

УДК 616.348-002.44-092  
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-2-130-138>

## Факторы патогенеза язвенного колита: мейнстрим-2020

**Бикбавова Г.Р., Ливзан М.А., Лозинская М.Ю.**

*Омский государственный медицинский университет (ОмГМУ)  
Россия, 644099, г. Омск, ул. Ленина, 12*

### РЕЗЮМЕ

Причины возникновения язвенного колита до сих пор неизвестны. Значительные успехи в понимании патогенеза этого заболевания достигнуты в XXI в. и доказывают комплексное участие нарушенного иммунного ответа по отношению к антигенам собственной кишечной микрофлоры у генетически предрасположенных лиц под воздействием определенных факторов внешней среды. Дебют заболевания провоцируется факторами, которые нарушают эпителиальный барьер и изменяют состав микробиоты кишечника, тем самым стимулируя аномальный иммунный ответ. Исследования последних лет открывают как абсолютно новые гипотезы его возникновения и развития, так и подробно расшифровывают уже известные механизмы патогенеза болезни. В представленном обзоре мы сосредоточились на новых концепциях патогенеза язвенного колита – генетических, экологических, барьерных и микробиомных факторах. Подробно представили строение и роль эпителиального барьера, обозначили специфические гены, которые участвуют в регуляции барьерной функции эпителия кишечника при язвенном колите. Поиск литературы, содержащей информацию о соответствующих исследованиях, проводился в системах PubMed и Google Scholar по следующим ключевым словам: язвенный колит, микробиота толстой кишки, барьерная функция, генетическая предрасположенность, предрасполагающие факторы.

**Ключевые слова:** язвенный колит, воспалительные заболевания кишечника, микробиота, патогенез, предрасполагающие факторы, генетическая предрасположенность.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Источник финансирования.** Публикация подготовлена при государственной поддержке ведущих научных школ Российской Федерации (грант НШ-2558.2020.7, соглашение № 075-15-2020-036 «Разработка технологии здоровьесбережения коморбидного большого гастроэнтерологического профиля на основе контроля приверженности»).

**Для цитирования:** Бикбавова Г.Р., Ливзан М.А., Лозинская М.Ю. Факторы патогенеза язвенного колита: мейнстрим-2020. *Бюллетень сибирской медицины*. 2021; 20 (2): 130–138. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-2-130-138>.

---

## Pathogenetic factors of ulcerative colitis: mainstream for 2020

**Bicbavova G.R., Livzan M.A., Lozinskaya M.Yu.**

*Omsk State Medical University  
12, Lenina Str., Omsk, 644099, Russian Federation*

### ABSTRACT

The causes of ulcerative colitis are still unknown. Scientists made important advances in understanding the pathogenesis of this disease in the 21st century. Complex involvement of an impaired immune response in relation to

---

✉ Бикбавова Галия Равильевна, e-mail: [galiya1976@mail.ru](mailto:galiya1976@mail.ru)

antigens of the intestinal microbiota in genetically predisposed individuals under the influence of certain environmental factors was revealed. The factors that disrupt the epithelial barrier and alter the composition of the intestinal microbiota trigger the onset of the disease, thereby stimulating an impaired immune response. Recent studies have discovered completely new hypotheses of its origin and development, gradually interpreting the already known pathogenetic mechanisms of the disease. In this review, we focused on the new concepts in the pathogenesis of ulcerative colitis. We examined genetic, environmental, barrier, and microbial factors. We went into detail on the structure and role of the epithelial barrier, identified specific genes that are involved in the regulation of the intestinal epithelial barrier function in ulcerative colitis. We studied the literature containing information on relevant studies in PubMed and Google Scholar citation systems, using such key words as ulcerative colitis, colon microbiota, barrier function, genetic predisposition, and predisposing factors.

**Key words:** ulcerative colitis, inflammatory bowel disease, microbiota, pathogenesis, predisposing factors, genetic predisposition.

**Conflict of interest.** The authors declare the absence of obvious or potential conflict of interest related to the publication of this article.

**Source of financing.** The article was prepared with the state support for the leading scientific schools of the Russian Federation (NSH-2558.2020.7) (agreement No. 075-15-2020-036 of 17.03.2020, “Development of a health-preserving technology for a comorbid gastroenterological patient based on adherence control”).

**For citation:** Bicbavova G.R., Livzan M.A., Lozinskaya M.Yu. Pathogenetic factors of ulcerative colitis: mainstream for 2020. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2021; 20 (2): 130–138. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-2-130-138>.

## ВВЕДЕНИЕ

Первое описание язвенного колита (ЯК) представил Сэмюэль Вилкс в 1859 г. под названием «Патологические проявления в кишечнике мисс Бэнкс» в *Medical Times and Gazette*. В 1875 г. он совместно с В. Моксон описал морфологическую картину этого заболевания [1]. Несмотря на многолетнюю историю изучения ЯК, причины его возникновения до сих пор остаются неизвестны. Общепринятая современная концепция развития ЯК состоит в комплексе генетической предрасположенности, дефектов эпителиального барьера, нарушения регуляции иммунных реакций, микробного дисбиоза и факторов окружающей среды [2].

Количество больных воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) увеличивается каждый год и, по прогнозам, к 2025 г. составит 30 млн человек в мире [3, 4]. В России заболеваемость ЯК составляет 2–3 случая на 100 тыс. населения [5]. Высокая заболеваемость ВЗК в экономически развитых странах объясняется совокупностью факторов: улучшением социально-экономических и санитарных условий окружающей среды в современном обществе, изменениями в рационе питания, доступностью проведения эндоскопического исследования, уровнем осведомленности как пациентов, так и врачей о данной нозологии [6]. Эпидемиологические исследования демонстрируют рост заболеваемости ЯК в регионах с ранее низким уровнем, таких как страны Азии,

Южной Америки, где постепенно укореняется западный образ жизни и питания [7].

Огромный интерес у ученых всего мира к изучению ЯК не пропадает уже много лет и требует больших инвестиций. На сегодняшний день достигнут прогресс в понимании этого заболевания, появились новые гипотезы возникновения, поэтапно расшифровываются механизмы патогенеза. Например, доказан защитный эффект аппендэктомии в молодом возрасте, который снижает риск развития заболевания при условии, что операция была выполнена в связи с острым аппендицитом [8]. Или недавнее открытие ассоциации ВЗК с болезнью Паркинсона [9] по результатам метаанализа четырех исследований: риск развития болезни Паркинсона у больных ВЗК был достоверно выше, чем в группе контроля. Причем риск развития болезни Паркинсона у больных ЯК составил 30%, а у пациентов, страдающих болезнью Крона (БК), – 28%.

Исследования последних лет направлены на выявление новых мишеней этиотропного и патогенетического медикаментозного воздействия для повышения эффективности терапии. Вместе с появлением новых методов лечения, а именно применением иммуносупрессивной и биологической терапии, это привело к значительному патоморфозу ЯК. Даже при адекватном лечении у большинства больных заболевание имеет прогрессирующий характер с развитием опасных для жизни осложнений, формированием непрерывно рецидивирующего течения и тотальных форм.

Целью представленного обзора является обобщение данных, которые формируют современное понимание патогенетических механизмов ЯК.

## ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ

Генетические исследования, включая полногеномный поиск ассоциаций (genome-wide association studies, GWAS), полное геномное секвенирование (whole genome sequencing, WGS), а также генетическое картирование, выявили 260 локусов восприимчивости, ассоциированных с ВЗК [10–13]. Условно гены, которые участвуют в развитии ЯК, можно разделить на следующие группы: гены, кодирующие иммунный ответ; гены, кодирующие барьерную функцию кишечника (так называемые барьерные гены); гены, кодирующие количественный и качественный состав микробиоты кишечника. Благодаря обследованию больных современными методами генетической диагностики ученые пришли к следующим выводам.

Во-первых, большинство генетических факторов оказались общими для ЯК и БК [14]. Гены кодируют как врожденные, так и адаптивные иммунные пути, сигнализацию цитокинов и иммунный ответ (например, IL-23-R, IL-12, JAK2, CARD9, TNFSF18 и IL-10). Кроме того, многие гены (70%) связаны с другими аутоиммунными заболеваниями, такими как анкилозирующий спондилит и псориаз.

Во-вторых, наиболее сильные генетические сигналы в пределах ЯК-специфических локусов связаны с областью человеческого лейкоцитарного антигена (HLA) в 6-й хромосоме. При проведении генетического картирования описано 16 аллельных ассоциаций HLA (в основном класс II), характерных для ЯК [15]. Известно, что многие ЯК-специфические гены участвуют в регуляции барьерной функции эпителия. Исследования подтверждают, что они ассоциированы с вовлечением толстой кишки при ЯК и БК [16]. Это свидетельствует о ключевой роли aberrантных адаптивных иммунных реакций и дисфункции эпителиального барьера в патогенезе ЯК.

Группой ученых из Бельгии в 2017 г. проведено исследование [17], в котором проанализированы различные компоненты кишечного эпителиального барьера у больных ВЗК с точки зрения генетической предрасположенности. Было отобрано 128 генов, связанных с эпителиальной дисфункцией, из них 25 ассоциированы со слизистым слоем, 34 – с белками плотных контактов, пять – с адгезивными соединениями, 14 – с десмосомами (межклеточные контакты), четыре – с гемидесмосомами (полудесмосомами), 17 – с цитоскелетом, девять – с внеклеточным матриксом и 20 – с белками-регуляторами. Анализ вариантов «барьерных» генов выявил потенциальную роль генов и локусов MUC21, MUC22, GNA12 и HNF4A в возникновении ЯК. В неактивную фазу за-

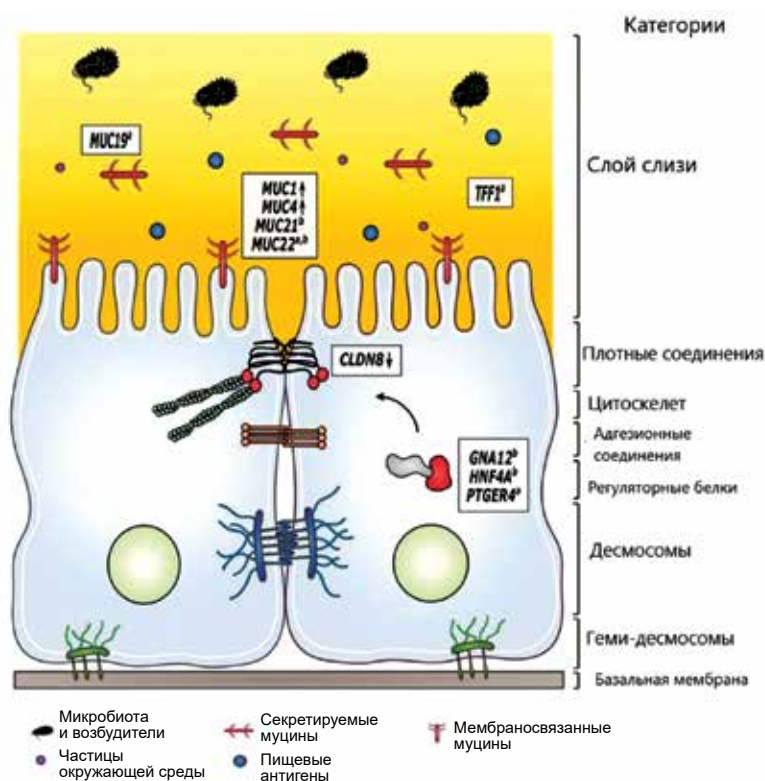


Рисунок. Роль «эпителиальных барьерных генов» в возникновении ВЗК

болевания обнаружено стойкое изменение экспрессии мембранных белков MUC1 и MUC4 в биоптатах больных ВЗК, что послужило доказательством их решающей роли в рецидиве ВЗК (см. рис.).

Одним из последних значимых открытий стало недавно проведенное полное геномное секвенирование (WGS) у почти 2 тыс. больных ЯК, которое выявило новый и редкий вариант миссенс-мутации (присутствующий в 0,6% случаев) в гене аденилатциклазы 7 (ADCY7), которая увеличивает риск развития ЯК в два раза [18].

В-третьих, несмотря на идентификацию многих локусов восприимчивости, генетика объясняет только 8–19% наследуемости болезни при ВЗК [19], причем БК чаще, чем ЯК. Частота конкордантности среди монозиготных близнецов при ЯК составляет всего 6,3% (по сравнению с почти 60% при БК). В совокупности генетические факторы дают небольшое, но определенное повышение восприимчивости к заболеваемости ЯК. Однако многие больные не имеют генетической предрасположенности, если оценивать их по полигенной шкале риска, учитывающей все локусы восприимчивости [20].

В-четвертых, немаловажную роль в возникновении ЯК играют и негенетические факторы, в частности эпигенетика [21], о которой речь пойдет ниже.

## ЭПИГЕНЕТИКА

Как было указано выше, генетические факторы не объясняют возникновение ЯК у всех больных. Восприимчивость к ВЗК в последние годы дополняется новыми данными об эпигенетическом перепрограммировании. Это механизм, который в ответ на внешние стимулы, такие как питание, психологические стрессы, физические нагрузки, отдает команды генам усилить или, наоборот, ослабить их активность. Таким образом, эпигенетика исследует изменения активности генов, при этом структура ДНК остается прежней. Основными эпигенетическими механизмами, контролирующими экспрессию генов, являются метилирование ДНК, модификация гестонов и некодирующие РНК [22].

Изменение метилирования ДНК в промоутерах генов функционально вовлечено в регуляцию экспрессии генов у пациентов с ВЗК, главным образом с ЯК, это позволило по-новому взглянуть на патогенез данного заболевания. Первые исследования, касающиеся эпигенетики при ВЗК, были посвящены канцерогенезу и развитию неоплазии у этих больных [23]. Доказано, что более высокий уровень метилирования ДНК в генах *AGTR1*, *WNT2* и *SLIT2* связан с повышенным риском развития рака у пациентов с ЯК [24].

Ряд исследований в этой области демонстрирует, что именно «ландшафт» метилирования ДНК в генах

определяет тяжесть и характер течения ВЗК [25, 26]. Эпигенетические изменения коррелируют с клиническими особенностями, исходами ВЗК, такими как протяженность поражения и фенотип заболевания. Например, более высокий уровень метилирования MDR1 был независимо связан с тотальным ЯК, тяжелыми атаками заболевания и молодым возрастом дебюта болезни [27], а более высокий уровень метилирования PAR2 в слизистой оболочке прямой кишки – со стероидозависимым или стероидорефрактерным течением ЯК [28].

Однако убедительных и однозначных данных с позиций доказательной медицины о влиянии эпигенетики на возникновение и характер течения ВЗК пока не получено, поскольку существует множество технических сложностей в воспроизведении последовательностей, неоднородности анализируемой популяции (отличается как техника забора, так и сам исследуемый материал). По тем же причинам проведение метаанализов по данной тематике пока не представляется возможным.

## ВЛИЯНИЕ ФАКТОРОВ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ

Увеличение количества больных ЯК происходит параллельно с изменением образа жизни [29] и основных подходов к питанию в современном обществе, а именно широким использованием полуфабрикатов, высококалорийной пищи, модификаторов вкуса, животных белков, сахара и рафинированных углеводов, искусственных подсластителей, разнообразных современных технологий приготовления и консервирования пищи, эмульгаторов, недостатком пищевых волокон в рационе [30]. Общая концепция ассоциации ЯК с питанием основана на данных эпидемиологических исследований и обозначается как «вестернизация» диеты.

«Вестернизация» касается также условий и образа жизни в целом: воздействия загрязнения окружающей среды, доступности антибактериальных лекарственных препаратов, уменьшения физической активности [31]. Одной из теорий, объясняющей рост аутоиммунных заболеваний в целом и ЯК в частности, является сформулированная английским эпидемиологом Дэвидом Страчаном «гигиеническая гипотеза» [32]. В рамках этой гипотезы рассматривается возможность формирования чрезмерных иммунных реакций и аутоиммунных заболеваний в результате снижения антигенного воздействия за счет улучшения санитарного состояния окружающей среды, широкого использования антибактериальных препаратов и детергентов.

Было высказано предположение, что стресс может инициировать или вызывать новую атаку ВЗК и явля-

ется потенциальным триггером ЯК [33]. Доказательством этой связи являются многочисленные исследования, которые показали, что стрессовые события в жизни человека могут послужить триггером заболевания [34, 35]. Психологические стрессовые факторы усиливают проницаемость кишечника, ослабляют плотные межклеточные контакты и увеличивают транслокацию бактерий в кишечную стенку.

Наконец, давно известно протективное действие табакокурения на возникновение ЯК: вероятность возникновения ЯК у некурящих выше, чем у курящих лиц. При прекращении табакокурения относительный риск развития ЯК повышается в 4,4 раза [36].

## ИЗМЕНЕНИЕ МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА

Совокупность различных факторов образа жизни в эпоху постиндустриального общества оказывает существенное влияние на микробный пейзаж кишечника и приводит к изменению разнообразия его микробиоты при ЯК. В исследовании, проведенном в США, группа ученых доказала, что под воздействием триггеров, в частности эмульгаторов, уменьшается слой слизистого барьера кишечника, происходит увеличение численности микробиоты с провоспалительной и муколитической активностью, развитие воспаления и появление ВЗК, метаболического синдрома и, возможно, других хронических воспалительных заболеваний [37].

Исследование 2010 г. продемонстрировало существенные различия в микробиоте кишечника у детей, живущих в сельских общинах Буркина-Фасо по сравнению с детьми, живущими в Европе. Микробная кишечная композиция африканских детей была богата *Bacteroides* и бедна *Firmicutes* и *Enterobacteriaceae*, в то время как результаты, полученные от европейских детей, были противоположными [38]. С высокой вероятностью можно предположить, что это связано с пищевыми привычками: в Африке преобладает пища с высоким содержанием клетчатки, а в Европе – традиционная западная диета.

Важной характеристикой микробиоты кишечника каждого человека является ее индивидуальная изменчивость, обусловленная генетической предрасположенностью. На основании молекулярного анализа методом секвенирования 16s-РНК стало известно, что микрофлора толстой кишки представлена четырьмя известными типами бактерий: *Actinobacteria*, *Bacteroidetes*, *Firmicutes* и *Proteobacteria*. У взрослых преобладающими являются два типа: *Bacteroidetes* и *Firmicutes* [39].

В 2017 г. были опубликованные данные исследования [40], в котором указывается на уменьшение разнообразия грибкового и бактериального компо-

нента микробиоты больных ВЗК, причем у больных ЯК эти изменения были выражены в большей степени, чем у пациентов, страдающих БК. У больных ЯК отмечается уменьшение доли микроорганизмов с противовоспалительной активностью, синтезирующих короткоцепочечные жирные кислоты, таких как *Firmicutes*, и увеличение доли «патобионтов», к которым относится тип *Proteobacteria*. Внутри филума *Firmicutes* также изменяется пропорция: снижается *Roseburia* и *Faecalibacterium* семейств *Ruminococcaceae* и *Lachnospiraceae*, повышается содержание *Ruminococcus gnavus* [41]. Внутри филума *Proteobacteria* отмечается увеличение содержания факультативных анаэробов *Enterobacteriaceae*, *Escherichia coli* [42]. Другие исследования демонстрируют увеличение содержания сульфатредуцирующих бактерий *Desulfo vibrio* с избыточным образованием сероводорода, который негативно влияет на пролиферацию, апоптоз и дифференцировку эпителиальных клеток толстой кишки [43].

Помимо бактерий, микробиота толстой кишки состоит из вирусов, грибов и архей, которые также являются важной частью микробной кишечной композиции [44]. До 10% всех анаэробов, населяющих толстую кишку здорового человека, – археи. Исследования показывают их положительное влияние на состояние здоровья человека [45], в то время как ранее выполненные работы демонстрировали их провоспалительное действие за счет стимуляции роста патогенных бактерий [46]. Еще одна часть кишечной микробиоты состоит из вирусов. Количественный и качественный состав виroma также зависит от преобладающих продуктов питания в рационе, места жительства, факторов гигиены и окружающей среды, вида вскармливания в грудном возрасте [47]. У здорового человека бактериофаги персистируют в бактериальных хозяевах, за счет чего сохраняется постоянство внутреннего состояния микробиоты кишечника. Под влиянием факторов окружающей среды у генетически предрасположенных лиц либо в результате объединения эукариотического вируса и клеточного генома макроорганизма происходит активация латентных фагов и вирусов, что приводит к нарушению динамического равновесия микробного пейзажа желудочно-кишечного тракта.

Совокупность факторов агрессии (изменение состава кишечного микробиома, наличие агрессивных кишечных метаболитов) приводит к нарушению проницаемости слизистой оболочки кишки и барьерной функции. Последняя в норме определяется состоянием плотных межклеточных контактов за счет клаудинов, а также количеством и качеством муцина, защищающего эпителий [48]. При появле-

нии дефектов слизистой оболочки в более глубокие слои стенки кишки могут проникать пищевые и бактериальные агенты, которые затем стимулируют развитие воспалительных и иммунных реакций [49].

В последние годы для восстановления микробно-гомеостаза кишечника у больных ЯК проводится трансплантация фекальной микробиоты (ТФМ). Исследование, проведенное Р. Моаууди и соавт. [50], показало, что ТФМ индуцирует ремиссию у пациентов с активным ЯК. В общей сложности 70 больным ЯК каждую неделю проводилась ТФМ или водная клизма (плацебо) в течение 6 нед. Частота ремиссии в группе ТФМ была значимо выше по сравнению с группой плацебо (24 против 5% соответственно). Метаанализ 14 когортных и четырех рандомизированных клинических исследований (308 больных ЯК), проведенный S. Costello с соавт. [51], продемонстрировал эффективность в лечении ЯК с частотой клинической ремиссии 28% у пациентов, получавших ТФМ, по сравнению с 9% у пациентов, получавших плацебо. Кроме того, клинический ответ был достигнут у 49% пациентов, получавших ТФМ, по сравнению с 28% пациентов, получавших плацебо.

## ЭПИТЕЛИАЛЬНЫЙ БАРЬЕР

Ученые сошлись во мнении, что нарушение эпителиального барьера является основой патогенеза ЯК. Учитывая сложную организацию и регуляцию барьера слизистой оболочки кишечника, необходимо определить, какие элементы наиболее важны для патофизиологии ВЗК.

Барьерная функция кишечника обеспечивается комплексом компонентов, сочетающим слизистый, эпителиальный и иммунный (врожденный и адаптивный) барьеры. Слизистая часть барьера толстой кишки представлена двойным слоем. Толстокишечная слизь содержит в более жидком наружном слое большее количество бактерий, чем в более плотном внутреннем слое слизи. Пристеночный слой слизи содержит секреторные иммуноглобулины А, антибактериальные субстанции (дефензины, лизоцим и рибонуклеазы). Слизистый слой обеспечивает первую апикальную линию защиты от просветной среды и образует ситоподобную гелевую структуру, которая предотвращает контакт крупных частиц и бактерий с кишечным эпителием [52].

Благодаря почти непроницаемому поляризованному монослою эпителиальных клеток кишечника образуется второй физический компонент кишечного барьера. Энтероциты, наиболее представленный тип клеток эпителия толстой кишки, связаны между собой межклеточными контактами, представленными белка-

ми катенинами, окклюдинами, клаудинами. Плотные межклеточные соединения – это главные привратники эпителиального кишечного барьера, которые могут пропускать ионы и малые молекулы до 20 кДа. Пропускная способность плотных контактов зависит от состояния белков, преимущественно клаудинов [53].

Помимо энтероцитов, эпителий состоит и из других специализированных клеток с широким спектром функций, включая бокаловидные клетки, которые продуцируют гелеобразную слизь; клетки Панета, которые секретируют антимикробные пептиды, укрепляющие иммунный барьер. М-клетки, также входящие в состав эпителия, из просвета полости захватывают микроорганизмы и представляют их дендритным клеткам, которые распознают поглощенное и формируется иммунный ответ [54].

В контексте ЯК происходит нарушение секреции антимикробных пептидов, нарушение плотных межклеточных контактов (т.е. физического компонента барьера) [55]. При активном ЯК ключевые провоспалительные цитокины, такие как фактор некроза опухоли альфа, интерферон гамма и IL-13, оказывают прямое патологическое воздействие на целостность эпителиального барьера [56]. Полногеномный поиск ассоциаций показывает ЯК-специфические гены восприимчивости, которые регулируют эпителиальный барьер, выработку слизи, стабильность мембран и межклеточных контактов. Однако основной механизм пока изучен не до конца.

## МИТОХОНДРИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ

Представляет интерес исследование PROTECT (анализ полного геномного секвенирования 206 детей с коротким анамнезом ЯК), которое продемонстрировало снижение экспрессии генов, кодирующих окислительную цепь фосфорилирования в митохондриях, и полиморфизм гена *PPARGC1A*, который влияет на активацию функции митохондрий. Таким образом, митохондриопатия продемонстрирована как один из возможных механизмов патогенеза ЯК [57]. Роль митохондриальной дисфункции уже ранее обсуждалась в патогенезе этого заболевания [58]. Последние 10 лет исследователи выделяют митохондриопатию как одну из главных и ранее плохо изученных «частей головоломки» в генезе воспаления [59]. Полученные данные за последние 3 года вновь возрождают и подтверждают эту концепцию в патогенезе ЯК [60–62].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В представленном обзоре обобщены актуальные исследования в этиологии и патогенезе ЯК (таблица).

Таблица

Современные представления об этиологии и патогенезе ЯК	
Показатель	Характеристика
Генетика	Большинство генетических факторов (67% локусов восприимчивости) являются общими для ЯК и БК. Для ЯК описано 16 аллельных ассоциаций HLA (в основном класс II). Вне области HLA ген <i>ADCY7</i> имеет наиболее сильную ассоциацию с ЯК. ЯК-специфические гены участвуют в регуляции барьерной функции эпителия кишечника. Многие больные не имеют генетической предрасположенности, если оценивать их по полигенной шкале риска, учитывающей все локусы восприимчивости (6,3% у монозиготных близнецов)
Факторы внешней среды	«Вестернизация» – городской образ жизни, загрязнение окружающей среды, характер питания, антибиотики, улучшение санитарных условий и меньшее количество инфекций. Курение является защитным фактором от ЯК; отказ от курения часто предшествует появлению ЯК. Аппендэктомия снижает риск развития ЯК при условии, что операция была выполнена в связи с острым аппендицитом в молодом возрасте
Микробиота	Уменьшение разнообразия микробиоты кишечника (вирусы, бактерии и грибы). Фекальная микробная трансплантация эффективна в лечении ЯК. Неизвестно, является ли нарушение состава микробиоты следствием или инициатором воспаления. Происходит истощение микробов с противовоспалительной активностью ( <i>Ruminococcaceae</i> и <i>Lachnospiraceae</i> ) и увеличение микробов с провоспалительной активностью ( <i>Enterobacteriaceae</i> и <i>Fusobacteriaceae</i> )
Эпителиальный барьер	Нарушение эпителиального барьера – ключевой механизм в патогенезе ЯК. Барьерная функция кишечника обеспечивается комплексом компонентов, сочетающим слизистый, эпителиальный (физический) и иммунный (врожденный и адаптивный) барьеры
Митохондрии	Митохондриопатия – один из механизмов патогенеза ЯК, который приводит к дефекту производства энергии, повышенному окислительному стрессу и высвобождению молекулярных паттернов, связанных с провоспалительным ответом

Современный образ жизни у людей с генетической предрасположенностью оказывает существенное влияние на микробный пейзаж кишечника и приводит к изменению разнообразия микробиоты кишечника при ЯК, уменьшению числа резидентной флоры, увеличению числа условно-патогенных и патогенных микроорганизмов. Совокупность факторов агрессии (нарушение состава кишечного микробиома, наличие агрессивных кишечных метаболитов) приводит к нарушению проницаемости слизистой оболочки кишки, нарушается его барьерная функция, которая в норме определяется состоянием плотных межклеточных контактов, а также количеством и качеством муцина, защищающего эпителий. Посредством дефектов слизистой оболочки в более глубокие слои стенки кишки могут проникать пищевые и бактериальные агенты, которые затем стимулируют развитие воспалительных и иммунных реакций [63].

#### ЛИТЕРАТУРА

- Mulder D.J., Noble A.J., Justinich C.J. et al. A tale of two diseases: the history of inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2014; 8 (5): 341–348. DOI: 10.1016/j.crohns.2013.09.009.
- Ungaro R., Mehandru S., Allen P. et al. Ulcerative colitis. *Lancet*. 2017; 389 (10080): 1756–1770. DOI: 10.1016/s0140-6736(16)32126-2.
- Kaplan G.G. The global burden of IBD: from 2015 to 2025. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2015; 12 (12): 720–727. DOI: 10.1038/nrgastro.2015.150.
- Ramos G., Papadakis K. Mechanisms of disease: inflammatory bowel diseases. *Mayo Clin. Proc.* 2019; 94 (1): 155–165. DOI: 10.1016/j.mayocp.2018.09.013.
- Никитин А.В., Хавкин А.И., Скворцова Т.А., Вольнец Г.В., Атамеева А.О. Сочетание язвенного колита с циррозом печени в исходе первичного склерозирующего холангита. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2020; 174 (5): 104–107. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-177-5-104-107.
- Shouval D., Rufo P. The role of environmental factors in the pathogenesis of inflammatory bowel diseases: are view. *JAMA Pediatrics*. 2017; 171 (10): 999–1005. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2017.2571.
- Ng S. Epidemiology of inflammatory bowel disease: focus on Asia. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2014; 28 (3): 363–372. DOI: 10.1016/j.bpg.2014.04.003.
- Nyboe Andersen N., Gørtz S., Frisch M. et al. Reduce drink of UC in families affected by appendicitis: a Danish national cohort study. *Gut*. 2017; 66 (8): 1398–1402. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-311131.
- Zhu F., Li C., Gong J. et al. The risk of Parkinson's disease in inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis. *Digestive and Liver Disease*. 2019; 51 (1): 38–42. DOI: 10.1016/j.dld.2018.09.017.
- Liu J.Z., van Sommeren S., Huang H. et al. Association analyses identify 38 susceptibility loci for inflammatory bowel disease and highlight shared genetic risk across populations. *Nature Genetics*. 2015; 47 (9): 979–986. DOI: 10.1038/ng.3359.
- Luo Y., de Lange K.M., Jostins L. et al. Exploring the genetic architecture of inflammatory bowel disease by whole-genome sequencing identifies association at *ADCY7*. *Nature Genetics*. 2017; 49 (2): 186–192. DOI: 10.1038/ng.3761.
- Huang H., Fang M., Jostins L. et al. Fine-mapping inflammatory bowel disease loci to single-variant resolution. *Nature*. 2017; 547 (7662): 173–178. DOI: 10.1038/nature22969.
- Макейкина М.А., Ливзан М.А. Генетические прогностические факторы течения неспецифического язвенного колита. *Практическая медицина*. 2012; 9 (65): 133–136.

14. Jostins L., Ripke S., Weersma R.K. et al. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature*. 2012; 491 (7422): 119–124. DOI: 10.1038/nature11582.
15. Goyette P., Boucher G., Mallon D. et al. High-density mapping of the MHC identifies a shared role for HLA-DRB1\*01:03 in inflammatory bowel diseases and heterozygous advantage in ulcerative colitis. *Nature Genetics*. 2015; 47 (2): 172–179. DOI: 10.1038/ng.3176.
16. Cleynen I., Boucher G., Jostins L. et al. Inherited determinants of Crohn's disease and ulcerative colitis phenotypes: a genetic association study. *Lancet*. 2016; 387 (10014): 156–167. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00465-1.
17. Vancamelbeke M., Vanuysel T., Farré R., Verstockt S., Ferrante M., Van Assche G., Rutgeerts P., Schuit F., Vermeire S., Arijis I., Cleynen I. Genetic and transcriptomic basis of intestinal epithelial barrier dysfunction in inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2017; 23 (10): 1718–1729. DOI: 10.1097/MIB.0000000000001246.
18. Luo Y., de Lange K.M., Jostins L. et al. Exploring the genetic architecture of inflammatory bowel disease by whole-genome sequencing identifies association at ADCY7. *Nature Genetics*. 2017; 49 (2): 186–192. DOI: 10.1038/ng.3761.
19. Chen G.B., Lee S.H., Brion M.J. et al. Estimation and partitioning of (co)heritability of inflammatory bowel disease from GWAS and immuno chip data. *Human Molecular Genetics*. 2014; 23 (17): 4710–4720. DOI: 10.1093/hmg/ddu174.
20. Lee H.S., Cleynen I. Molecular profiling of inflammatory bowel disease: is it ready for use in clinical decision-making. *Cells*. 2019; 8 (6): e535. DOI: 10.3390/cells8060535.
21. Kalla R., Ventham N.T., Kennedy N.A. MicroRNAs: new players in inflammatory bowel disease. *Gut*. 2015; 64 (6): 1008. DOI: 10.1136/gut.2014.307891corr1.
22. Ventham N.T., Kennedy N.A., Nimmo E.R. et al. Beyond gene discovery in inflammatory bowel disease: the emerging role of epigenetics. *Gastroenterology*. 2013; 145 (2): 293–308. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.05.050.
23. Azuara D., Aussó S., Rodriguez-Moranta F. et al. New Methylation biomarker panel for early diagnosis of dysplasia or cancer in high-risk inflammatory bowel disease patients. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2018; 24 (12): 2555–2564. DOI: 10.1093/ibd/izy255.
24. Koizumi K., Alonso S., Miyaki Y. et al. Array-based identification of common DNA methylation alterations in ulcerative colitis. *International Journal of Oncology*. 2012; 40 (4): 983–994. DOI: 10.3892/ijo.2011.1283.
25. Häsler R., Feng Z., Bäckdahl L. et al. A functional methylome map of ulcerative colitis. *Genome Research*. 2012; 22 (11): 2130–2137. DOI: 10.1101/gr.138347.112.
26. Cooke J., Zhang H., Greger L. et al. Mucosal genome-wide methylation changes in inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2012; 18 (11): 2128–2137. DOI: 10.1002/ibd.22942.
27. Tahara T., Shibata T., Nakamura M. et al. Effect of MDR1 gene promoter methylation in patients with ulcerative colitis. *International Journal of Molecular Medicine*. 2009; 23 (4): 521–527. DOI: 10.3892/ijmm\_00000160.
28. Tahara T., Shibata T., Nakamura M. et al. Promoter methylation of protease-activated receptor (PAR2) is associated with severe clinical phenotypes of ulcerative colitis (UC). *Clinical and Experimental Medical Sciences*. 2009; 9 (2): 125–130. DOI: 10.1007/s10238-008-0025-x.
29. Kaplan G. The global burden of IBD: From 2015 to 2025. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2015; 12: 720–727. DOI: 10.1038/nrgastro.2015.150.
30. Бикбава Г.Р., Ливзан М.А., Совалкин В.И., Турчанинов Д.В., Лопатина О.Е., Третьякова Т.В., Гордиенко Т.С., Ахрамович А.П. Влияние особенностей современного образа жизни на возникновение язвенного колита. *Архив внутренней медицины*. 2019; 3: 188–194.
31. Kaplan G., Ng S. Understanding and preventing the global increase of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2017; 152 (2): 313–321. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.10.020.
32. Strachan D.P., Taylor E.M., Carpenter R.G. Family structure, neonatal infection, and hayfever in adolescence. *Archives of Disease in Childhood*. 1996; 74 (5): 422–426. DOI: 10.1136/adc.74.5.422.
33. Galley J.D., Nelson M.C., Yu Z., Dowd S.E., Walter J., Kumar P.S. et al. Exposure to a social stressor disrupts the community structure of the colonic mucosa-associated microbiota. *BMC Microbiology*. 2014; 14: 189. DOI: 10.1186/1471-2180-14-189.
34. Бикбава Г.Р., Ливзан М.А., Совалкин В.И., Турчанинов Д.В., Ахрамович А.П. Психологический стресс – фактор риска развития язвенного колита? *Доказательная гастроэнтерология*. 2019; 8 (2): 37–42. DOI: 10.17116/dokgastro2019802137.
35. Mukhtar K., Nawaz H., Abid S. Functional gastrointestinal disorders and gut-brain axis: what does the future hold? *World Journal of Gastroenterology*. 2019; 25 (5): 552–566. DOI: 10.3748/wjg.v25.i5.552.
36. Thomas T., Chandan J.S., Li V.S. et al. Global smoking trends in inflammatory bowel disease: A systematic review of inception cohorts. *PLoS One*. 2019; 14 (9): e0221961. DOI: 10.1371/journal.pone.0221961.
37. Chassaing B., Koren O., Goodrich J.K. et al. Dietary emulsifiers impact the mouse gut microbiota promoting colitis and metabolic syndrome. *Nature*. 2015; 519 (7541): 92–96. DOI: 10.1038/nature14232.
38. De Filippo C., Cavalieri D., Di Paola M., Ramazzotti M., Poullet J.B., Massart S., Collini S., Pieraccini G., Lionetti P. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from European and Africa. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2010; 107 (33): 14691–14696. DOI: 10.1073/pnas.1005963107.
39. Qin J., Li R., Raes J., Arumugam M., Burgdorf K. S., Manichanh C. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*. 2010; 464 (7285): 59–65. DOI: 10.1038/nature08821.
40. Sokol H., Leducq V., Aschard H. et al. Fungal microbiota dysbiosis in IBD. *Gut*. 2017; 66 (6): 1039–1048. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-310746.
41. Gonze D., Coyte K.Z., Lahti L., Faust K. Microbial communities dynamical systems. *Current Opinion in Microbiology*. 2018; 44: 41–49. DOI: 10.1016/j.mib.2018.07.004.



42. Martinez-Medina M., Garcia-Gil L.J. *Escherichia coli* in chronic inflammatory bowel diseases: An update on adherent invasive *Escherichia coli* pathogenicity. *World Journal of Gastrointestinal Pathophysiology*. 2014; 5 (3): 213–227. DOI: 10.4291/wjgp.v5.i3.213.
43. Anantharaman K., Hausmann B., Jungbluth S.P., Kantor R.S., Lavy A., Warren L.A., Rappe M.S., Pester M., Loy A., Thomas B.C. et al. Expanded diversity of microbial groups that shape the dissimilatory sulfur cycle. *ISME Journal*. 2018; 12 (7): 1715–1728. DOI: 10.1038/s41396-018-0078-0.
44. Tito R.Y., Chaffron S., Caenepeel C. et al. Population-level analysis of Blastocystis subtype prevalence and variation in the human gut microbiota. *Gut*. 2019; 68 (7): 1180–1189. DOI: 10.1136/gutjnl-2018-316106.
45. Borrel G., McCann A., Deane J. et al. Genomics and metagenomics of trimethylamine-utilizing Archaea in the human gut microbiome. *ISME Journal*. 2017; 11 (9): 2059–2074. DOI: 10.1038/ismej.2017.72.
46. Vianna M.E., Conrads G., Gomes B. P.F.A., et al. Identification and quantification of archaea involved in primary endodontic infections. *Journal of Clinical Microbiology*. 2006; 44 (4): 1274–1282. DOI: 10.1128/jcm.44.4.1274-1282.2006.
47. Manrique P., Bolduc B., Walk S.T., van der Oost J., deVos W.M., Young M.J. Healthy human gut phageome. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2016; 113 (37): 10400–10405. DOI: 10.1073/pnas.1601060113.
48. Kriss M., Hazleton K.Z., Nusbacher N.M., Martin C.G., Lozupone C.A. Low diversity gut microbiota dysbiosis: drivers, functional implications and recovery. *Current Opinion in Microbiology*. 2018; 44: 34–40. DOI: 10.1016/j.mib.2018.07.003.
49. Nagao-Kitamoto H., Kitamoto S., Kuffa P., Kamada N. Pathogenic role of the gut microbiota in gastrointestinal diseases. *Intest Res*. 2016; 14 (2): 127–138. DOI: 10.5217/ir.2016.14.2.127.
50. Moayyedi P., Surette M.G., Kim P.T., Libertucci J., Wolfe M., Onischi C., Armstrong D., Marshall J.K., Kassam Z., Reinisch W., Lee C.H. Fecal microbiota transplantation induces remission in patients with active ulcerative colitis in a randomized controlled trial. *Gastroenterology*. 2015; 149 (1): e102–109. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.04.001.
51. Costello S.P., Soo W., Bryant R.V., Jairath V., Hart A.L., Andrews J.M. Systematic review with meta-analysis: Faecal microbiota transplantation for the induction of remission for active ulcerative colitis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2017; 46 (3): 213–224. DOI: 10.1111/apt.14173.
52. Turner J.R. Intestinal mucosal barrier function in health and disease. *Nature Reviews Immunology*. 2009; 9 (11): 799–809. DOI: 10.1038/nri2653.
53. Vialov S.S. Mucosal permeability disturbances as a pathogenesis factor of gastrointestinal tract functional disorders: rationale and correction possibilities. *Consilium Medicum*. 2018; 20 (12): 99–104. DOI: 10.26442/20751753.2018.12.180062.
54. Мазанкова Л.Н., Рыбальченко О.В., Николаева И.В. Микродисбиоз и эндогенные инфекции: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018: 15–18.
55. Mc Cauley H.A., Guasch G. Three cheers for the goblet cell: maintaining homeostasis in mucosal epithelia. *Trends in Molecular Medicine*. 2015; 21 (8): 492–503. DOI: 10.1016/j.molmed.2015.06.003.
56. Heller F., Fromm A. Gitter A.H. et al. Epithelial apoptosis is a prominent feature of the epithelial barrier disturbance in intestinal inflammation: effect of pro-inflammatory interleukin-13 on epithelial cell function. *Mucosal Immunology*. 2008; 1 (Suppl.): S58–61. DOI: 10.1038/mi.2008.46.
57. Haberman Y., Karns R., Dexheimer P.J. et al. Ulcerative colitis mucosal transcriptomes reveal mitochondriopathy and personalized mechanisms underlying disease severity and treatment response. *Nature Communications*. 2019; 10 (1): 38. DOI: 10.1038/s41467-018-07841-3.
58. Roediger W.E. The colonic epithelium in ulcerative colitis: an energy-deficiency disease? *Lancet*. 1980; 2 (8197): 712–715. DOI: 10.1016/s0140-6736(80)91934-0.
59. West A.P., Shadel G.S. Mitochondrial DNA in innate immune responses and inflammatory pathology. *Nature Reviews Immunology*. 2017; 17 (6): 363–375. DOI: 10.1038/nri.2017.21.
60. Novak E.A., Mollen K.P. Mitochondrial dysfunction in inflammatory bowel disease. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2015; 3: 62. DOI: 10.3389/fcell.2015.00062.
61. Ho G.T., Aird R.E., Liu B. et al. MDR1 deficiency impairs mitochondrial homeostasis and promotes intestinal inflammation. *Mucosal Immunology*. 2018; 11 (1): 120–130. DOI: 10.1038/mi.2017.31.
62. Boyapati R.K., Dorward D.A., Tamborska A. et al. Mitochondrial DNA is a pro-inflammatory damage-associated molecular pattern released during active IBD. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2018; 24 (10): 2113–2122. DOI: 10.1093/ibd/izy095.
63. Gonze D., Coyte K.Z., Lahti L., Faust K. Microbial communities as dynamical systems. *Current Opinion in Microbiology*. 2018; 44: 41–49. DOI: 10.1016/j.mib.2018.07.004.

## Сведения об авторах

**Бикбаева Галия Равильевна**, канд. мед. наук, доцент, кафедра госпитальной терапии, эндокринологии, ОмГМУ, г. Омск. ORCID 0000-0001-9252-9152.

**Ливзан Мария Анатольевна**, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой факультетской терапии и гастроэнтерологии, ректор ОмГМУ, г. Омск. ORCID 0000-0001-6581-7017.

**Лозинская Мария Юрьевна**, клинический ординатор, ОмГМУ, г. Омск. ORCID 0000-0001-6811-4045.

(✉) **Бикбаева Галия Равильевна**, e-mail: galiya1976@mail.ru

Поступила в редакцию 07.09.2020

Подписана в печать 21.01.2021