



МЕДИЦИНСКИ
УНИВЕРСИТЕТ
ПЛОВДИВ

Зонулин - маркер за повишена чревна пропускливост и връзката му с автоимунни заболявания

Десислав Томов¹, Боряна Левтерова², Валентина Михайлова³, Димитър Троев⁴, Мария Орбецова⁴

¹Катедра Биоорганична химия, Фармацевтичен факултет, МУ-Пловдив, ²Катедра Здравен мениджмънт и икономика на здравеопазването, Факултет по обществено здраве, МУ-Пловдив, ³Катедра Медицинска биология, Медицински факултет, МУ-Пловдив, ⁴Катедра Ендокринология, Медицински факултет, МУ-Пловдив

Въведение: Автоимунните заболявания имат все по-широко разпространение в последните години. Днес групата им включва над 100 заболявания, като за последните 30 години броят им се е увеличил с почти 30 %. “Заболяванията на модерното общество” могат да засегнат всеки един орган или система на организма. В САЩ от автоимунни заболявания страдат около 23.5 млн. души.

Приема се, че за възникването на автоимунните заболявания 70% тежест имат факторите на околната среда, и 30% - генетичната предиспозиция. Необходимо е наличие на три основни елемента – контакт на антигена от околната среда с епителния слой, допускането му до имунните клетки, разположени в мукозата, и генетично детерминирано погрешно разпознаване на този антиген.¹

Външни антигени, молекулна мимикрия:

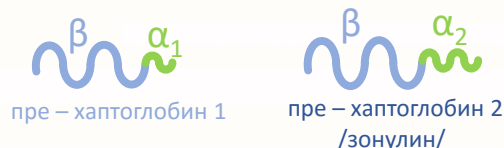
- кръстосана реактивност, доказана при изследването на 65 човешки тъканни антигена и съответните анти-хранителни антитела – при анти-зърнените те са 15, при анти-глициновите – 20, при анти-млечните – 14, при анти-царевичните – 10, при анти-соевите – 10 и при анти-фъстъчените – 24;
- антигенно сходство на някои компоненти на специфични щамове бактерии от род *Bifidobacterium* и род *Lactobacillus* и свързаните с дейността на щитовидната жлеза тиреопероксидаза и тиреоглобулин.

Чревен епител. С площ от $\approx 400 \text{ m}^2$ чревната лигавица се явява основно място за контакт на организма с външни антигени. Основни функции:

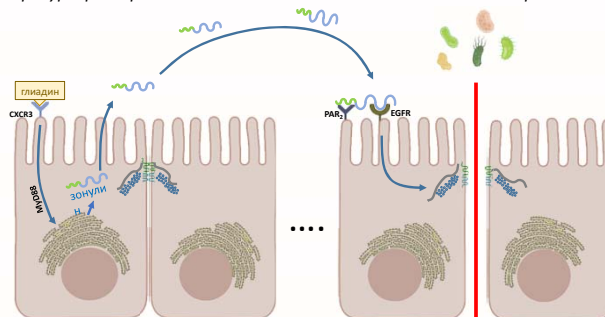
- абсорбция на хранителни вещества;
- защитна: имунологичната бариера включва лимфните фоликули, Пайеровите плаки и имунни клетки в тях, секретията на антитела, цитокини и секреторни IgA имуноглобулини; биохимичната бариера се осъществява от жлъчните киселини и антимикробните протеини (дефензини, лектини, чревни ензими и др.); физичната бариера се осигурява от плътният слой на чревната лигавица, изграден от 7 вида клетки и муцина секретирани от тях. Плътността на слоя се определя от връзките между клетките, в които участват над 40 протеина.

Материали и методи: Проведен обзор на достъпната научната литература за ролята на зонулин като маркер на повишена чревна пропускливост и връзката му с автоимунни заболявания.

Резултати: Зонулинът е протеин с маса 47 kDa, основен регулатор на плътните връзки между клетките. Идентичен е с пре-хаптоглобин 2 (прекурсор на хаптоглобина).²



Фигура 1. Прехаптоглобинът е изграден от 1 α - и 1 β -верига. Двата прекурсора се различават единствено по дължината на α -веригата.



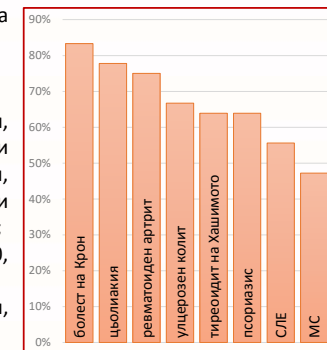
Фигура 2. Активация на зонулиновата секреция от глициновите фрагменти на глутена през CXCR3 рецепторите. Зонулинът отваря плътните връзки и повишава чревната пропускливост чрез активиране на фосфорилирането на белтъците, участващи в изграждането им, осигурявайки контакт на антигените с имунните клетки, разположени в мукозата на епитела.

Чревната микробиота включва над 2000 различни вида. Може да повлияе развитието на автоимунните заболявания чрез:

- модулиране развитието и диференциацията на клетките от чревната лигавица;
- стимулиране секретията на муцин;
- производството на късоверижни мастни киселини, които освен за храна на ентероцитите, имат изразен противовъзпалителен и антитуморен ефект;³
- регулация на чревната пропускливост;
- активно участие в абсорбцията на минералите;
- участие в обмяната на тироидните хормони, и резервоар;
- De novo синтез на невротрансмитери (серотонин, допамин, норадреналин, ГАБА) и хормони (кортизол, грелин, лептин, глюкагон-подобен пептид 1);⁴
- участие в „обучението“ на имунните клетки.

Повишена чревна пропускливост може да се индуцира директно от :

- стрес;
- чревна дисбактериоза;
- съставки в храната - глутен, ферментируеми олиго-, ди- и монозахариди и полиоли, дълговерижни наситени мастни киселини, капсианозид (червен пипер);
- хранителни адитиви – полисорбат-80, карбоксиметилцелулоза и др;
- намален прием на вит. А, вит. Д, селен, желязо и цинк;
- прием на медикаменти;
- прием на алкохол.



Фигура 3. Честота на повишена чревна пропускливост при някои автоимунни заболявания

Заболяване	нарушена стомашна секреция	чревна дисбактериоза	повишена чревна пропускливост	чревно възпаление
Цьолиакия	-	+	+	+
Болест на Крон	-	+	+	+
Болест на Грейвс	+	+	+	-
Тиреоидит на Хашимото	+	+	+	+
МС	-	+	+	-
Ревматоиден артрит	+	+	+	+
Захарен диабет тип-1	-	+	+	-
Улцерозен колит	-	+	+	+

Фигура 4. Установени храносмилателни нарушения при автоимунни заболявания

Изводи:

- Високите нива на зонулин и повишената чревна пропускливост се проучват като важен фактор за възникването на автоимунни заболявания
- Необходими са още задълбочени изследвания на взаимодействието геном/диета/микробиота/автоимунни заболявания

Литература:

1. Antonelli A, Ferrari SM, Corrado A, Di Domenicantonio A, Fallahi P. Autoimmune thyroid disorders. *Autoimmun Rev.* 2015;14(2):174–80.
2. Fasano A. Zonulin and its regulation of intestinal barrier function: the biological door to inflammation, autoimmunity, and cancer. *Physiol Rev.* 2011;91(1):151–75.
3. Fröhlich E, Wahl R. Microbiota and Thyroid Interaction in Health and Disease. *Trends Endocrinol. Metab.* 2019; 30: 479–90
4. Farzi A, Fröhlich EE, Holzer P. Gut Microbiota and the Neuroendocrine System. *Neurotherapeutics* 2018; 15: 5–22

Изследването се финансира от МУ– Пловдив по проект ДПДП 15/2019.