как регулятор воспалительных и пролиферативных процессов в стенке кишки [7]. Регуляция ее проницаемости обеспечивается со стороны кишечной флоры путем продукции глюкагон-подобного пептида-2 (GLP-2), который предотвращает выход комменсалов за пределы слизистой оболочки за счет ее снижения [8]. Помимо барьерной, нормальной флоре кишечника

присущи метаболическая, регуляторная, дезинтоксикационная функции, участие в формировании иммунобиологической реактивности, а также защита от заселения кишечника посторонними микроорганизмами [5]. Из этого следует, что представители нормальной микрофлоры кишечника таким образом защищают себя от цитотоксической агрессии со стороны иммунной системы макроорганизма.

Для поддержания и изолирования такой полезной и одновременно опасной микробной «цивилизации» в тканях кишечника сосредоточена целая иммунная сеть, первоочередная цель которой – защита макроорганизма. В ходе эволюции наш организм научился дифференцировать нормофлору от посторонних потенциально опасных микроорганизмов. Лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистыми оболочками (MALT), в желудочно-кишечном тракте представлена миндалинами, пейеровыми бляшками, аппендиксом и одиночными лимфатическими узелками. Для толстой кишки важное значение имеют также мезентериальные лимфатические узлы. Доставку антигенов с поверхности слизистой оболочки в MALT обеспечивает популяция М-клеток (моноклеарных фагоцитов CX(3)CR1(hi)), ограничивающих активацию иммунных реакций в отношении представителей нормофлоры и дифференциально отбирающих другие условно-патогенные и патогенные микроорганизмы для обеспечения клеточного и гуморального иммунного ответа. В устойчивом состоянии системы «нормальная флора-кишечник» данная клеточная популяция препятствует попаданию комменсалов в мезентериальные лимфатические узлы [9]. Кроме этого, описывается иммунологический путь представления антигенов кишечной флоры для периферических Т-лимфоцитов при помощи В-1а клеток перитонеальной жидкости [10], что подтверждает возможность попадания микроорганизмов в брюшную полость за счет повышенной проницаемости стенки кишки. При отсутствии дисбактериоза, синдрома повышенной кишечной проницаемости и персистирующего хронического воспаления органов брюшной полости перитонеальная жидкость сохраняет стабильность состава и выполняет свою главную функцию (преимущественно за счет клеток макрофагальной системы) – поддержание стерильности брюшной полости, которая даже в норме может быть нарушена попаданием микроорганизмов из просвета кишечника [11]. Однако, извращенная функция клеток иммунной системы может привести к изменению направленности действий данных клеточных популяций и изменению спектра синтезируемых ими цитокинов. В результате такая перитонеальная жидкость может стать благоприятной средой для формирования различных патологий.

Таким образом, большое количество механизмов участвует в поддержании баланса в системе «нормофлора-кишечник». Однако, сложность подобного взаимодействия на фоне огромного спектра возможных влияний делает эту систему относительно неустойчивой, в первую очередь из-за большого количества факторов, способных нарушить симбиотическую гармонию.

Экзогенные влияния на кишечный микробиоценоз и механизмы возникновения синдрома повышенной проницаемости кишечника

Золотым стандартом лечения любой инфекционной патологии на сегодняшний день является прием антибактериальных препаратов, эффективность которых зачастую определяется шириной спектра их действия. К сожалению, одним из наиболее частых осложнений подобной терапии является нарушение нормальной микрофлоры кишечника. Прием пероральных антибиотиков способствует истощению бокаловидных клеток слизистой оболочки со снижением продукции слизи и уменьшением толщины ее защитного слоя, что способствует транслокации комменсальных бактерий через эпителий толстой кишки [12]. В дальнейшем это приводит к попаданию непатогенных бактерий в мезентериальные лимфатические узлы и последующей активацией Т-клеточного иммунитета с продукцией IgA в отношении представителей нормальной флоры [13,14]. Все это позволило сформулировать теорию так называемого синдрома повышенной кишечной проницаемости (в зарубежной литературе обозначенного как "leaky gut syndrome" (LGS) [15]). Однако, не только антибиотики обладают подобным эффектом. Доказано, что нарушение нормальной флоры и активация воспаления в слизистой оболочке кишки могут быть вызваны в том числе и длительным физическим стрессом, что в свою очередь также приводит к повышению проницаемости кишечной стенки [16]; старение макроорганизма обладает аналогичным эффектом [17]. Влияние со стороны нервной и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой систем (в контексте общего адаптационного синдрома) также могут вызвать развитие дисбактериоза и нарушение кишечной проницаемости [4]. Исследования показывают, что алкоголь, влияя на микробиоту кишечника, может привести к эпизодам кишечной непроходимости и повышению проницаемости стенки кишки [18]. Дополнительно этиловый спирт способствует растворению липидов слизистой прослойки, тем самым снижая гидрофобность поверхности слизистой оболочки, нарушая барьерную функцию кишечника [19]. Повышенная кишечная проницаемость способствует формированию поведенческих расстройств при хронической алкогольной интоксикации, а также развитию депрессии, тревоги и усиливает тягу к алкоголю после длительного воздержания [20].

Показано, что нарушение регуляции гомеостаза между иммунной системой кишечника и микробиотой связано с развитием его воспалительных заболеваний [21,22]. Плотные межклеточные контакты в стенке кишки являются селективно проницаемыми, поэтому при физиологическом воздействии со стороны пищевых масс или при патологических состояниях под действием выделения цитокинов иммунными клетками слизистой оболочки кишки, нарушения нервной иннервации и воздействия патогенов кишечная проницаемость может повышаться [21]. При хронических воспалительных заболеваниях кишечника отмечаются функциональные нарушения в работе энтероцитов, а именно - нарушение состава секретируемой ими слизи, изменение соотношения молекул адгезии с

последующим срывом регуляции проницаемости, что является морфологическим субстратом для таких заболеваний как болезнь Крона и неспецифический язвенный колит. У таких пациентов отмечается снижение проницаемости кишечной стенки и выраженности воспаления при применении фактора некроза опухоли- α (TNF- α), из чего можно сделать предположение о генетически обусловленной недостаточности его секреции [23]. Существует мнение, что LGS является следствием врожденной неполноценности межклеточных контактов в стенке кишки [24], что корректируется приемом пробиотиков [25], поскольку нормальная микрофлора кишки способствует синтезу молекул адгезии и укреплению межклеточных контактов энтероцитов [26], что способствует нивелированию симптомов LGS [27].

Нарушение состава микрофлоры несомненно сказывается на функциональной активности иммунокомпетентных клеток кишечника (они включают: интраэпителиальные лимфоциты кишечника, Foxp3(+) регуляторные Т-клетки, регуляторные В-клетки, альтернативно активированные макрофаги, дендритные клетки) и, в конечном итоге, может привести к дисфункции любого из этих звеньев [22]. Так для некоторых воспалительных заболеваний кишечника характерна дисфункция кишечных макрофагов, а иммунный ответ макроорганизма на нормальную микробиоту кишечника может быть этиологически связан с возникновением целого ряда заболеваний [28]. В свою очередь, субкомпенсированные и декомпенсированные стадии дисбактериоза характеризуются низкой колонизационной резистентностью, а также угнетением функции иммунной системы в виде извращенной иммунологической реакции [29].

Патогенетические эффекты синдрома повышенной проницаемости кишечника и новый взгляд на некоторые известные заболевания

Помимо микроорганизмов при LGS за пределы стенки толстой кишки могут проникать и токсические вещества, являющиеся неотъемлемой частью кишечного содержимого, что связывают с развитием аутоиммунной патологии [24]. Дисбактериоз с последующим эндотоксикозом в ряде случаев может являться причиной нарушения адекватной нервно-мышечной проводимости в кишечнике, тем самым, привести к нарушению перистальтики толстой кишки. Задержка кишечного содержимого в данном случае способствует более длительному влиянию токсинов на макроорганизм и формированию порочного круга [30]. Имеются данные о достоверной зависимости прогрессирования аутоиммунного гепатита в зависимости от тяжести дисбактериоза с последующим усугублением LGS [31]. Взаимодействие между микробиотой кишки и макроорганизмом вовлекает не только метаболические пути, но и секрецию биологически активных веществ самими бактериями, некоторые из которых упакованы в наночастицы, известные как наружные мембранные везикулы (outer membrane vesicles). Они могут попадать в системный кровоток и заноситься в различные органы, в том числе головной мозг, запуская

иммунологические реакции и метаболические нарушения, эффекты которых пока не совсем понятны [32]. С точки зрения другой современной теории, воздействие на центральную нервную систему со стороны микробиоты происходит через *n.Vagus* путем воздействия микробных метаболитов на его чувствительные волокна [33]. LGS рассматривается как возможное патогенетическое звено заболеваний в неврологии и психиатрии [34] таких как как болезнь Паркинсона [35], мигрень [36,37], синдром хронической усталости [38,39], аутизм [40], депрессия [41] и шизофрения [42,43]. Исследования показывают, что перемещение бактерий через кишечную стенку с последующим иммунологическим ответом к липополисахаридам комменсалов с активацией продукции IgA и IgM может играть роль в патогенезе хронической депрессии [41]. Вышеуказанный синдром рассматривается в качестве патогенетического звена для воспалительных заболеваний кишечника, синдрома раздраженной кишки [44], пищевой непереносимости и других заболеваний [45], в том числе, и заболеваний женской репродуктивной системы, таких как эндометриоз и синдром поликистозных яичников [46,47,48]. Повышение кишечной проницаемости вследствие дисбактериоза связывают с риском возникновения метаболического синдрома [49,50]. Вышеуказанный перечень заболеваний включает как изменения местного характера, которые могут быть объяснены прямым воздействием нарушенной микробиоты на стенку кишки, так и дистантные изменения с вовлечением центральной нервной системы, однако нет однозначного решения является ли LGS и изменение микрофлоры кишечника причиной или следствием патологии [32,51]. Следовательно, данные замечания дают право рассматривать дисбактериоз как причину возникновения LGS [52], а последний, в свою очередь, как потенциальную платформу для формирования большого спектра патологических состояний.

Заклучение

Данная работа представляет кишечный микробиоценоз как сложную систему, которая имеет большое влияние на регуляцию гомеостаза организма человека. Изменения качественно-количественного состава нормальной микрофлоры помимо широко известных проявлений, является причиной возникновения синдрома повышенной кишечной проницаемости. Длительные и стойкие нарушения гомеостаза при наличии данного состояния в настоящее время рассматриваются как этиопатогенетическое звено для многих давно известных заболеваний. Изучение синдрома повышенной кишечной проницаемости и его последствий может послужить для диагностических целей, позволяя оценивать риски становления патологии с целью проведения специфических профилактических мероприятий, отражать возможный этап уже сформированного заболевания, а также стать терапевтической мишенью в лечении целого ряда известных патологий.

Вклад авторов:

Украинец Р.В. – концепция исследования, написание текста.

Корнева Ю.С. – сбор материала, написание текста.

Список литературы

1. Dinan T.G., Cryan J.F. Regulation of the stress response by the gut microbiota: implications for psychoneuroendocrinology. *Psychoneuroendocrinology* 2012; 37(9): 1369-78. doi:10.1016/j.psyneuen.2012.03.007
2. Li J.Y., Chassaing B., Tyagi A.M., Vaccaro C., Luo T., Adams J., Darby T.M., Weitzmann M.N., Mulle J.G., Gewirtz A.T., Jones R.M., Pacifici R. Sex steroid deficiency-associated bone loss is microbiota dependent and prevented by probiotics. *J Clin Invest*. 2016; 126(6): 2049-63. doi: 10.1172/JCI86062
3. Muraca M., Putignani L., Fierabracci A., Teti A., Perilongo G. Gut microbiota-derived outer membrane vesicles: under-recognized major players in health and disease? *Discov Med*. 2015; 19(106): 343-8.
4. Wells J.M., Brummer R.J., Derrien M., MacDonald T.T., Troost F., Cani P.D., Theodorou V., Dekker J., Méheust A., de Vos W.M., Mercenier A., Nauta A., Garcia-Rodenas C.L. Homeostasis of the gut barrier and potential biomarkers. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2017; 312(3): G171-G193. doi: 10.1152/ajpgi.00048.2015.
5. Zheng L., Kelly C.J., Battista K.D., Schaefer R., Lanis J.M., Alexeev E.E., Wang R.X., Onyiah J.C., Kominsky D.J., Colgan S.P. Microbial-Derived Butyrate Promotes Epithelial Barrier Function through IL-10 Receptor-Dependent Repression of Claudin-2. *J Immunol*. 2017; 199(8): 2976-2984. doi: 10.4049/jimmunol.1700105.
6. Nutsch K., Chai J.N., Ai T.L., Russler-Germain E., Feehley T., Nagler C.R., Hsieh C.S. Rapid and Efficient Generation of Regulatory T Cells to Commensal Antigens in the Periphery. *Cell Rep*. 2016; 17(1): 206-220. doi: 10.1016/j.celrep.2016.08.092.
7. Laschke M.W., Menger M.D. The gut microbiota: a puppet master in the pathogenesis of endometriosis? *Am J Obstet Gynecol*. 2016; 215(1): 68.e1-4. doi: 10.1016/j.ajog.2016.02.036.
8. Cani P.D., Possemiers S., Van de Wiele T., Guiot Y., Everard A., Rottier O., Geurts L., Naslain D., Neyrinck A., Lambert D.M., Muccioli G.G., Delzenne N.M. Changes in gut microbiota control inflammation in obese mice through a mechanism involving GLP-2-driven improvement of gut permeability. *Gut* 2009; 58(8): 1091-103. doi: 10.1136/gut.2008.165886.
9. Diehl G.E., Longman R.S., Zhang J.X., Breart B., Galan C., Cuesta A., Schwab S.R., Littman D.R. Microbiota restricts trafficking of bacteria to mesenteric lymph nodes by CX(3)CR1(hi) cells. *Nature* 2013; 494(7435): 116-20. doi: 10.1038/nature11809.
10. Margry B., Wieland W.H., van Kooten P.J., van Eden W., Broere F. Peritoneal cavity B-1a cells promote peripheral CD4+ T-cell activation. *Eur J Immunol*. 2013; 43(9): 2317-26. doi:10.1002/eji.201343418.
11. Emani R., Alam C., Pekkala S., Zafar S., Emani M.R., Hänninen A. Peritoneal cavity is a route for gut-derived microbial signals to promote autoimmunity in non-obese diabetic mice. *Scand J Immunol*. 2015; 81(2): 102-9. doi: 10.1111/sji.12253.
12. Knoop K.A., McDonald K.G., Kulkarni D.H., Newberry R.D. Antibiotics promote inflammation through the translocation of native commensal colonic bacteria. *Gut* 2016; 65(7): 1100-9. doi:10.1136/gutjnl-2014-309059.
13. Dasgupta S., Kasper D.L. Traffic control at the "Gut-GALT crossroads". *Cell Res*. 2013; 23(5): 590-1. doi: 10.1038/cr.2013.4.
14. Fonseca D.M., Hand T.W., Han S.J., Gerner M.Y., Glatman Zaretsky A., Byrd A.L., Harrison O.J., Ortiz A.M., Quinones M., Trinchieri G., Brenchle J.M., Brodsky I.E., Germain R.N., Randolph G.J., Belkaid Y. Microbiota-Dependent Sequelae of Acute Infection Compromise Tissue-Specific Immunity. *Cell* 2015; 163(2): 354-66. doi: 10.1016/j.cell.2015.08.030.
15. McGough G. Leaky Gut. *Nurs Stand*. 2011; 25(51): 30. doi:10.7748/ns2011.08.25.51.30.p6185.

16. Karl J.P., Margolis L.M., Madslie E.H., Murphy N.E., Castellani J.W., Gundersen Y., Hoke A.V., Levangie M.W., Kumar R., Chakraborty N., Gautam A., Hammamieh R., Martini S., Montain S.J., Pasiakos S.M.. Changes in intestinal microbiota composition and metabolism coincide with increased intestinal permeability in young adults under prolonged physiological stress. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2017; 312(6): G559-G571. doi:10.1152/ajpgi.00066.2017.
17. Thevaranjan N., Puchta A., Schulz C., Naidoo A., Szamosi J.C., Verschoor C.P., Loukov D., Schenck L.P., Jury J., Foley K.P., Schertzer J.D., Larché M.J., Davidson D.J., Verdú E.F., Surette M.G., Bowdish D.M.E. Age-Associated Microbial Dysbiosis Promotes Intestinal Permeability, Systemic Inflammation, and Macrophage Dysfunction. *Cell Host Microbe.* 2017; 21(4): 455-466.e4. doi: 10.1016/j.chom.2017.03.002
18. Leclercq S., Cani P.D., Neyrinck A.M., Stärkel P., Jamar F., Mikolajczak M., Delzenne N.M., de Timary P. Role of intestinal permeability and inflammation in the biological and behavioral control of alcohol-dependent subjects. *Brain Behav Immun.* 2012; 26(6): 911-8. doi:10.1016/j.bbi.2012.04.001.
19. Qin X., Deitch E.A. Dissolution of lipids from mucus: a possible mechanism for prompt disruption of gut barrier function by alcohol. *Toxicol Lett.* 2015; 232(2): 356-62. doi:10.1016/j.toxlet.2014.11.027.
20. Leclercq S., Matamoros S., Cani P.D., Neyrinck A.M., Jamar F., Stärkel P., Windey K., Tremaroli V., Bäckhed F., Verbeke K., de Timary P., Delzenne N.M. Intestinal permeability, gut-bacterial dysbiosis, and behavioral markers of alcohol-dependence severity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014; 111(42): E4485-93. doi: 10.1073/pnas.1415174111.
21. Odenwald M.A., Turner J.R. Intestinal permeability defects: is it time to treat? *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013; 11(9): 1075-83. doi: 10.1016/j.cgh.2013.07.001.
22. Sun M., He C., Cong Y., Liu Z. Regulatory immune cells in regulation of intestinal inflammatory response to microbiota. *Mucosal Immunol.* 2015; 8(5): 969-978. doi:10.1038/mi.2015.49.
23. Michielan A., D'Inca R. Intestinal Permeability in Inflammatory Bowel Disease: Pathogenesis, Clinical Evaluation, and Therapy of Leaky Gut. *Mediators Inflamm.* 2015; 2015: 628157. doi:10.1155/2015/628157.
24. Liu Z., Li N., Neu J. Tight junctions, leaky intestines, and pediatric diseases. *Acta Paediatr.* 2005; 94(4): 386-93.
25. Mu Q., Kirby J., Reilly C.M., Luo X.M. Leaky Gut as a Danger Signal for Autoimmune Diseases. *Front Immunol.* 2017; 8:598. doi: 10.3389/fimmu.2017.00598.
26. Valentini L., Ramminger S., Haas V., Postrach E., Werich M., Fischer A., Koller M., Swidsinski A., Bereswill S., Lochs H., Schulzke J.D. Small intestinal permeability in older adults. *Physiol Rep.* 2014; 22; 2(4): e00281. doi: 10.14814/phy2.281.
27. McFarlin B.K., Henning A.L., Bowman E.M., Gary M.A., Carbajal K.M. Oral spore-based probiotic supplementation was associated with reduced incidence of post-prandial dietary endotoxin, triglycerides, and disease risk biomarkers. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2017; 8(3): 117-126. doi: 10.4291/wjgp.v8.i3.117.
28. Nakata K., Yamamoto M., Inagawa H., Soma G. Effects of interactions between intestinal microbiota and intestinal macrophages on health. *Anticancer Res.* 2013; 33(7): 2849-53.
29. Takiishi T., Fenero C.I.M., Câmara N.O.S. Intestinal barrier and gut microbiota: Shaping our immune responses throughout life. *Tissue Barriers* 2017; 5(4): e1373208. doi:10.1080/21688370.2017.1373208.
30. Caputi V., Marsilio I., Filpa V., Cerantola S., Orso G., Bistoletti M., Paccagnella N., De Martin S., Montopoli M., Dall'Acqua S., Crema F., Di Gangi I.M., Galuppini F., Lante I., Bogialli S., Rugge M., Debetto P., Giaroni C., Giron M.C. Antibiotic-induced dysbiosis of the microbiota impairs gut neuromuscular function in juvenile mice. *Br J Pharmacol.* 2017; 174(20): 3623-3639. doi: 10.1111/bph.13965.
31. 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(5): 5153-60.

32. Muraca M., Putignani L., Fierabracci A., Teti A., Perilongo G. Gut microbiota-derived outer membrane vesicles: under-recognized major players in health and disease? *Discov Med.* 2015; 19(106): 343-8.
33. Bonaz B., Bazin T., Pellissier S. The Vagus Nerve at the Interface of the Microbiota-Gut-Brain Axis. *Front Neurosci.* 2018; 12: 49. doi: 10.3389/fnins.2018.00049.
34. Obrenovich M.E.M. Leaky Gut, Leaky Brain? *Microorganisms.* 2018;6(4). pii: E107. doi:10.3390/microorganisms6040107.
35. Anderson G., Seo M., Berk M., Carvalho A.F., Maes M. Gut Permeability and Microbiota in Parkinson's Disease: Role of Depression, Tryptophan Catabolites, Oxidative and Nitrosative Stress and Melatonergic Pathways. *Curr Pharm Des.* 2016; 22(40): 6142-6151.
36. Van Hemert S., Breedveld A.C., Rovers J.M., Vermeiden J.P., Witteman B.J., Smits M.G., de Roos N.M. Migraine associated with gastrointestinal disorders: review of the literature and clinical implications. *Front Neurol.* 2014; 5: 241. doi: 10.3389/fneur.2014.00241.
37. Straube A., Müller H., Stiegelbauer V., Frauwallner A. Migraine prophylaxis with a probiotic. Results of an uncontrolled observational study with 1,020 patients. *MMW Fortschr Med.* 2018; 160(Suppl 5): 16-21. doi: 10.1007/s15006-018-1052-5.
38. Mandarano A.H., Giloteaux L., Keller B.A., Levine S.M., Hanson M.R. Eukaryotes in the gut microbiota in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *PeerJ.* 2018; 6: e4282. doi:10.7717/peerj.4282.
39. Maes M., Coucke F., Leunis J.C. Normalization of the increased translocation of endotoxin from gram negative enterobacteria (leaky gut) is accompanied by a remission of chronic fatigue syndrome. *Neuro Endocrinol Lett.* 2007; 28(6): 739-44.
40. Fowlie G., Cohen N., Ming X. The Perturbance of Microbiome and Gut-Brain Axis in Autism Spectrum Disorders. *Int J Mol Sci.* 2018; 19(8). pii: E2251. doi: 10.3390/ijms19082251.
41. Maes M., Kubera M., Leunis J.C., Berk M. Increased IgA and IgM responses against gut commensals in chronic depression: further evidence for increased bacterial translocation or leaky gut. *J Affect Disord.* 2012; 141(1): 55-62. doi: 10.1016/j.jad.2012.02.023.
42. Karakuła-Juchnowicz H., Dzikowski M., Pelczarska A., Dzikowska I., Juchnowicz D. The brain-gut axis dysfunctions and hypersensitivity to food antigens in the etiopathogenesis of schizophrenia. *Psychiatr Pol.* 2016; 50(4): 747-760. doi: 10.12740/PP/OnlineFirst/45053.
43. Kanchanatawan B., Sirivichayakul S., Thika S., Ruxrungtham K., Carvalho A.F., Geffard M., Anderson G., Noto C., Ivanova R., Maes M. Physio-somatic symptoms in schizophrenia: association with depression, anxiety, neurocognitive deficits and the tryptophan catabolite pathway. *Metab Brain Dis.* 2017; 32(4): 1003-1016. doi: 10.1007/s11011-017-9982-7.
44. Barbara G., Zecchi L., Barbaro R., Cremon C., Bellacosa L., Marcellini M., De Giorgio R., Corinaldesi R., Stanghellini V. Mucosal permeability and immune activation as potential therapeutic targets of probiotics in irritable bowel syndrome. *J Clin Gastroenterol.* 2012; 46 (Suppl): S52-5. doi: 10.1097/MCG.0b013e318264e918.
45. Lopetuso L.R., Scaldaferrri F., Bruno G., Petito V., Franceschi F., Gasbarrini A. The therapeutic management of gut barrier leaking: the emerging role for mucosal barrier protectors. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2015; 19(6): 1068-76.
46. Viganò D., Zara F., Usai P. Irritable bowel syndrome and endometriosis: New insights for old diseases. *Dig Liver Dis.* 2018; 50(3): 213-219. doi: 10.1016/j.dld.2017.12.017.
47. Yuan M., Li D., Zhang Z., Sun H., An M., Wang G. Endometriosis induces gut microbiota alterations in mice. *Hum Reprod.* 2018; 33(4): 607-616. doi: 10.1093/humrep/dex372.

48. Lindheim L., Bashir M., Münzker J., Trummer C., Zachhuber V., Leber B., Horvath A., Pieber T.R., Gorkiewicz G., Stadlbauer V., Obermayer-Pietsch B. Alterations in Gut Microbiome Composition and Barrier Function Are Associated with Reproductive and Metabolic Defects in Women with Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): A Pilot Study. *PLoS One*. 2017; 12(1): e0168390. doi: 10.1371/journal.pone.0168390.
49. Fändriks L. Roles of the gut in the metabolic syndrome: an overview. *J Intern Med*. 2017; 281(4): 319-336. doi: 10.1111/joim.12584.
50. Cox A.J., West N.P., Cripps A.W. Obesity, inflammation, and the gut microbiota. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015; 3(3): 207-15. doi: 10.1016/S2213-8587(14)70134-2.
51. Saggiaro A. Leaky gut, microbiota, and cancer: an incoming hypothesis. *J Clin Gastroenterol*. 2014; 48(Suppl): S62-6. doi: 10.1097/MCG.0000000000000255.
52. Andriessen E.M., Wilson A.M., Mawambo G., Dejda A., Miloudi K., Sennlaub F., Sapieha P. Gut microbiota influences pathological angiogenesis in obesity-driven choroidal neovascularization. *EMBO Mol Med*. 2016; 8(12): 1366-1379. doi:10.15252/emmm.201606531.

Intestinal Microbiota, Leaky Gut Syndrome and New Interpretation of Pathogenesis and Prophylaxis of Well-Known Diseases (Review)

Ukrainets R. V.^{1,2}

Pathologist, V.G. Molotov Department of Clinical Pathology No. 2; Assistant, Chair for Pathological Anatomy

Korneva Yu. S.^{1,2}

MD, PhD, Assistant Professor, Chair for Pathological Anatomy; Pathologist, V.G. Molotov Department of Clinical Pathology No. 2

1 - Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia

2 - Smolensk Regional Institute of Pathology, Smolensk, Russia

Corresponding Author: Korneva Yulia; **e-mail:** ksu1546@yandex.ru

Conflict of interest. None declared.

Funding. The study had no sponsorship.

Abstract

The review describes intestinal microbiota as a complicated system, that has great impact on regulation of homeostasis in human body, attention is paid to factors, capable of disturbing it. Symbiosis between microbiota and host and disturbing is a subject for discussion, essential for understanding of homeostasis regulation. Changes in microbiota quality and quantity (dysbacteriosis) lead to leaky gut syndrome formation. Prolonged and stable disturbances, related to onset of this newly described syndrome, nowadays are described as etiopathogenetic steppingstone for many well-known diseases, especially with unclear etiology and pathogenesis. Scientists investigate interaction between microbiota and host searching for new methods for microbiota influence on host. That's why, estimation of intestinal microbiota may be used for diagnostic purposes, helping to determine risks of pathology onset to perform prevention measures, or it may reflect possible stage of existing disease and become the possible target in treatment of many outcomes.

Keywords: microbiota, dysbacteriosis, leaky gut syndrome

References

1. Dinan T.G., Cryan J.F. Regulation of the stress response by the gut microbiota: implications for psychoneuroendocrinology. *Psychoneuroendocrinology* 2012; 37(9): 1369-78. doi: 10.1016/j.psyneuen.2012.03.007
2. Li J.Y., Chassaing B., Tyagi A.M., Vaccaro C., Luo T., Adams J., Darby T.M., Weitzmann M.N., Mulle J.G., Gewirtz A.T., Jones R.M., Pacifici R. Sex steroid deficiency-associated bone loss is microbiota dependent and prevented by probiotics. *J Clin Invest.* 2016; 126(6): 2049-63. doi: 10.1172/JCI86062
3. Muraca M., Putignani L., Fierabracci A., Teti A., Perilongo G. Gut microbiota-derived outer membrane vesicles: under-recognized major players in health and disease? *Discov Med.* 2015; 19(106): 343-8.
4. Wells J.M., Brummer R.J., Derrien M., MacDonald T.T., Troost F., Cani P.D., Theodorou V., Dekker J., Méheust A., de Vos W.M., Mercenier A., Nauta A., Garcia-Rodenas C.L. Homeostasis of the gut barrier and potential biomarkers. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2017; 312(3): G171-G193. doi: 10.1152/ajpgi.00048.2015.
5. Zheng L., Kelly C.J., Battista K.D., Schaefer R., Lanis J.M., Alexeev E.E., Wang R.X., Onyiah J.C., Kominsky D.J., Colgan S.P. Microbial-Derived Butyrate Promotes Epithelial Barrier Function through IL-10 Receptor-Dependent Repression of Claudin-2. *J Immunol.* 2017; 199(8): 2976-2984. doi: 10.4049/jimmunol.1700105.
6. Nutsch K., Chai J.N., Ai T.L., Russler-Germain E., Feehley T., Nagler C.R., Hsieh C.S. Rapid and Efficient Generation of Regulatory T Cells to Commensal Antigens in the Periphery. *Cell Rep.* 2016; 17(1): 206-220. doi: 10.1016/j.celrep.2016.08.092.
7. Laschke M.W., Menger M.D. The gut microbiota: a puppet master in the pathogenesis of endometriosis? *Am J Obstet Gynecol.* 2016; 215(1): 68.e1-4. doi: 10.1016/j.ajog.2016.02.036.
8. Cani P.D., Possemiers S., Van de Wiele T., Guiot Y., Everard A., Rottier O., Geurts L., Naslain D., Neyrinck A., Lambert D.M., Muccioli G.G., Delzenne N.M. Changes in gut microbiota control inflammation in obese mice through a mechanism involving GLP-2-driven improvement of gut permeability. *Gut* 2009; 58(8): 1091-103. doi: 10.1136/gut.2008.165886.
9. Diehl G.E., Longman R.S., Zhang J.X., Breart B., Galan C., Cuesta A., Schwab S.R., Littman D.R. Microbiota restricts trafficking of bacteria to mesenteric lymph nodes by CX(3)CR1(hi) cells. *Nature* 2013; 494(7435): 116-20. doi: 10.1038/nature11809.
10. Margry B., Wieland W.H., van Kooten P.J., van Eden W., Broere F. Peritoneal cavity B-1a cells promote peripheral CD4+ T-cell activation. *Eur J Immunol.* 2013; 43(9): 2317-26. doi:10.1002/eji.201343418.
11. Emani R., Alam C., Pekkala S., Zafar S., Emani M.R., Hänninen A. Peritoneal cavity is a route for gut-derived microbial signals to promote autoimmunity in non-obese diabetic mice. *Scand J Immunol.* 2015; 81(2): 102-9. doi: 10.1111/sji.12253.
12. Knoop K.A., McDonald K.G., Kulkarni D.H., Newberry R.D. Antibiotics promote inflammation through the translocation of native commensal colonic bacteria. *Gut* 2016; 65(7): 1100-9. doi:10.1136/gutjnl-2014-309059.
13. Dasgupta S., Kasper D.L. Traffic control at the "Gut-GALT crossroads". *Cell Res.* 2013; 23(5): 590-1. doi: 10.1038/cr.2013.4.
14. Fonseca D.M., Hand T.W., Han S.J., Gerner M.Y., Glatman Zaretsky A., Byrd A.L., Harrison O.J., Ortiz A.M., Quinones M., Trinchieri G., Brenchle J.M., Brodsky I.E., Germain R.N., Randolph G.J., Belkaid Y. Microbiota-Dependent Sequelae of Acute Infection Compromise Tissue-Specific Immunity. *Cell* 2015; 163(2): 354-66. doi: 10.1016/j.cell.2015.08.030.
15. McGough G. Leaky Gut. *Nurs Stand.* 2011; 25(51): 30. doi:10.7748/ns2011.08.25.51.30.p6185.

16. Karl J.P., Margolis L.M., Madslie E.H., Murphy N.E., Castellani J.W., Gundersen Y., Hoke A.V., Levangie M.W., Kumar R., Chakraborty N., Gautam A., Hammamieh R., Martini S., Montain S.J., Pasiakos S.M.. Changes in intestinal microbiota composition and metabolism coincide with increased intestinal permeability in young adults under prolonged physiological stress. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2017; 312(6): G559-G571. doi:10.1152/ajpgi.00066.2017.
17. Thevaranjan N., Puchta A., Schulz C., Naidoo A., Szamosi J.C., Verschoor C.P., Loukov D., Schenck L.P., Jury J., Foley K.P., Schertzer J.D., Larché M.J., Davidson D.J., Verdú E.F., Surette M.G., Bowdish D.M.E. Age-Associated Microbial Dysbiosis Promotes Intestinal Permeability, Systemic Inflammation, and Macrophage Dysfunction. *Cell Host Microbe.* 2017; 21(4): 455-466.e4. doi: 10.1016/j.chom.2017.03.002
18. Leclercq S., Cani P.D., Neyrinck A.M., Stärkel P., Jamar F., Mikolajczak M., Delzenne N.M., de Timary P. Role of intestinal permeability and inflammation in the biological and behavioral control of alcohol-dependent subjects. *Brain Behav Immun.* 2012; 26(6): 911-8. doi:10.1016/j.bbi.2012.04.001.
19. Qin X., Deitch E.A. Dissolution of lipids from mucus: a possible mechanism for prompt disruption of gut barrier function by alcohol. *Toxicol Lett.* 2015; 232(2): 356-62. doi:10.1016/j.toxlet.2014.11.027.
20. Leclercq S., Matamoros S., Cani P.D., Neyrinck A.M., Jamar F., Stärkel P., Windey K., Tremaroli V., Bäckhed F., Verbeke K., de Timary P., Delzenne N.M. Intestinal permeability, gut-bacterial dysbiosis, and behavioral markers of alcohol-dependence severity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014; 111(42): E4485-93. doi: 10.1073/pnas.1415174111.
21. Odenwald M.A., Turner J.R. Intestinal permeability defects: is it time to treat? *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013; 11(9): 1075-83. doi: 10.1016/j.cgh.2013.07.001.
22. Sun M., He C., Cong Y., Liu Z. Regulatory immune cells in regulation of intestinal inflammatory response to microbiota. *Mucosal Immunol.* 2015; 8(5): 969-978. doi:10.1038/mi.2015.49.
23. Michielan A., D'Inca R. Intestinal Permeability in Inflammatory Bowel Disease: Pathogenesis, Clinical Evaluation, and Therapy of Leaky Gut. *Mediators Inflamm.* 2015; 2015: 628157. doi:10.1155/2015/628157.
24. Liu Z., Li N., Neu J. Tight junctions, leaky intestines, and pediatric diseases. *Acta Paediatr.* 2005; 94(4): 386-93.
25. Mu Q., Kirby J., Reilly C.M., Luo X.M. Leaky Gut as a Danger Signal for Autoimmune Diseases. *Front Immunol.* 2017; 8:598. doi: 10.3389/fimmu.2017.00598.
26. Valentini L., Ramminger S., Haas V., Postrach E., Werich M., Fischer A., Koller M., Swidsinski A., Bereswill S., Lochs H., Schulzke J.D. Small intestinal permeability in older adults. *Physiol Rep.* 2014; 22; 2(4): e00281. doi: 10.14814/phy2.281.
27. McFarlin B.K., Henning A.L., Bowman E.M., Gary M.A., Carbajal K.M. Oral spore-based probiotic supplementation was associated with reduced incidence of post-prandial dietary endotoxin, triglycerides, and disease risk biomarkers. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2017; 8(3): 117-126. doi: 10.4291/wjgp.v8.i3.117.
28. Nakata K., Yamamoto M., Inagawa H., Soma G. Effects of interactions between intestinal microbiota and intestinal macrophages on health. *Anticancer Res.* 2013; 33(7): 2849-53.
29. Takiishi T., Fenero C.I.M., Câmara N.O.S. Intestinal barrier and gut microbiota: Shaping our immune responses throughout life. *Tissue Barriers* 2017; 5(4): e1373208. doi:10.1080/21688370.2017.1373208.
30. Caputi V., Marsilio I., Filpa V., Cerantola S., Orso G., Bistoletti M., Paccagnella N., De Martin S., Montopoli M., Dall'Acqua S., Crema F., Di Gangi I.M., Galuppini F., Lante I., Bogialli S., Rugge M., Debetto P., Giaroni C., Giron M.C. Antibiotic-induced dysbiosis of the microbiota impairs gut neuromuscular function in juvenile mice. *Br J Pharmacol.* 2017; 174(20): 3623-3639. doi: 10.1111/bph.13965.
31. 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(5): 5153-60.

32. Muraca M., Putignani L., Fierabracci A., Teti A., Perilongo G. Gut microbiota-derived outer membrane vesicles: under-recognized major players in health and disease? *Discov Med.* 2015; 19(106): 343-8.
33. Bonaz B., Bazin T., Pellissier S. The Vagus Nerve at the Interface of the Microbiota-Gut-Brain Axis. *Front Neurosci.* 2018; 12: 49. doi: 10.3389/fnins.2018.00049.
34. Obrenovich M.E.M. Leaky Gut, Leaky Brain? *Microorganisms.* 2018;6(4). pii: E107. doi:10.3390/microorganisms6040107.
35. Anderson G., Seo M., Berk M., Carvalho A.F., Maes M. Gut Permeability and Microbiota in Parkinson's Disease: Role of Depression, Tryptophan Catabolites, Oxidative and Nitrosative Stress and Melatonergic Pathways. *Curr Pharm Des.* 2016; 22(40): 6142-6151.
36. Van Hemert S., Breedveld A.C., Rovers J.M., Vermeiden J.P., Witteman B.J., Smits M.G., de Roos N.M. Migraine associated with gastrointestinal disorders: review of the literature and clinical implications. *Front Neurol.* 2014; 5: 241. doi: 10.3389/fneur.2014.00241.
37. Straube A., Müller H., Stiegelbauer V., Frauwallner A. Migraine prophylaxis with a probiotic. Results of an uncontrolled observational study with 1,020 patients. *MMW Fortschr Med.* 2018; 160(Suppl 5): 16-21. doi: 10.1007/s15006-018-1052-5.
38. Mandarano A.H., Giloteaux L., Keller B.A., Levine S.M., Hanson M.R. Eukaryotes in the gut microbiota in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *PeerJ.* 2018; 6: e4282. doi:10.7717/peerj.4282.
39. Maes M., Coucke F., Leunis J.C. Normalization of the increased translocation of endotoxin from gram negative enterobacteria (leaky gut) is accompanied by a remission of chronic fatigue syndrome. *Neuro Endocrinol Lett.* 2007; 28(6): 739-44.
40. Fowlie G., Cohen N., Ming X. The Perturbance of Microbiome and Gut-Brain Axis in Autism Spectrum Disorders. *Int J Mol Sci.* 2018; 19(8). pii: E2251. doi: 10.3390/ijms19082251.
41. Maes M., Kubera M., Leunis J.C., Berk M. Increased IgA and IgM responses against gut commensals in chronic depression: further evidence for increased bacterial translocation or leaky gut. *J Affect Disord.* 2012; 141(1): 55-62. doi: 10.1016/j.jad.2012.02.023.
42. Karakuła-Juchnowicz H., Dzikowski M., Pelczarska A., Dzikowska I., Juchnowicz D. The brain-gut axis dysfunctions and hypersensitivity to food antigens in the etiopathogenesis of schizophrenia. *Psychiatr Pol.* 2016; 50(4): 747-760. doi: 10.12740/PP/OnlineFirst/45053.
43. Kanchanatawan B., Sirivichayakul S., Thika S., Ruxrungtham K., Carvalho A.F., Geffard M., Anderson G., Noto C., Ivanova R., Maes M. Physio-somatic symptoms in schizophrenia: association with depression, anxiety, neurocognitive deficits and the tryptophan catabolite pathway. *Metab Brain Dis.* 2017; 32(4): 1003-1016. doi: 10.1007/s11011-017-9982-7.
44. Barbara G., Zecchi L., Barbaro R., Cremon C., Bellacosa L., Marcellini M., De Giorgio R., Corinaldesi R., Stanghellini V. Mucosal permeability and immune activation as potential therapeutic targets of probiotics in irritable bowel syndrome. *J Clin Gastroenterol.* 2012; 46 (Suppl): S52-5. doi: 10.1097/MCG.0b013e318264e918.
45. Lopetuso L.R., Scaldaferrri F., Bruno G., Petit V., Franceschi F., Gasbarrini A. The therapeutic management of gut barrier leaking: the emerging role for mucosal barrier protectors. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2015; 19(6): 1068-76.
46. Viganò D., Zara F., Usai P. Irritable bowel syndrome and endometriosis: New insights for old diseases. *Dig Liver Dis.* 2018; 50(3): 213-219. doi: 10.1016/j.dld.2017.12.017.
47. Yuan M., Li D., Zhang Z., Sun H., An M., Wang G. Endometriosis induces gut microbiota alterations in mice. *Hum Reprod.* 2018; 33(4): 607-616. doi: 10.1093/humrep/dex372.

48. Lindheim L., Bashir M., Münzker J., Trummer C., Zachhuber V., Leber B., Horvath A., Pieber T.R., Gorkiewicz G., Stadlbauer V., Obermayer-Pietsch B. Alterations in Gut Microbiome Composition and Barrier Function Are Associated with Reproductive and Metabolic Defects in Women with Polycystic Ovary Syndrome(PCOS): A Pilot Study. *PLoS One*. 2017; 12(1): e0168390. doi: 10.1371/journal.pone.0168390.
49. Fändriks L. Roles of the gut in the metabolic syndrome: an overview. *J Intern Med*. 2017; 281(4): 319-336. doi: 10.1111/joim.12584.
50. Cox A.J., West N.P., Cripps A.W. Obesity, inflammation, and the gut microbiota. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015; 3(3): 207-15. doi: 10.1016/S2213-8587(14)70134-2.
51. Saggiaro A. Leaky gut, microbiota, and cancer: an incoming hypothesis. *J Clin Gastroenterol*. 2014; 48(Suppl): S62-6. doi: 10.1097/MCG.0000000000000255.
52. Andriessen E.M., Wilson A.M., Mawambo G., Dejda A., Miloudi K., Sennlaub F., Sapieha P. Gut microbiota influences pathological angiogenesis in obesity-driven choroidal neovascularization. *EMBO Mol Med*. 2016; 8(12): 1366-1379. doi:10.15252/emmm.201606531.