



# ГЛЮТЕН И РЕПРОДУКТИВНАЯ ФУНКЦИЯ МУЖЧИН И ЖЕНЩИН

ИГОРЬ ИВАНОВИЧ ГУЗОВ,  
К. М. Н.

ЦЕНТР ИММУНОЛОГИИ И  
РЕПРОДУКЦИИ

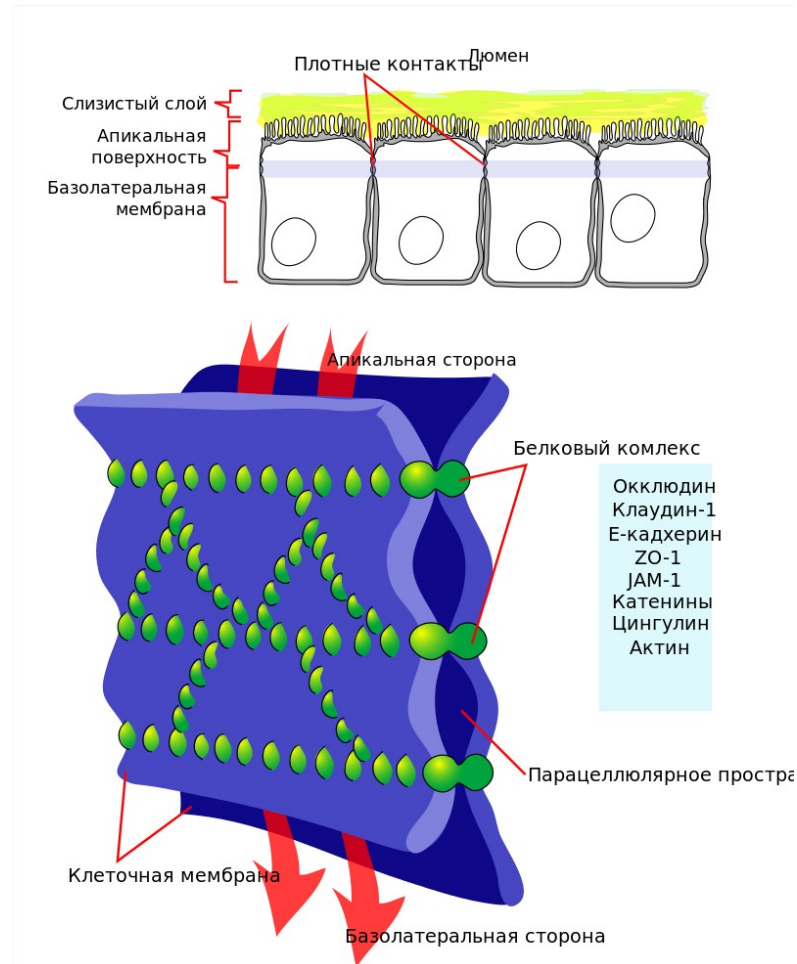
## ГЛЮТЕН = КЛЕЙКОВИНА

- Проламины и глютеины
- Пшеницевые: пшеница, рожь, ячмень
- 75-85% всех белков пшеницевых
- При обычной диете 10-40 г в сутки
- Глиадин – спирторастворимый глютеновый белок, наиболее иммуногенный, максимальное содержание в пшенице

## ЗОНУЛИН

- Haptoglobin 2 precursor
- Открыт в 2000 году
- Аналог холерного токсина Zot = zonula occludens toxin = токсин плотных соединений
- Секреция клетками эпителия кишечника стимулируется глиадином независимо от предрасположенности к целиакии (= глютеневой энтеропатии)

# ZONULA OCCLUDENS = TIGHT JUNCTIONS = ПЛОТНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ АПИКАЛЬНОЙ ЧАСТИ КЛЕТОК ЭПИТЕЛИЯ ТОНКОЙ КИШКИ



# ЗОНУЛИН

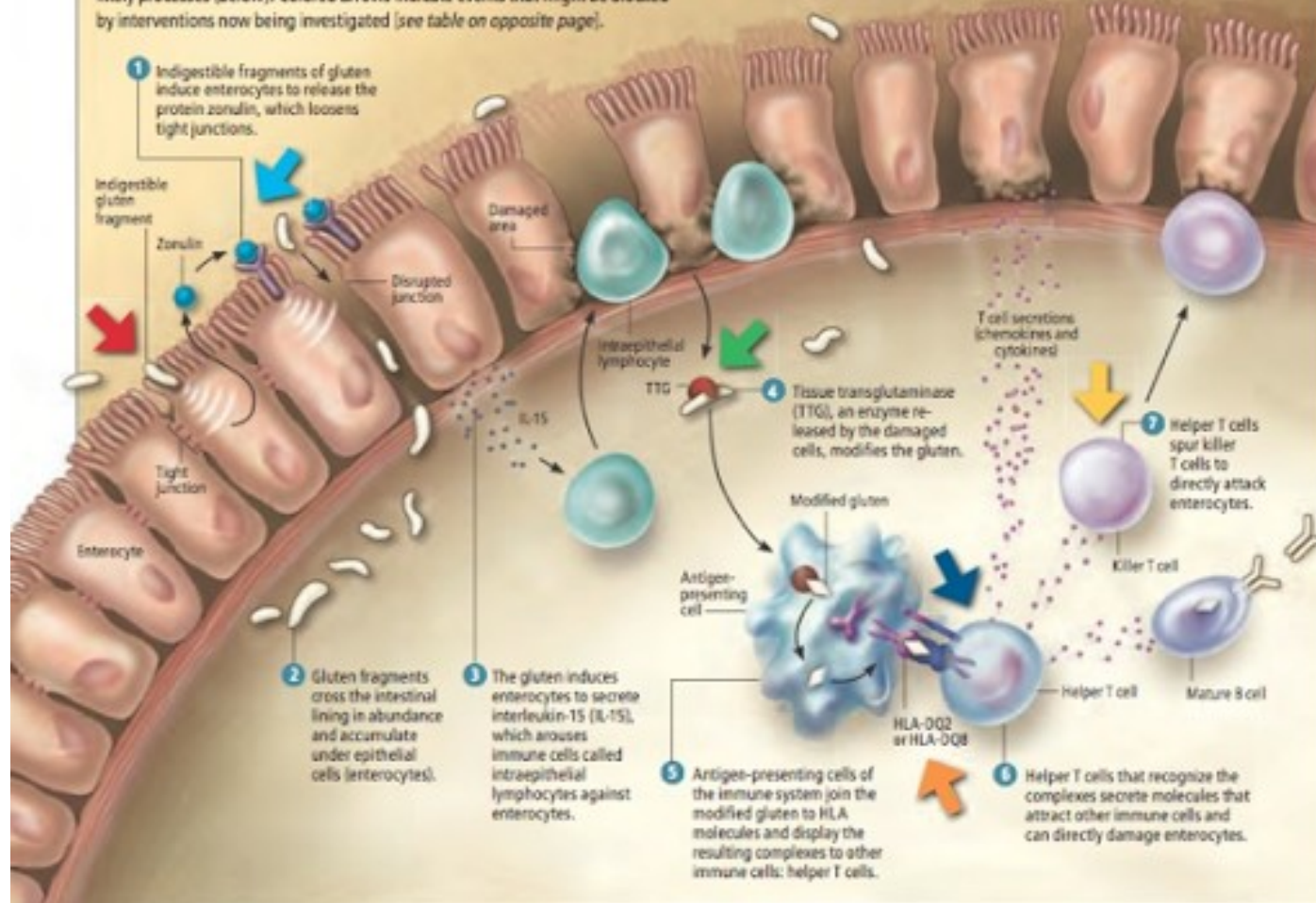
- Эндогенный физиологический фактор, вырабатываемый клетками эпителия кишечника в ответ на стимуляцию глиадином независимо от предрасположенности к целиакии
- Ослабляет плотные соединения (tight junctions) между клетками эпителия кишечника в апикальной части клеток
- Позволяет непереваренным макромолекулам из просвета кишечника проникать в подслизистую ткань тонкой кишки
- Проникновение макромолекул позволяет иммунной системе кишечника реагировать на антигены кишечника
- Без проникновения макромолекул в подслизистый слой иммунная система кишечника (MALT = mucus associated lymphoid tissue) не может реагировать на антигены, поступающие с пищей

# ЗОНУЛИН

[MECHANISMS OF DISEASE]

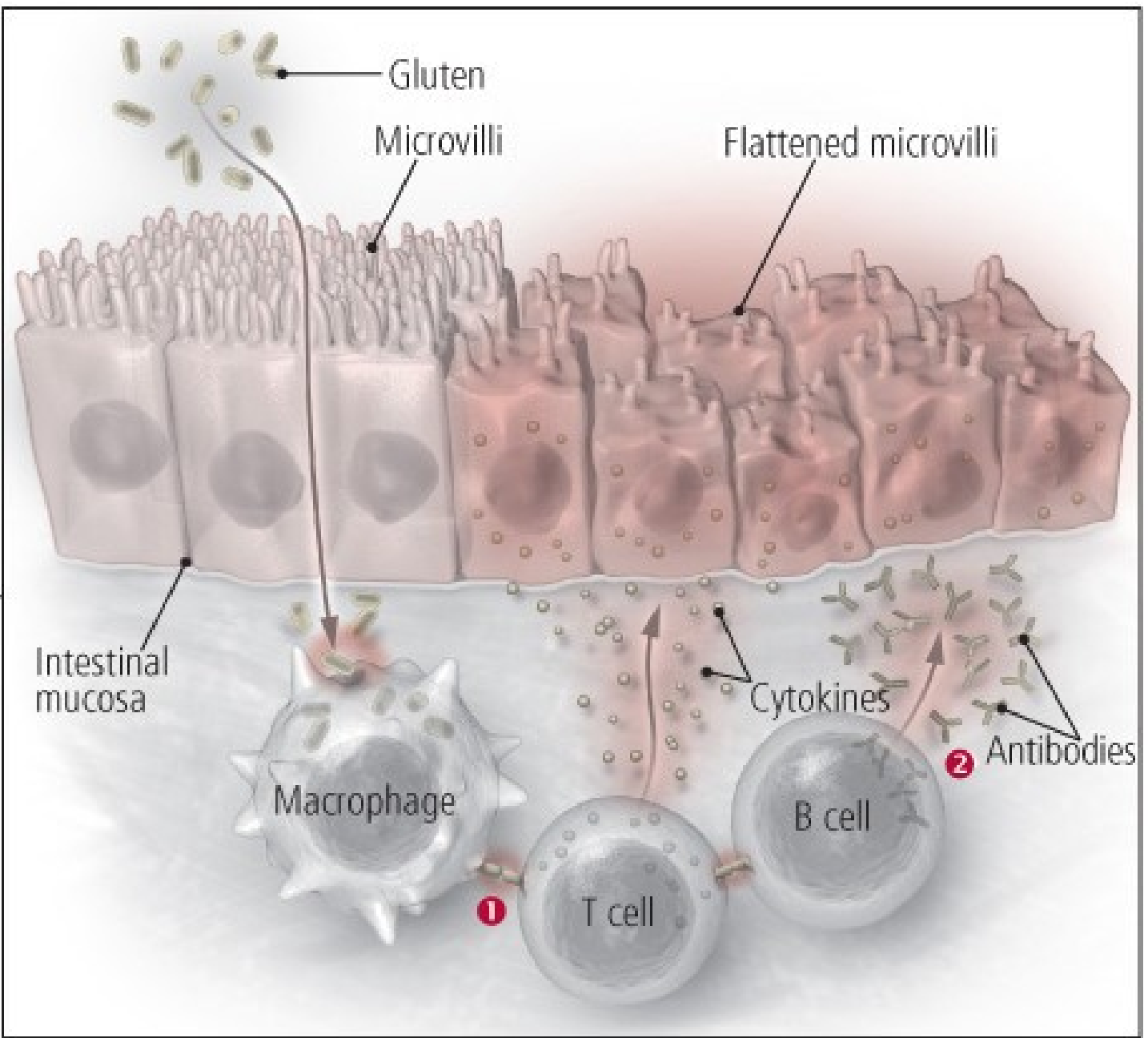
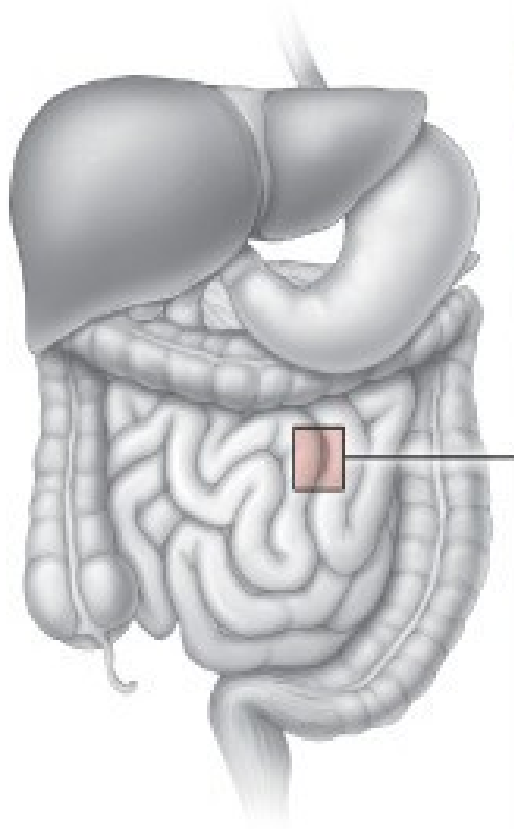
## THE INSIDE STORY

Investigators do not know every detail of how the immune system wreaks havoc with the intestinal lining of celiac patients, but they have identified a number of likely processes (below). Colored arrows indicate events that might be blocked by interventions now being investigated (see table on opposite page).

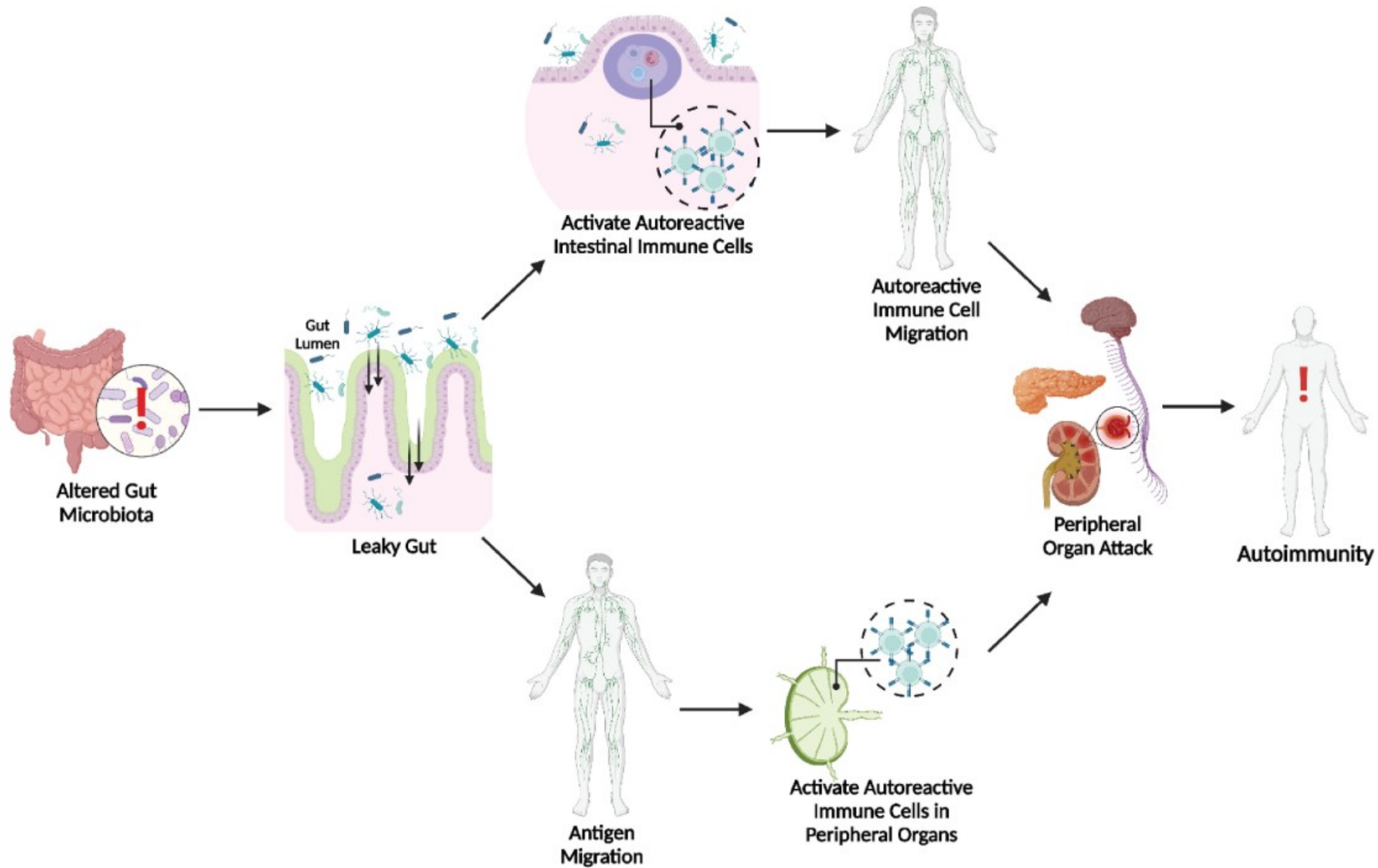


## РИСКИ ЦЕЛИАКИИ И ЗАБОЛЕВАНИЙ СОВПАДАЮТ

- Аутоиммунные заболевания: HLA DR7-DQ2.2, DR7-DQ9 (антифосфолипидный синдром)
- Аутоиммунные заболевания HLA DR17(3)-DQ2.5 – все системные аутоиммунные заболевания
- Сахарный диабет I типа = инсулинозависимый = ювенильный: HLA DR17(3)-DQ2.5, DR4-DQ8, DR8-DQ8







# ЗОНУЛИН

- Повышение проницаемости кишечника для триггеров аутоиммунного процесса на фоне наследственной предрасположенности может быть фактором огромной значимости для целого ряда состояний, ассоциированных с нарушением репродуктивной функции. При этом энтеропатии может не быть.
- NCGS = non-coeliac gluten sensitivity = не связанная с энтеропатией непереносимость глютена
  - Аутоиммунный тиреоидит
  - Аутоиммунный гастрит
  - Системные аутоиммунные состояния: СКВ, синдром Шегрена, системная склеродермия, аутоиммунные гепатиты
  - Антифосфолипидный синдром
  - Сахарный диабет I типа

## HLA-B\*27

- Носительство В\*27 является очень важным и достаточно хорошо изученным фактором риска анкилозирующего спондилита и других артропатий. Он имеется у 96% пациентов с анкилозирующим спондилитом (=болезнь Бехтерева), у 70% пациентов с недифференцированной спондилоартропатией, в 30-70% случаев реактивного артрита, в 33-75% случаев спондилоартрита, ассоциированного с колитом, в 40-50% случаев псориатического спондилоартрита, в 70% случаев юношеского артрита, ассоциированного с энтезитом, В\*27 находят у 50% пациентов с иридоциклитом и у до 88% пациентов с нарушениями проводящей системы сердца на фоне недостаточности аортального клапана.

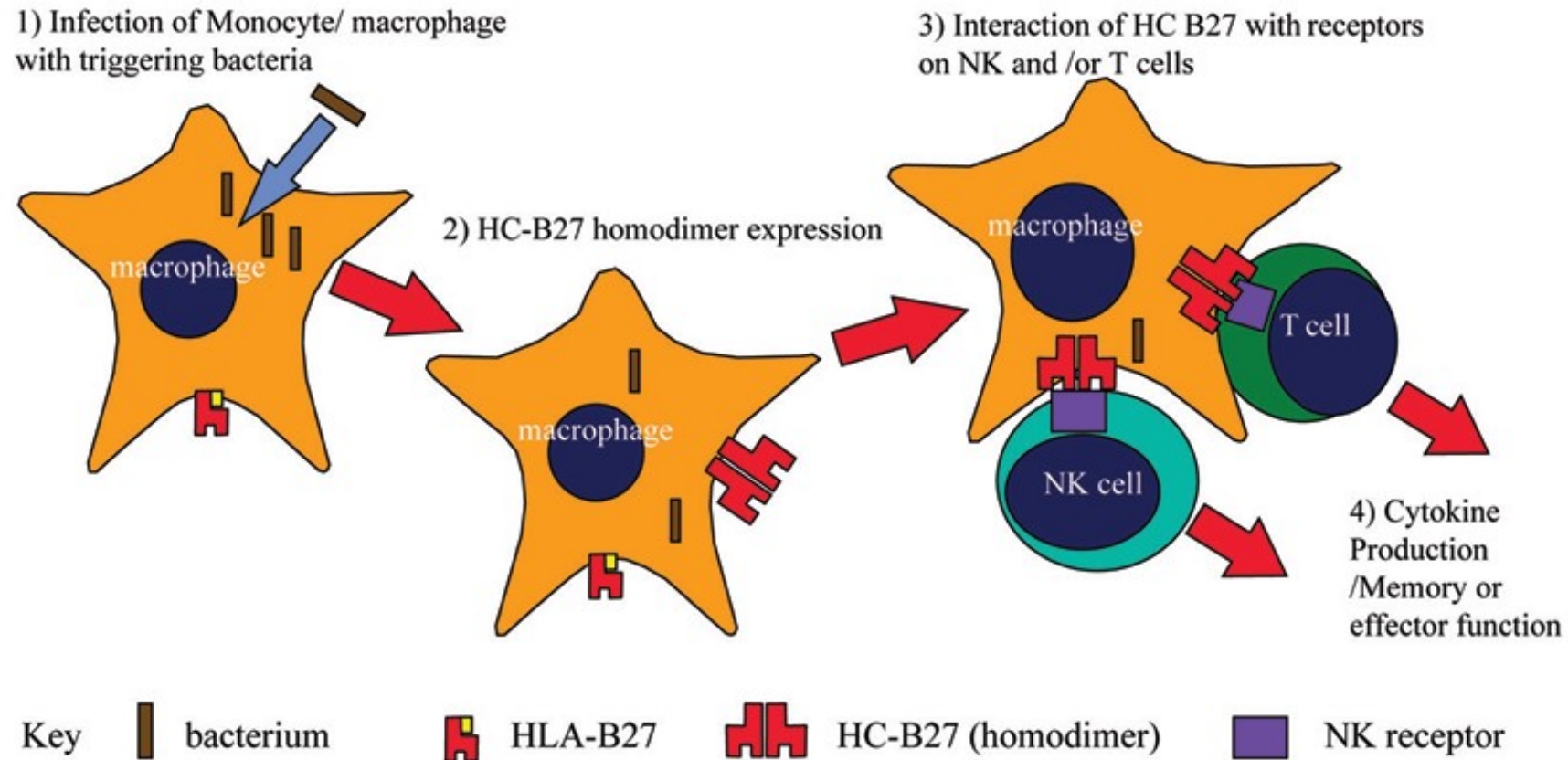
## HLA-B\*27

- Повышение риска сердечных заболеваний при носительстве В\*27 связывают с тем, что при нарушениях проводящей системы сердца и поражении аорты находят пролиферацию интимы (облитерирующий эндартериит) и фиброз мелких артерий, аналогичные изменениям мелких артерий тканей, окружающих пораженные суставы.
- Поражения глаз (увеит, иридоциклит) являются очень частыми состояниями, сопутствующими спондилоартропатиям при носительстве В\*27. По разным данным, от 19 до 88% пациентов с увеитом имеют В\*27. Увеиты могут быть изолированными, либо в сочетании со спондилоартропатиями. Самой частой формой увеита при этом является острый передний увеит.
- С В\*27 ассоциированы реактивные артриты, в частности, классический синдром Рейтера (реактивный артрит в ответ на урогенитальную инфекцию).

## HLA-B\*27

- Резко повышается риск хронического воспалительного заболевания кишечника (=болезнь Крона). Поэтому рекомендуется анализ на АТ к *Saccharomyces cerevisiae* (=пекарским дрожжам) и к париетальным клеткам желудка. В случае заболевания псориазом носительство В\*27 резко повышает риск псориатического артрита. В\*27 не всегда сочетается с С\*02, но при наличии такой связки риски, ассоциированные с В\*27 повышаются.
- Особенностью В\*27 является то, что при сборке димера В\*27-бета2-микроглобулин в эндоплазматическом ретикулуме высока вероятность ошибок, в результате чего образуются гомодимеры из двух тяжелых цепей В\*27 (нетипично для других аллелей HLA-B), возможны случаи ковалентного присоединения к В\*27 других боковых пептидных цепей. Эндоплазматический ретикулум иммунных клеток может быть переполнен сбойными комплексами, включающими В\*27; гомодимеры В\*27 без связи с бета2-микроглобулином могут экспрессироваться на клеточной мембране, возможна повышение экспрессии на клеточной мембране бета2-микроглобулина, не связанного с молекулами HLA I класса. Нестандартные комплексы на поверхности В-лимфоцитов могут запускать нетипичную активацию NK-клеток и Т-лимфоцитов, что приводит к повышению риска аутоиммунных и провоспалительных реакций в организме.

# HLA-B\*27



(Po McMichael et Bowness, 2002)

## B\*27

- Пациенты B\*27 попадают в группу риска значимых суставных осложнений. Триггером артропатий и аутоиммунных поражений глаз могут быть различные микробные факторы и контакты с ксеногенными макромолекулами, которые могут поступать в организм в желудочно-кишечном тракте, прежде всего в тонкой кишке. Поэтому нужно уделять особое внимание правильному питанию и профилактике проблем с ЖКТ.
- Медиатором нарушения проницаемости слизистой тонкой кишки для макромолекул является зонулин. Повышение секреции зонулина клетками эпителия тонкой кишки приводит к нарушению плотных соединений (tight junctions) между клетками эпителия тонкой кишки. При повышении секреции зонулина потенциально иммуногенные макромолекулы могут поступать напрямую из просвета тонкой кишки в подслизистый слой, где вступают в контакт с клетками иммунной системы, повышая риски запуска аутоиммунных реакций на фоне повышенной наследственной предрасположенности к таким реакциям. Индуктором выработки зонулина эпителием слизистой тонкой кишки являются так называемые токсичные эпитопы глиаина, составной части глютена. Таким образом, у пациентов с B\*27 в отсутствие аллелей риска целиакии (DQ2, DQ8, DQ9, B\*23, B\*24) может развиваться не связанная с целиакией непереносимость глютена (NCGS), резко повышающая риски артропатий. Переход на безглютеновую диету резко снижает риски артропатий и значительно уменьшает болевой синдром в случае развития артропатий.
- См.: *Toğrol et al. The Significance of Coeliac Disease Antibodies in Patients with Ankylosing Spondylitis: a Case-controlled Study. -- The Journal of International Medical Research, 2009: 37:2020-226.*
- См.: *Isasi et al. Non-celiac gluten sensitivity and chronic refractory low back pain with spondyloarthritis features. Medical Hypotheses 140 (2020) 109646*

# ЦЕЛИАКИЯ = ГЛЮТЕНОВАЯ ЭНТЕРОПАТИЯ

- Частный случай непереносимости глютена
- Высокая степень сцепленности с HLA: DQ2, DQ8, DQ9, A\*23, A\*24
- Характеризуется развитием энтеропатии и резким повышением провоспалительного фона в организме:
  - Невынашивание беременности
  - Неудачные попытки ЭКО
  - Нарушения плацентарной функции
  - Тератозооспермия
  - Повышение ROS (активные формы кислорода)
  - Резкое повышение риска повышения фрагментации ДНК сперматозоидов
- Синдром мальабсорбции



## ЦЕЛИАКИЯ – ДИАГНОСТИКА

- HLA-типирование = королевский диагноз
- Антитела: к эндомизию, тканевой трансглутаминазе, глиадинам
- Биопсия слизистой кишечника

---

## ЦЕЛИАКИЯ – ЛЕЧЕНИЕ

- Нельзя: пшеница, рожь, ячмень
- Можно: все остальные злаки: рис, гречка, кукуруза, овес, просо, чечевица, амарант, кассава и пр.