

УДК 616.348-002.44:616.345.018.73-009.6
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-1-121-132>

Язвенный колит: в фокусе резистентность слизистой оболочки толстой кишки

Ливзан М.А., Бикбавова Г.Р., Романюк А.Е.

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

РЕЗЮМЕ

В результате кооперации ученых различных специальностей в последние десятилетия получены новые уникальные данные о патогенезе язвенного колита, доказано участие нарушенного иммунного ответа по отношению к антигенам собственной кишечной микрофлоры у генетически предрасположенных лиц под воздействием определенных факторов внешней среды. Оценка взаимодействия слизистой оболочки толстой кишки и микробиоты кишечника поможет понять механизмы развития язвенного колита и разработать новые стратегии лечения.

В обзоре мы представляем современные взгляды на патогенез язвенного колита, сосредоточив внимание на нарушении равновесия между местными факторами защиты и агрессии слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта. Подробно рассматриваем строение и роль эпителиального барьера как в норме, так и при язвенном колите.

Целью обзора является обобщение данных литературы о резистентности слизистой оболочки толстой кишки и ее повреждении при язвенном колите.

Ключевые слова: язвенный колит, микробиота, эпителиальный барьер, муцин, белки плотных контактов

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Публикация подготовлена ОмГМУ за счет финансирования по гранту Президента РФ для государственной поддержки ведущих научных школ (НШ-2558.2020.7) (соглашение № 075-15-2020-036 от 17.03.2020) «Разработка технологии здоровьесбережения коморбидного большого гастроэнтерологического профиля на основе контроля приверженности».

Для цитирования: Ливзан М.А., Бикбавова Г.Р., Романюк А.Е. Язвенный колит: в фокусе резистентность слизистой оболочки толстой кишки. *Бюллетень сибирской медицины*. 2022;21(1):121–132. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-1-121-132>.

Ulcerative colitis: focus on colonic mucosal resistance

Livzan M.A., Bicbavova G.R., Romanyuk A.E.

Omsk State Medical University (OSMU)
12, Lenina Str., Omsk, 644099, Russian Federation

ABSTRACT

In recent decades, following cooperation between scientists in various specialties, new unique data on the pathogenesis of ulcerative colitis have been obtained. The role of an impaired immune response to antigens of gut microbiota in genetically predisposed individuals under the effect of certain environmental factors was proven.

✉ Ливзан Мария Анатольевна, mlivzan@yandex.ru

Assessing the interaction between the colonic mucosa and gut microbiota will help to understand the mechanisms of ulcerative colitis and develop new treatment strategies for the disease.

This review presents modern views on the pathogenesis of ulcerative colitis with a focus on the imbalance between local protective and aggressive factors of the gastric and intestinal mucosa. The structure and role of the epithelial barrier both under normal conditions and in ulcerative colitis are considered in detail.

The aim of this review was to summarize the data on resistance of the colonic mucosa and its damage in ulcerative colitis.

Keywords: ulcerative colitis, microbiota, epithelial barrier, mucin, tight junction proteins, epithelial cells, immunoglobulins A

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

Source of financing. The study was supported by the Grant of the President of the Russian Federation for state support to leading scientific schools (SS -2558.2020.7) (agreement No. 075-15-2020-036 of 17.03.2020) “Development of health-preserving technology for a gastroenterological patient with a comorbidity on the basis of adherence management”.

For citation: Livzan M.A., Bickavova G.R., Romanyuk A.E. Ulcerative colitis: focus on colonic mucosal resistance. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2022;21(1):121–132. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-1-121-132>.

ВВЕДЕНИЕ

Современный образ жизни людей оказывает существенное влияние на микробный пейзаж кишечника и приводит к изменению разнообразия микробиоты кишечника при язвенном колите (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 изменению проницаемости слизистой оболочки кишки, повреждается ее барьерная функция, которая в норме определяется состоянием плотных межклеточных контактов, а также количеством и качеством муцина, защищающего эпителий.

Динамическое взаимодействие анатомических и функциональных элементов слизисто-эпителиального барьера желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) устроено таким образом, что, с одной стороны, создает полупроницаемую преграду, которая позволяет поглощать и транспортировать питательные вещества, а с другой – регулирует прохождение провоспалительных молекул, микроорганизмов, токсинов, антигенов и патогенов из люминальной во внутреннюю среду организма и обеспечивает развитие иммунных реакций в ответ на проникновение патогенных агентов и иммунологическую толерантность по отношению к компонентам пищи и комменсальным бактериям.

В основе функционирования защитного барьера слизистой оболочки лежит физическое, биохимиче-

ское и иммунологическое единство взаимодействия его структур [1]. Учитывая сложную организацию и регуляцию барьера слизистой оболочки кишечника, необходимо определить, какие элементы защиты наиболее важны для патофизиологии ЯК.

ПРЕЭПИТЕЛИАЛЬНАЯ ЗАЩИТА

Преэпителиальная защита (слизисто-бикарбонатный барьер) – слой слизистого геля в комбинации с секретлируемыми поверхностным эпителием субстратами. Ранее слою преэпителиальной слизи придавали лишь возможности продвижения химуса по пищеварительному тракту за счет увлажняющего и смазывающего действия, а также защиты эпителия от агрессивного воздействия антигенов, кислот, ферментов. С появлением современных методов исследования стали изучаться такие характеристики слизистого барьера, как его состав, секреция, разрушение, а также участие различных внешних факторов в изменении его проницаемости, структурного состояния и химического состава [2]. Большинство ученых сходятся во мнении, что увеличение толщины слоя слизи связано с усилением его протективных функций, но также существует мнение, что толстый слой пристеночной слизи – это благоприятная среда для условно-патогенной и патогенной микрофлоры [3].

Основным компонентом преэпителиального компартмента защиты являются муцины – высокогликозилированные гликопротеины, которые благодаря своим специфическим свойствам защищают вну-

тренную среду организма от бактерий и повреждающих агентов [4]. Муцины подразделяются на два типа: мембранно-связанные или трансмембранные (MUC1, MUC3, MUC4, MUC13, MUC15, MUC17, MUC20 и MUC21) и секретируемые или секреторные, гельобразующие (MUC2, MUC5AC, MUC5B, MUC6, MUC20). Эта часть барьера представлена в тонкой кишке одинарным рыхлым и хорошо проницаемым слоем, а в толстой кишке более плотным двойным слоем [5]. Двойной слой слизи толстой кишки подразделяется на плотный внутренний слой, который прочно прикреплен к эпителиальным клеткам и малопроницаем для бактерий. Этот слой состоит из трансмембранных муцинов и называется гликокалексом. Увеличение проницаемости данного слоя способствует более легкому проникновению бактерий к эпителиальным клеткам. Внешний слой свободно прикреплен к плотному нижележащему слою.

Трансмембранные MUC3, MUC4, MUC12, MUC13 и MUC17 экспрессируются и в неизменной, и в измененной патологическим процессом слизистой оболочке. Мембранно-связанным муцинам отводится роль «сенсоров» люминальной среды при взаимодействии хозяина и микроба [6]. Трансмембранные муцины состоят из двух субъединиц: крупная внеклеточная субъединица и короткая субъединица, которая состоит из внеклеточного домена, трансмембранного и цитозольного домена. Внеклеточные субъединицы этих муцинов поднимаются над плазматической мембраной на высоту около 1 мкм [7]. Основными трансмембранными муцинами слизистого барьера являются MUC3, MUC12 и MUC17. В то время как MUC1 синтезируется при развитии патологических состояний, например онкологических и инфекционных заболеваний ЖКТ [8]. Функция MUC1, проявляющаяся в регуляции Toll-подобного рецептора (TLR)-инициированного врожденного иммунного ответа, – пример клеточной сигнализации трансмембранными муцинами [9]. Данные результатов исследований о MUC16 противоречивы. В большинстве работ авторы отмечают его отсутствие в толстой кишке [10] как у здоровых, так и у больных, в то время как J. Yamamoto-Furusho с соавт. указывают на экспрессию MUC16 и MUC20 в слизистой толстой кишки, что ассоциировано с гистологической ремиссией у больных язвенным колитом [11].

Гельобразующие муцины синтезируются и секретируются бокаловидными клетками. Секретируемые муцины MUC2, MUC5AC, MUC5B и MUC6 являются основными компонентами слизистого слоя и обеспечивают его вязкоупругие свойства. MUC2 является основным универсальным муцином, который

секретируется во всех отделах желудочно-кишечной трубки, играет ключевую роль в поддержании микробов на расстоянии от эпителиальной поверхности, в основном именно он образует слизистый скелет. MUC2 регулирует гомеостаз кишечника и толерантность к пищевым компонентам через дендритные клетки и эпителиоциты кишечника, а рецепторный комплекс MUC2 подавляет воспалительные реакции в дендритных клетках [12].

При воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК) отмечается нарушение регуляции синтеза муцина и последующее появление барьерной дисфункции [13]. Снижение гликозилирования и сульфатирования [14], а также повышение сиалирования уменьшают эффективность свойств муцинов у больных ЯК и препятствуют поддержанию эффективной барьерной функции кишечника, особенно в отношении транслокации бактерий [15]. Здоровая слизь толстой кишки достаточно сульфатирована, и это придает ей повышенную устойчивость к бактериальной ферментативной деградации. Как демонстрирует исследование D. Voltin и соавт., у больных ЯК сульфатирование происходит в меньшей степени [16]. Кроме того, в толстой кишке при ЯК происходит уменьшение как количества бокаловидных клеток, следовательно, уменьшение экспрессии MUC2, так и толщины слоя слизи по сравнению с группой контроля, состоящей из здоровых людей [17]. При данной патологии отмечено снижение содержания сульфатов в MUC2, но компенсаторное увеличение экспрессии этого муцина в активную фазу заболевания приводит к общему неизмененному уровню сульфатов в толстой кишке у больных [18].

MUC1 и MUC5AC – муцины, которые обычно не обнаруживаются в толстой кишке у здоровых людей, были идентифицированы в соскобах с резецированной части толстой кишки у больных ЯК [19]. У пациентов с ЯК наблюдалось специфическое увеличение экспрессии MUC1 и снижение экспрессии MUC2 в местах крипт-абсцессов и эрозивно-язвенных дефектов [20]. Уменьшение экспрессии генов *MUC9* [21] и *MUC20*, а также повышенная экспрессия гена *MUC16* [22] также отмечены и в активную фазу, и в стадию ремиссии у больных ЯК по сравнению с контрольной группой. Сиалирование, как и сульфатирование, повышает устойчивость ткани к деградации. В биоптатах прямой кишки больных ЯК отмечалось увеличение сиалирования олигосахарида муцина [23].

В крупномасштабном исследовании S. van Der Post и соавт. был установлен основной состав мукозального барьера толстой кишки, состоящий из секретируемых и трансмембранных белков, которые

формируют слизистый барьер у здоровых и у больных ЯК в стадии ремиссии. Было обнаружено, что некоторые из этих белков снижены у больных ЯК, включая основные структурные компоненты, MUC2 и IgGFc-связывающий белок (FCGBP), а также другие продукты бокаловидных клеток, в том числе активированный кальцием регулятор хлоридных каналов 1 (CLCA1) и гранулярный белок 16-го зимогена (ZG16). Описанная тенденция была связана с повышенной проницаемостью для бактерий и активацией интерлейкина-18. Ученые предполагают, что заболеванию может предшествовать недостаточное пополнение и повышенное разрушение бокаловидных клеток в ответ на последовательные микробные вызовы, что инициирует новую атаку ЯК [24].

В неизменной слизистой оболочке ЖКТ локализация муцинов совпадает с распределением трефоиловых пептидов. Трефоиловые факторы (TFF1–3) представляют собой группу пептидов, синтезирующихся и выделяющихся эпителием слизистых оболочек [25]. Комбинация эффектов трефоиловых факторов и муцина усиливает защиту слизистой оболочки против ulcerогенных агентов, препятствует проникновению протонов через слизь и повышает ее вязкость [26]. Структурный домен TFF представлен в форме листа клевера, что способствует их устойчивости к протеолитической деградации [27]. Каждый трефоиловый фактор по-разному взаимодействует с муцином: наиболее вязкая слизь в желудке и верхнем отделе двенадцатиперстной кишки (для защиты от кислоты и ферментов) и совпадает с локализацией TFF2. TFF стимулируют образование комплексов E-кадгерин/ β -катенин в межклеточном веществе. Формирование межклеточных контактов в эпителиальном слое опосредуется E-кадгерином, взаимодействие которого с β -катенином приводит к дестабилизации межклеточных связей и возможности миграции клеток [28]. Если клетка не прикреплена к матриксу, она уязвима для апоптоза [29].

Было установлено, что TFF3 оказывает выраженный антиапоптотический (аноикс-резистентный) эффект на энтероциты через активацию NF- κ B [30], эпидермальный фактор роста (EGF) [31]. В исследовании [32], проведенном R. Nakov и соавт., продемонстрировано, что уровень сывороточного TFF3 коррелирует с клинической активностью, эндоскопической картиной и содержанием фекального кальпротектина у больных ЯК.

Слизисто-бикарбонатный барьер – основа взаимодействия микробиоты пищеварительного тракта с организмом хозяина. В здоровом организме это партнерские отношения, и презептимальный барьер – это благоприятная среда для микроорганизмов,

которые, в свою очередь, регулируют ее состояние [33]. Толстокишечная слизь содержит в более жидком наружном слое большее количество бактерий, чем в более плотном внутреннем слое. Высказывается предположение, что доля бактерий, разрушающих слой слизи, увеличивается, когда диета бедна пищевыми волокнами. Это означает, что в данных условиях не пищевые волокна, а слой слизи становится источником энергии для микробиоты кишечника, постепенно разрушая ее [34].

Защитная функция слизи также обусловлена ее взаимодействием с иммунной системой. Пристеночный слой слизи содержит резистин-подобную молекулу β (RELM β) и FCGBP, секреторные иммуноглобулины A, антибактериальные субстанции (дефензимы, лизоцим и рибонуклеазы). Иммуноглобулин A (IgA) – один из наиболее распространенных антител в секрете слизистой оболочки, который через несколько механизмов нейтрализует патогенные бактерии и поддерживает комменсальную микрофлору. Открытие в конце 1950-х гг. IgA сыграло значительную роль в развитии иммунологии [35]. Прежде всего оно создало базу для трансформации ранних представлений о «местном иммунитете», заложенных выдающимся иммунологом А.М. Безредко, учеником И.И. Мечникова, в 1929 г. Изначально именно он определил местный иммунитет как формирование невосприимчивости к инфекции отдельного органа без образования защитных белков-антител, считая, что местную устойчивость обеспечивают клетки, привыкшие к ослабленным или убитым микроорганизмам.

С момента открытия IgA, интерес к изучению связанных с ним механизмов иммунитета не ослабевает, его защитные функции реализуются на поверхностях слизистых, контактирующих с окружающей средой. В 1993 г. А.В. Кононов сформулировал концепцию о местном вторичном дефиците sIgA в слизистых оболочках при их хроническом воспалении, предложил схему морфогенеза хронического воспаления, учитывающую связи между системами местного иммунитета, микроциркуляции и эпителия [36]. Тогда же он впервые подробно описан морфологический субстрат повышенной проницаемости эпителиального пласта при прогрессировании воспаления. Несмотря на обилие фактических и теоретических данных, многие проблемы, касающиеся природы взаимодействия и физиологической функции IgA- и Fc-связывающих белков, до настоящего времени остаются неясными и требуют дальнейшего изучения.

Паттерн-распознающие рецепторы (pattern recognition receptors, PRRs), к которым относятся Toll-like рецепторы (TLR) и NOD-like рецепторы

(NLR), играют существенную роль в синтезе муцинов. PRRs активируются патоген- и микроб-ассоциированными молекулярными паттернами (pathogen-associated molecular patterns, PAMPs; microbial-associated molecular patterns, MAMP), что приводит к индукции семейства транскрипционных факторов NF- κ B и развитию иммунного ответа различной степени выраженности [37]. TLR-1, -2, -4, -5, -6 (внеклеточные сенсоры) и NLR1, -2 и TLR-9 (цитоплазматические сенсоры) экспрессируются на эпителиальных клетках и действуют комплементарно, способствуя как врожденному, так и адаптивному иммунитету.

TLR – это семейство из 11 трансмембранных рецепторов, которые расположены на поверхности клетки и на внутриклеточных эндосомах. Профиль (уровень и локализация) экспрессии TLR отличаются в разных отделах ЖКТ. Было обнаружено, что TLR-2, -4, -5, -7 и -9 либо в минимальном количестве, либо вообще не экспрессируются в эпителии тонкой кишки, экспрессия TLR-2, -4 и -5 происходит в толстой кишке. В то время как экспрессия TLR-3 на одном уровне как в эпителиальных клетках тонкой кишки, так и в толстой кишке [38]. Примеры MAMPs включают липополисахариды, обнаруженные во внешней мембране грамотрицательных бактерий, липотейхоевую кислоту, присутствующую на стенке грамположительных бактерий, пептидогликан, компонент бактериальной стенки, флагеллин, компонент кишечных жгутиковых бактерий. Все они функционируют как PRR-лиганды. При активации TLR липополисахаридами, липотейхоевой кислотой и флагеллином, обнаруженным на бактериальных жгутиках, происходит увеличение экспрессии MUC2 [39].

При стимуляции соответствующими лигандами TLR-2/1, TLR-4 и TLR-5 происходит активация инфламмосомы NLRP6 в бокаловидных клетках, расположенных в криптах толстой кишки. Инфламмосома NLRP6 представляет собой «датчик» клеточных стрессов, запускает воспалительный каскад и играет ключевую роль в поддержании кишечного барьера, защите от инфекции и регенерации слизистой оболочки [40]. TLR-инициированные каскады стимулируют сложный экзоцитоз MUC2 и секрецию муцина в соседних бокаловидных клетках через межклеточные сигналы. Повышенная секреция MUC2 может, таким образом, способствовать изгнанию бактерий из верхней части крипт [41]. В отличие от трансмембранных TLR, NLR представляют собой семейство врожденных внутриклеточных рецепторов [42]. Активация NLR – NOD1 и NOD2 такими лигандами, как бактериальные пептидогликаны, в конечном сче-

те приводит к активации транскрипционных факторов NF- κ B и запуску иммунных реакций [43].

ЭПИТЕЛИАЛЬНАЯ ЗАЩИТА

Эпителиальная защита требует наличия смежного слоя клеток, представленных пятью различными видами: энтероцитами, бокаловидными клетками, энтероэндокринными клетками, клетками Панета и недифференцированными эпителиоцитами. Энтероциты являются наиболее распространенным типом клеток, образуя эффективный барьер для защиты внутренней среды, контролируют селективное поглощение (абсорбцию) ионов, питательных веществ и других компонентов из люминальной среды. Между энтероцитами находятся бокаловидные клетки, которые отвечают за секрецию слизи, и энтероэндокринные клетки, которые продуцируют гормоны ЖКТ, пептиды и нейромедиаторы [44]. Дисрегуляция эпителиального барьера с изменениями парацеллюлярной проницаемости из-за измененных межклеточных соединений, вероятно, является одним из ключевых первичных факторов в патогенезе ВЗК [45].

Парацеллюлярное (околоклеточное) пространство закрыто плотными соединениями (tight junctions, TJs), которые регулируют поток ионов воды и малых молекул и строят динамический кишечный барьер [46]. Плотные контакты состоят из двух типов белков: трансмембранные белки, к которым относятся окклюдин и клаудины, а также трицеллюлин, молекулы адгезии соединений (JAMs); и периферические мембранные белки апикальной части клеток zonula occludens (ZO-1, ZO-2 и ZO-3). Некоторые белки TJs обладают свойствами повышенной барьерной пропускной способности, другие образуют селективные по размеру и (или) заряду каналы и поры [47]. Адгезивные соединения и десмосомы в основном участвуют в коммуникации между соседними эпителиальными клетками [48]. Дисфункция TJs приводит к нарушению целостности кишечного барьера. На барьерную функцию кишечника влияют изменения pH, осмотическая нагрузка и функции цитоскелета [49]. Белки плотных контактов могут повреждаться различными патогенами с последующим увеличением проницаемости эпителия и бактериальной транслокации.

Окклюдин и адгезивные белки регулируют целостность TJs, трицеллюлин обеспечивает транспорт макромолекул. Клаудины в основном отвечают за барьерную функцию кишечника и представлены семейством из 27 членов, которые модулируют парацеллюлярное движение ионов в зависимости от заряда и размера [50]. По своим функциям клаудины можно разделить на две группы: порообразующие

клаудины-2,- 7, -12, -15,- 16 и клаудины-1, -3, -4, -5, -8, -14, -18, -19, которые снижают проницаемость эпителия. Экспрессия белков плотных контактов отличается на протяжении ЖКТ и зависит от функциональных потребностей его различных отделов, а на более тонком структурном уровне – также и от локализации на клеточных мембранах [51].

Клаудин-1 и клаудин-2 способны инициировать образование нитей TJs на фибробластах, которые лишены плотных контактов [52]. Клаудин-2 контролирует движение одновалентных катионов, таких как Na⁺, в интерстиций и снижает парацеллюлярную трансэпителиальную резистентность, а также усиливает трансэпителиальный поток воды [53] в отличие от клаудинов -1, -3, -4, -5,- 8, которые «затягивают» эпителий [54]. Другим важным свойством клаудин-2 является то, что он непосредственно снижает барьерную функцию клаудина-1 и клаудина-4 [50].

При ЯК отмечается уменьшение экспрессии клаудинов-1, клаудинов-4 и окклюдина и активация клаудина-2 [55]. Наибольшую барьерную роль при ВЗК продемонстрировали клаудины -1, -3, -4, -5, -8 [56]. У больных ЯК как в активную фазу заболевания, так и в его ремиссию отмечается повышенная экспрессия клаудина-2, снижение экспрессии окклюдина и ZO-1 по сравнению со здоровой группой контроля. Экспрессия ZO-1 была значимо выше у больных ЯК в стадии ремиссии по сравнению с больными в активной фазе заболевания. Экспрессия ZO-1 и окклюдина имела отрицательную корреляцию с С-реактивным белком и скоростью оседания эритроцитов.

L.S. Poritz соавт. [57] обнаружили увеличение соотношения клаудин-1/окклюдин в биоптатах толстой кишки больных ЯК по сравнению с образцами здоровых людей и пациентов с болезнью Крона. В другом исследовании было продемонстрировано, что клаудин-1 повышается в толстой кишке больных ЯК по сравнению с контрольной группой, но не коррелирует с тяжестью заболевания [58]. В биоптатах, полученных из сигмовидной кишки больных ЯК, наблюдается тенденция к повышению экспрессии клаудина-12 [59].

Физиологическая роль зонулина окончательно не установлена, однако не вызывает сомнения, что он также регулирует плотные контакты. Чрезмерная продукция зонулина может приводить к избыточному повышению проницаемости эпителиального пласта [60]. Исследование зонулина в крови, как правило, ассоциируется с выяснением, есть ли синдром «дырявой кишки» и повышенная проницаемость эпителия у обследуемого человека. Повышенный уровень сывороточного зонулина отмечается при глютенной энтеропатии, нецелиакией и чувстви-

тельности к глютену, синдроме раздраженной кишки и ВЗК [61] по сравнению со здоровой группой контроля. Однако в исследовании [62] продемонстрировано, что сывороточный зонулин не является надежным маркером повышенной кишечной проницаемости у обследуемых лиц, поскольку эти методики не обнаруживают фактического белка в виде прегаптоглобина-2.

Наконец, третий уровень сложной структуры эпителиальной защиты представлен промежуточными филаментами катенинами, кадгеринами и десмосомами. Одна десмосома довольно мала, поэтому на участке контакта двух клеток обычно можно видеть несколько десмосом [63].

СУБЭПИТЕЛИАЛЬНАЯ ЗАЩИТА

Субэпителиальный слой представлен собственной пластинкой (*lamina propria*) слизистой оболочки. В собственной пластинке содержатся клетки врожденной и приобретенной иммунной системы, секретирующие IgA, цитокины, хемокины и протеазы, вовлеченные в иммунологические защитные механизмы организма. Тканевой субэпителиальный комплекс обеспечивает регуляцию, трофику и кинетику покровного эпителия, реализует реакции неспецифической и специфической иммунной защиты. Клетки иммунной системы немедленно синхронно реагируют на вторжение патогенов.

Нейтрофилы одними из первых клеток достигают участка воспаления и ограничивают инвазию микроорганизмов, устраняя их с помощью фагоцитоза [64]. Макрофаги способны определять форму и размеры возможных мишеней, кооперируются в осуществлении функций, проявляют высокую протеолитическую и слабую антигенпрезентирующую активность, играют первостепенную роль в поддержании тканевого гомеостаза, патрулируют ткани [65]. Т-регуляторные клетки играют решающую роль в поддержании иммунного гомеостаза, поскольку способны подавлять активацию различных иммунных клеток, участвующих в воспалении кишечника, а также индуцировать иммунную толерантность к антигенам из рациона питания или комменсальной флоры [66].

С момента открытия R. Steinmann и Z. Cohn дендритных клеток, их называют естественными адъювантами иммунного ответа. Вследствие наличия множественных выростов цитоплазматической мембраны дендритные клетки имеют большую площадь поверхности, что позволяет им активно распознавать паттерны микробов, погибших клеток, растворимые молекулы, другие клетки организма и обеспечивать активацию первичного (наивного) и вторично-

го В-зависимого и Т-клеточного иммунного ответа (клетки памяти). Тучные клетки расположены близко к нервам и активируются нейрональными медиаторами и вовлекаются в несколько типов нейровоспалительных реакций.

Подслизистые нейроны контролируют секрецию, всасывание питательных веществ в местный кровоток, в то время как нейроны мейснеровского сплетения координируют сокращения гладкой мускулатуры [67]. Сеть из миллионов энтеральных сенсорных нейронов, интернейронов и моторных нейронов способна производить множество нейромедиаторов и нейропептидов [68].

При активации паттерн-распознающих рецепторов MAMPs/PAMPs запускается немедленная воспалительная реакция против чужеродных микроорганизмов. Это взаимодействие позволяет идентифицировать чужеродные молекулы антигенпрезентирующими клетками, такими как дендритные клетки и макрофаги. Затем клетки мигрируют на периферический участок, где они представляют антигены Т-клеткам с последующей выработкой провоспалительных цитокинов, таких как интерферон гамма, хемокины и антимикробные пептиды, для защиты кишечного барьера. Учитывая тесную взаимосвязь между воспалением и повышенной проницаемостью, маркеры воспаления часто рассматриваются как суррогатные маркеры проницаемости кишечника.

Таким образом, содержание $\alpha 1$ -антитрипсина часто оценивают в комбинации с фекальной миелопероксидазой и кальпротектином [69] как маркеры субклинического воспаления кишечника [70]. Исследователи предлагают использовать фекальный клиренс $\alpha 1$ -антитрипсина как один из лабораторных маркеров активности болезни Крона [71]. Другой суррогатный маркер репарации слизистой оболочки – сывороточный липокалин-2, экспрессируется интестинальными эпителиальными клетками в ответ на провоспалительные стимулы, такие как цитокины или активация TLR. Сывороточный липокалин-2 в комплексе с металлопротениазой коррелирует с активностью ЯК [72].

ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ КИШЕЧНОЙ МИКРОФЛОРЫ

В нормальных условиях ЖКТ обеспечивает среду обитания для микробиоты, которая поддерживает его целостность. Микробиота кишечника состоит в симбиозе со своим хозяином и составляет более 100 трлн микробов, содержит как минимум в 150 раз больше генов, чем геном человека [73]. Состав кишечной микрофлоры у каждого человека стабилен и

индивидуален и адаптирован именно к его потребностям. Индигенная микрофлора поддерживает морфологию слизистой оболочки ЖКТ.

Путем метагеномного секвенирования микробиома кишечника методом shotgun-sequencing обнаружено 1 952 неклассифицированных вида бактерий в дополнение к 553 видам, ранее культивируемым из кишечника человека [74]. Микроорганизмы не просто существуют, а взаимодействуют, выстраивают сложные отношения и характеризуются непростой иерархической структурой с различными межвидовыми отношениями. Из-за сосуществования на одной территории, они конкурируют между собой за питательные компоненты, паразитируют, приспособляются друг к другу или, совместно развиваясь, усиливают функции друг друга (синергизм, симбиоз, антагонизм, паразитизм и пр.). Микробиота кишечника продуцирует ферменты, участвующие в метаболизме углеводов, липидов, нуклеиновых кислот, синтезе витаминов, короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК), антимикробных веществ, гормонов, аминокислот, а также в иммуномодуляции, детоксикации и эвакуаторной функции ЖКТ [75].

Микрофлора толстой кишки представлена четырьмя известными типами бактерий: Actinobacteria, Bacteroidetes, Firmicutes и Proteobacteria. У взрослых преобладающими являются два типа: Bacteroidetes и Firmicutes [76]. Разнообразие бактерий выше в содержимом просвета кишечника, чем в слое пристеночной слизи [77] за счет факультативной микробиоты (случайной, добавочной), поступающей с пищей; ее количество изменяется даже в течение суток. Количество бактерий увеличивается от проксимального отдела ЖКТ к дистальному. Толстая кишка содержит 70% всех микроорганизмов экосистемы человека. Преобладающими микроорганизмами являются облигатные анаэробы, их содержание в этом отделе пищеварительного тракта превышает количество аэробов в 1 тыс. раз [78]. Помимо бактерий, микробиота толстой кишки здорового человека состоит из вирусов, грибов, архей и протистов, которые являются не менее важной частью экосистемы кишечника [79, 80]. Вместе с организмом хозяина микробное кишечное сообщество образует своего рода «суперорганизм», выполняющий множество функций.

Изменения микробиоты могут вызвать нарушения в моторной функции кишечника и его чувствительности. Помимо этого, измененный состав микробиоты поддерживает моторную дисфункцию, висцеральную гиперчувствительность [81]. Микрофлора толстой кишки находится в непосредственном контакте с апикальной мембраной колоноцитов и формирует в слизистом слое микроколонию, раз-

нообразии которых зависит от состава химуса. Те пищевые волокна, сахара и белки, которые не перевариваются ферментами макроорганизма в тонкой кишке, ферментируются микробиотой. Основными продуктами ферментации пищевых волокон являются КЦЖК: ацетат, пропионат, бутират [82].

Короткоцепочечные жирные кислоты принимают участие в регуляции перистальтики кишечника, контроле реакций воспаления, поддержании уровня глюкозы, кровообращении стенки кишки, кроме того, они обладают антиканцерогенным действием. Физиологические эффекты КЦЖК связаны с взаимодействием их с рецепторами, ассоциированными с G-белками. К ним относятся рецепторы GPR41, GPR43 и GPR109A, экспонированные на иммунокомпетентных клетках, колоноцитах и адипоцитах [83]. Бутират активирует рецептор GR-P109A и подавляет воспалительный процесс в толстой кишке. Ацетат и пропионат активируют рецептор клеточной поверхности GPR43 и вызывают хемотаксис нейтрофилов [84].

У больных ВЗК, с одной стороны, уменьшается доля микроорганизмов с противовоспалительной активностью, таких как Firmicutes и Bacteroides, а с другой – увеличивается доля провоспалительных бактерий, к которым относится тип Proteobacteria.

Кроме того, при ВЗК общее количество микроорганизмов возрастает, но их разнообразие, напротив, уменьшается [85]. Патогенетические механизмы влияния западной диеты на возникновение ЯК остаются неизвестными, предполагают о прямом воздействии на состав микробиом толстой кишки и косвенные эффекты через продукцию микробных метаболитов, изменение локального иммунного ответа и нарушение барьерной функции слизистой оболочки толстой кишки [86]. Безусловно, «западный стиль» питания оказывает существенное влияние на внутривидовое качественное и количественное разнообразие микробиома кишечника [87]. Высказано предположение, что стресс может инициировать или вызывать новую атаку ВЗК и является потенциальным триггером ЯК [88].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Защитный барьер слизистой оболочки органов пищеварения представляет собой динамическую структурно-функциональную систему (рис.). Первая линия иммунной защиты направлена на недопущение проникновения антигенов в слизистую оболочку и элиминацию чужеродных антигенов с последующей активацией антигенспецифического иммунного ответа.

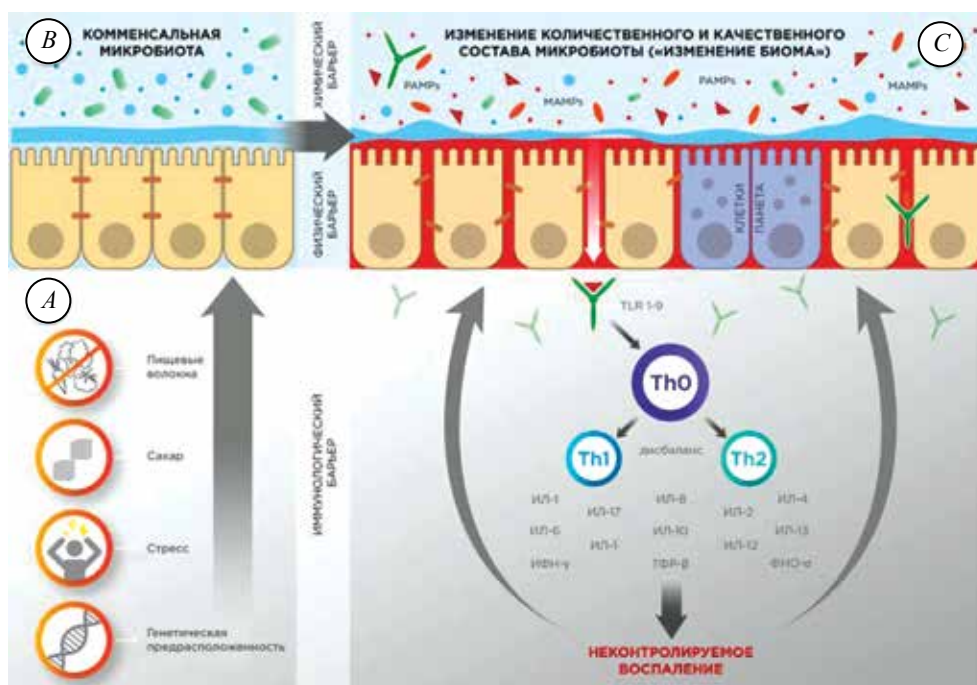


Рисунок. Упрощенная схема этапов повреждения слизистой оболочки толстой кишки при язвенном колите: B – в норме барьерная функция кишечника определяется состоянием плотных контактов эпителия, а также количеством и качеством муцина, защищающего эпителий. При ЯК комбинация генетических факторов и определенных факторов окружающей среды (A) приводит к нарушению проницаемости слизистой оболочки кишки и изменению микробиоты кишечника, таким образом нарушается его барьерная функция (C)

Врожденный иммунитет обеспечивает ответ через распознавание структур PAMPs и MAMP и приводит к активации приобретенного иммунитета. Двумя главными системами паттерн-распознающих рецепторов являются TLR и молекулы NOD. При ВЗК в толстой кишке обнаруживаются клетки Панета как следствие повышенной потребности в противомикробной защите. В норме эти клетки присутствуют только в тонкой кишке. После презентации антигенов Т-хелперам и макрофагам происходит трансформация у наивных Т-хелперов (Th0) в Т-хелперы первого и второго типа (Th1, Th2). Трансформация в Th1 сопровождается выработкой провоспалительных цитокинов, дифференцировка в Th2 способствует выработке противовоспалительных цитокинов.

Каждый уровень защиты имеет сложную логичную организацию. Современные методы исследования дают возможность изучать на структурном уровне строение мукозального барьера и взаимодействие его с микробиотой ЖКТ. Знакомство со структурно-функциональными возможностями и понимание механизмов сосуществования и функционирования микробиоты и мукозального барьера кишечника необходимы каждому практикующему врачу. Появляются эффективные современные методы лечения многих заболеваний, которые ранее характеризовались как резистентные к терапии. Дальнейшее изучение взаимодействия мукозального барьера и микробиоты поможет понять механизмы развития хронических воспалительных заболеваний и укажет путь к разработке целенаправленных стратегий лечения через восстановление его целостности и функции.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Ивашкин К.В., Корочанская Н.В., Лопина О.Д., Лапина Т.Л. и др. Роль защитных факторов нарушения патогенеза кислотозависимых заболеваний (резюльция Консультативного совета, 12–13 марта 2016 г.). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016;26(3):115–116. DOI: 10.22416/1382-4376-2016-26-3-115-116.
- Camilleri M. Leaky gut: mechanisms, measurement and clinical implications in humans. *Gut*. 2019;68(8):1516–1526. DOI: 10.1136/gutjnl-2019-318427.
- Schroeder B.O. Fight them or feed them: how the intestinal mucus layer manages the gut microbiota. *Gastroenterol. Rep. (Oxf.)*. 2019;7(1):3–12. DOI: 10.1093/gastro/goy052.
- Paone P., Cani P.D. Mucus barrier, mucins and gut microbiota: the expected slimy partners? *Gut*. 2020;69(12):2232–2243. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-322260.
- Johansson M.E., Phillipson M., Petersson J., Velcich A., Holm L., Hansson G.C. The inner of the two Muc2 mucin-dependent mucus layers in colon is devoid of bacteria. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2008;105(39):15064–15069. DOI: 10.1073/pnas.0803124105.
- Pelaseyed T., Hansson G.C. Membrane mucins of the intestine at a glance. *J. Cell Sci.* 2020;133(5):jcs240929. DOI: 10.1242/jcs.240929.
- Золотова Н.А., Архиева Х.М., Зайратьянц О.В. Эпителиальный барьер толстой кишки в норме и при язвенном колите. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019;162(2):4–13. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-162-2-4-13.
- Johansson M.E.V., Hansson G.C. Immunological aspects of intestinal mucus and mucins. *Nat. Rev. Immunol.* 2016;16(10):639–649. DOI: 10.1038/nri.2016.88.
- Kato K., Lillehoj E.P., Lu W., Kim K.C. MUC1: the first respiratory mucin with an anti-inflammatory function. *J. Clin. Med.* 2017;6(12):110. DOI: 10.3390/jcm6120110.
- Kim Y.S., Ho S.B. Intestinal goblet cells and mucins in health and disease: recent insights and progress. *Curr. Gastroenterol. Rep.* 2010;12(5):319–330. DOI: 10.1007/s11894-010-0131-2.
- Yamamoto-Furusho J., Ascaño-Gutiérrez I., Furuzawa-Carballeda J., Fonseca-Camarillo G. Mucin 16 (MUC16) and mucin 20 (MUC20) over-expression in colonic mucosa is associated with histological remission in patients with ulcerative colitis. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2014;8(Suppl.1):139. DOI: 10.1016/S1873-9946(14)60306-8.
- Tawiah A., Cornick S., Moreau F., Gorman H., Kumar M., Tiwari S., Chadee K. High MUC2 mucin expression and misfolding induce cellular stress, reactive oxygen production, and apoptosis in goblet cells. *Am. J. Pathol.* 2018;188(6):1354–1373. DOI: 10.1016/j.ajpath.2018.02.007.
- Sheng Y.H., Hasnain S.Z., Florin T.H.J., McGuckin M.A. Mucins in inflammatory bowel diseases and colorectal cancer. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2012;27(1):28–38. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2011.06909.x.
- Raouf A.H., Tsai H.H., Parker N., Hoffman J., Walker R.J., Rhodes J.M. Sulphation of colonic and rectal mucin in inflammatory bowel disease: reduced sulphation of rectal mucus in ulcerative colitis. *Clin. Sci. (Lond.)*. 1992;83(5):623–626. DOI: 10.1042/cs0830623.
- Johansson M.E.V., Gustafsson J.K., Holmen-Larsson J., Jabbar K.S., Xia L., Xu H. et al. Bacteria penetrate the normally impenetrable inner colon mucus layer in both murine colitis models and patients with ulcerative colitis. *Gut*. 2014;63(2):281–291. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-303207.
- Boltin D., Perets T.T., Vilkin A., Niv Y. Mucin function in inflammatory bowel disease: an update. *J. Clin. Gastroenterol.* 2013;47(2):106–111. DOI: 10.1097/MCG.0b013e3182688e73.
- Gersemann M., Becker S., Kübler I., Koslowski M., Wang G., Herrlinger K.R. et al. Differences in goblet cell differentiation between Crohn's disease and ulcerative colitis. *Differentiation*. 2009;77(1):84–94. DOI: 10.1016/j.diff.2008.09.008.
- Van Klinken B.J.W., Van Der Wal J.W.G., Einerhand A., Büller H.A., Dekker J. Sulphation and secretion of the predominant secretory human colonic mucin MUC2 in ulcerative colitis. *Gut*. 1999;44(3):387–393. DOI: 10.1136/gut.44.3.387.
- Forgue-Lafitte M.-E., Fabiani B., Levy P.P., Maurin N., Fléjou J.-F., Bara J. Abnormal expression of M1/MUC5AC mucin in distal colon of patients with diverticulitis, ulcerative colitis and cancer. *Int. J. Cancere.* 2007;121(7):1543–1549. DOI: 10.1002/ijc.22865.

20. Longman R.J., Poulosom R., Corfield A.P., Warren B.F., Wright N.A., Thomas M.G. Alterations in the composition of the supramucosal defense barrier in relation to disease severity of ulcerative colitis. *J. Histochem. Cytochem.* 2006;54(12):1335–1348. DOI: 10.1369/jhc.5A6904.2006.
21. Yamamoto-Furusho J.K., Mendivil-Rangel E.J., Fonseca-Camarillo G. Reduced expression of mucin 9 (MUC9) in patients with ulcerative colitis. *Inflamm. Bowel Dis.* 2012;18(3):e601. DOI: 10.1002/ibd.21920.
22. Yamamoto-Furusho J.K., Ascaño-Gutiérrez I., Furuzawa-Carballeda J., Fonseca-Camarillo G. Differential expression of MUC12, MUC16, and MUC20 in patients with active and remission ulcerative colitis. *Mediat. Inflamm.* 2015;2015:659018. DOI: 10.1155/2015/659018.
23. Parker N., Tsai H.H., Ryder S.D., Raouf A.H., Rhodes J.M. Increased rate of sialylation of colonic mucin by cultured ulcerative colitis mucosal explants. *Digestion.* 1995;56(1):52–56. DOI: 10.1159/000201222.
24. Van Der Post S., Jabbar K.S., Birchenough G., Arike L., Akhtar N., Sjøvall H. et al. Structural weakening of the colonic mucus barrier is an early event in ulcerative colitis pathogenesis. *Gut.* 2019;68(12):2142–2151. DOI: 10.1136/gutjnl-2018-317571.
25. Шестопалов А.В., Дворников А.С., Борисенко О.В., Тугельян А.В. Трефолиновые факторы – новые маркеры мукозального барьера желудочно-кишечного тракта. *Инфекция и иммунитет.* 2019;9(1):39–46. DOI: 10.15789/2220-7619-2019-1-39-46.
26. Thim L., Madsen F., Poulsen S.S. Effect of trefoil factors on the viscoelastic properties of mucus gels. *Eur. J. Clin. Invest.* 2002;32(7):519–527. DOI: 10.1046/j.1365-2362.2002.01014.x.
27. Hoffmann W., Jagla W., Wiede A. Molecular medicine of TFF-peptides: from gut to brain. *Histol. Histopathol.* 2001;16(1):319–334. DOI: 10.14670/HH-16.319.
28. Kim Y.S., Ho S.B. Intestinal goblet cells and mucins in health and disease: recent insights and progress. *Curr. Gastroenterol. Rep.* 2010;12(5):319–330. DOI: 10.1007/s11894-010-0131-2.
29. Frisch S.M., Screaton R.A. Anoikis mechanisms. *Curr. Opin. Cell Biol.* 2001;13(5):555–562. DOI: 10.1016/s0955-0674(00)00251-9.
30. Chen Y.H., Lu Y., De Plaen I.G., Wang L.Y., Tan X.D. Transcription factor NF- κ B signals antianoxic function of trefoil factor 3 on intestinal epithelial cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2000;274(3):576–582. DOI: 10.1006/bbrc.2000.3176.
31. Aamann L., Vestergaard E.M., Gronberg H. Trefoil factors in inflammatory bowel disease. *World J. Gastroenterol.* 2014;20(12):3223–3230. DOI: 10.3748/wjg.v20.i12.3223.
32. Nakov R., Velikova T., Nakov V., Gerova V., Tankova L. Trefoil factor 3 is highly predictive of complete mucosal healing independently and in combination with C-reactive protein in patients with ulcerative colitis. *J. Gastrointest. Liver Dis.* 2019;28:169–174. DOI: 10.15403/jgld-177.
33. Cani P.D. Human gut microbiome: hopes, threats and promises. *Gut.* 2018;67(9):1716–1725. DOI: 10.1136/gutjnl-2018-316723.
34. Martens E.C., Neumann M., Desai M.S. Interactions of commensal and pathogenic microorganisms with the intestinal mucosal barrier. *Nat. Rev. Microbiol.* 2018;16(8):457–470. DOI: 10.1038/s41579-018-0036-x.
35. Климович В.Б., Самойлович М.П. Иммуноглобулин А (IgA) и его рецепторы. *Медицинская иммунология.* 2006;8(4):483–500. DOI: 10.15789/1563-0625-2006-4-483-500.
36. Кононов А.В. Местный иммунитет и регенерация слизистых оболочек при хроническом воспалении: (Биопсийные исследования). Омск: Центр клинической патологии, 1993:318.
37. McClure R., Massari P. TLR-dependent human mucosal epithelial cell responses to microbial pathogens. *Front Immunol.* 2014;5:386. DOI: 10.3389/fimmu.2014.00386.
38. Price A.E., Shamardani K., Lugo K.A., Deguine J., Roberts A.W., Lee B.L. et al. A map of Toll-like receptor expression in the intestinal epithelium reveals distinct spatial, cell type-specific and temporal patterns. *Immunity.* 2018;49(3):560–575.e6. DOI: 10.1016/j.immuni.2018.07.016.
39. Dharmani P., Srivastava V., Kissoon-Singh V., Chadee K. Role of intestinal mucins in innate host defense mechanisms against pathogens. *J. Innate Immun.* 2009;1(2):123–135. DOI: 10.1159/000163037.
40. Wlodarska M., Thaiss C.A., Nowarski R., Henao-Mejia J., Zhang J.P., Brown E.M. et al. NLRP6 inflammasome orchestrates the colonic host-microbial interface by regulating goblet cell mucus secretion. *Cell.* 2014;156(5):1045–1059. DOI: 10.1016/j.cell.2014.01.026.
41. Birchenough G.M.H., Nystrom E.E.L., Johansson M.E.V., Hansson G.C. A sentinel goblet cell guards the colonic crypt by triggering Nlrp6-dependent Muc2 secretion. *Science.* 2016;352(6293):1535–1542. DOI: 10.1126/science.aaf7419.
42. Oviedo-Boyo J., Bravo-Patiño A., Baizabal-Aguirre V.M. Collaborative action of toll-like and nod-like receptors as modulators of the inflammatory response to pathogenic bacteria. *Mediators Inflamm.* 2014;2014:432785. DOI: 10.1155/2014/432785.
43. Moreira L.O., Zamboni D.S. NOD1 and NOD2 Signaling in infection and inflammation. *Front Immunol.* 2012;3:328. DOI: 10.3389/fimmu.2012.00328.
44. Allaire J.M., Crowley S.M., Law H.T., Chang S.Y., Ko H.J., Vallance B.A. The intestinal epithelium: central coordinator of mucosal immunity. *Trends Immunol.* 2018;39(9):677–696. DOI: 10.1016/j.it.2018.04.002.
45. Вялов С.С. Нарушение проницаемости слизистой оболочки как фактор патогенеза функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта: обоснование и возможности коррекции. *Consilium Medicum.* 2018;20(12):99–104. DOI: 10.26442/20751753.2018.12.180062.
46. Wada M., Tamura A., Takahashi N., Tsukita S. Loss of claudins 2 and 15 from mice causes defects in paracellular Na⁺ flow and nutrient transport in gut and leads to death from malnutrition. *Gastroenterology.* 2013;144(2):369–380. DOI: 10.1053/j.gastro.2012.10.035.
47. Krug S.M., Schulzke J.D., Fromm M. Tight junction, selective permeability, and related diseases. *Semin. Cell Dev. Biol.* 2014;36:166–176. DOI: 10.1016/j.semcdb.2014.09.002.
48. Hartsock A., Nelson W.J. Adherens and tight junctions: structure, function and connections to the actin cytoskeleton. *Bio-*

- chim. Biophys. Acta.* 2008;1778(3):660–669. DOI: 10.1016/j.bbamem.2007.07.012.
49. Schneeberger E.E., Lynch R.D. Structure, function, and regulation of cellular tight junctions. *Am. J. Physiol.* 1992;262(6Pt1):L647–L661. DOI: 10.1152/ajplung.1992.262.6.L647.
 50. Turksen K., Troy T.C. Barriers built on claudins. *J. Cell Sci.* 2004;117(Pt12):2435–2447. DOI: 10.1242/jcs.01235.
 51. Amasheh S., Fromm M., Günzel D. Claudins of intestine and nephron – a correlation of molecular tight junction structure and barrier function. *Acta Physiol. (Oxf.)*. 2011;201(1):133–140. DOI: 10.1111/j.1748-1716.2010.02148.x.
 52. Escaffit F., Boudreau F., Beaulieu J.-F. Differential expression of claudin-2 along the human intestine: Implication of GATA-4 in the maintenance of claudin-2 in differentiating cells. *J. Cell Physiol.* 2005;203(1):15–26. DOI: 10.1002/jcp.20189.
 53. Rosenthal R., Milatz S., Krug S.M., Oelrich B., Schulzke J.D., Amasheh S. et al. Claudin-2, a component of the tight junction, forms a paracellular water channel. *J. Cell Sci.* 2010;123(Pt11):1913–1921. DOI: 10.1242/jcs.060665.
 54. Angelow S., Ahlstrom R., Yu A.S. Biology of claudins. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2008;295(4):F867–876. DOI: 10.1152/ajprenal.90264.2008.
 55. Zeissig S., Bürgel N., Günzel D., Richter J., Mankertz J., Wahnschaffe U. et al. Changes in expression and distribution of claudin 2, 5 and 8 lead to discontinuous tight junctions and barrier dysfunction in inactive Crohn's disease. *Gut.* 2007;56(1):61–72. DOI: 10.1136/gut.2006.094375.
 56. Johnston D.G.W., Corr S.C. Toll-like receptor signalling and the control of intestinal barrier function. *Methods Mol. Biol.* 2016;1390:287–300. DOI: 10.1007/978-1-4939-3335-8_18.
 57. Poritz L.S., Harris L.R., Kelly A.A., Koltun W.A. Increase in the tight junction protein claudin-1 in intestinal inflammation. *Dig. Dis. Sci.* 2011;56(10):2802–2809. DOI: 10.1007/s10620-011-1688-9.
 58. Zwiers A., Fuss I.J., Leijen S., Mulder C.J., Kraal G., Bouma G. Increased expression of the tight junction molecule claudin-18 A1 in both experimental colitis and ulcerative colitis. *Inflamm. Bowel Dis.* 2008;14(12):1652–1659. DOI: 10.1002/ibd.20695.
 59. Lameris A.L., Huybers S., Kaukinen K., Mäkelä T.H., Bindels R.J., Hoenderop J.G. et al. Expression profiling of claudins in the human gastrointestinal tract in health and during inflammatory bowel disease. *Scand. J. Gastroenterol.* 2013;48(1):58–69. DOI: 10.3109/00365521.2012.741616.
 60. Приходченко Н.Г., Шуматова Т.А., Григорян Л.А., Гордеев А.В. Плотные межклеточные контакты и зонулин в формировании оральной толерантности и пищевой аллергии. *Тихоокеанский медицинский журнал.* 2019;4:5–9. DOI: 10.34215/1609-1175-2019-4-5-9.
 61. Fasano A. Zonulin regulation of tight junctions, and autoimmune diseases. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2012;1258(1):25–33. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2012.06538.x.
 62. Ajamian M., Steer D., Rosella G., Gibson P.R. Serum zonulin as a marker of intestinal mucosal barrier function: May not be what it seems. *PLoS One.* 2019;14(1):e0210728. DOI: 10.1371/journal.pone.0210728.
 63. Pollard T.D., Earnshaw W.C., Lippincott-Shwartz J., Jonson G.T. Cell biology. 3rd ed. 2017:908. URL: www.elsevier.ca.
 64. Rosales C., Demarex N., Lowell C.A., Uribe-Querol E. Neutrophils: Their role in innate and adaptive immunity. *J. Immunol. Res.* 2016;2016:1469780. DOI: 10.1155/2016/1469780.
 65. Титов Л.П. Моноциты, макрофаги, дендритные и миелиодные супрессорные клетки: генез, классификация, иммунобиологические свойства. *Известия Национальной академии наук Беларуси. Серия медицинских наук.* 2018;15(3):363–382. DOI: 10.29235/1814-6023-2018-15-3-363-382.
 66. Vignali D.A.A., Collison L.W., Workman C.J. How regulatory T cells work. *Nat. Rev. Immunol.* 2008;8(7):523–532. DOI: 10.1038/nri2343.
 67. Matteoli G., Gomez-Pinilla P.J., Nemethova A., Di Giovangi M., Cailotto C., van Bree S.H. et al. A distinct vagal anti-inflammatory pathway modulates intestinal muscularis resident macrophages independent of the spleen. *Gut.* 2014;63(6):938–948. DOI: 10.1136/gutjnl-2013-304676.
 68. Veiga-Fernandes H., Mucida D. Neuro-immune interactions at barrier surfaces. *Cell.* 2016;165(4):801–811. DOI: 10.1016/j.cell.2016.04.041.
 69. McCormick B.J.J., Murray-Kolb L.E., Lee G.O., Schulze K.J., Ross A.C., Bauck A. et al. Intestinal permeability and inflammation mediate the association between nutrient density of complementary foods and biochemical measures of micronutrient status in young children: Results from the MAL-ED study. *Am. J. Clin. Nutr.* 2019;110(4):1015–1025. DOI: 10.1093/ajcn/nqz151.
 70. Di Ruscio M., Vernia F., Ciccone A., Frieri G., Latella G. Surrogate fecal biomarkers in inflammatory bowel disease: rivals or complementary tools of fecal calprotectin? *Inflamm. Bowel Dis.* 2017;24(1):78–92. DOI: 10.1093/ibd/izx011.
 71. Karbach U., Ewe K., Bodenstern H. Alpha1antitrypsin, a reliable endogenous marker for intestinal protein loss and its application in patients with Crohn's disease. *Gut.* 1983;24(8):718–723. DOI: 10.1136/gut.24.8.718.
 72. DeBruyn M., Arijis I., Wollants W.J., Machiels K., VanSteen K., Van Assche G. et al. Neutrophil gelatinase B-associated lipocalin and matrix metalloproteinase-9 complex as a surrogate serum marker of mucosal healing in ulcerative colitis. *Inflamm. Bowel Dis.* 2014;20(7):1198–1210. DOI: 10.1097/MIB.0000000000000068.
 73. Ursell L., Haiser H.J., Van Treuren W., Garg N., Reddivari L., Vanamala J. et al. The intestinal metabolome: an intersection between microbiota and host. *Gastroenterology.* 2014;146(6):1470–1476. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.03.001.
 74. Almeida A., Mitchell A.L., Boland M., Forster S.C., Gloor G.B., Tarkowska A. et al. A new genomic blueprint of the human gut microbiota. *Nature.* 2019;568(7753):499–504. DOI: 10.1038/s41586-019-0965-1.
 75. Кучумова С.Ю., Полуэктова А.А., Шептулин А.А., Ивашкин В.Т. Физиологическое значение кишечной микрофлоры. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2011;21(5):17–27.
 76. Qin J., Li R., Raes J., Arumugam M., Burgdorf K.S., Manichanh C. et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature.* 2010;464(7285):59–65. DOI: 10.1038/nature08821.

77. Swidsinski A., Loening-Baucke V., Lochs H., Hale L.P. Spatial organization of bacterial flora in normal and inflamed intestine: a fluorescence in situ hybridization study in mice. *World J. Gastroenterol.* 2005;11(9):1131–1140. DOI: 10.3748/wjg.v11.i8.1131.
78. Jandhyala S.M., Talukdar R., Subramanyam C., Vuyyuru H., Sasikala M., Reddy D.N. Role of the normal gut microbiota. *World J. Gastroenterol.* 2015;21(29):8787–8803. DOI: 10.3748/wjg.v21.i29.8787.
79. Minot S., Grunberg S., Wu G.D., Lewis J.D., Bushman F.D. Hypervariable loci in the human gut virome. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2012;109(10):3962–3966. DOI: 10.1073/pnas.1119061109.
80. Tito R.Y., Chaffron S., Caenepeel C., Lima-Mendez G., Wang J., Vieira-Silva S. 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.
81. Rodríguez-Fandiño O., Hernández-Ruiz J., Schmulson M. From cytokines to toll-like receptors and beyond – current knowledge and future research needs in irritable bowel syndrome. *J. Neurogastroenterol. Motil.* 2010;16(4):363–373. DOI: 10.5056/jnm.2010.16.4.363.
82. Andoh A. Physiological role of gut microbiota for maintaining human health. *Digestion.* 2016;93(3):176–181. DOI: 10.1159/000444066.
83. Morrison D.J., Preston T. Formation of short chain fatty acids by the gut microbiota and their impact on human metabolism. *Gut Microbes.* 2016;7(3):189–200. DOI: 10.1080/19490976.2015.1134082.
84. Kim S., Kim J.H., Park B.O., Kwak Y.S. Perspectives on the therapeutic potential of short-chain fatty acid receptors. *BMB Rep.* 2014;47(3):173–178. DOI: 10.5483/bmbrep.2014.47.3.272.
85. De Souza H.S., Fiocchi C. Immunopathogenesis of IBD: Current state of the art. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2016;13(1):13–27. DOI: 10.1038/nrgastro.2015.186.
86. Khalili H., Chan S.S.M., Lochhead P., Ananthakrishnan A.N., Hart A.R., Chan A.T. The role of diet in the aetiopathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2018;15(9):525–535. DOI: 10.1038/s41575-018-0022-9.
87. Gentile C.L., Weir T.L. The gut microbiota at the intersection of diet and human health. *Science.* 2018;362(6416):776–780. DOI: 10.1126/science.aau5812.
88. Бикбавова 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.

Информация об авторах

Ливзан Мария Анатольевна – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой факультетской терапии и гастроэнтерологии, ректор ОмГМУ, г. Омск, Россия, mlivzan@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6581-7017>

Бикбавова Галия Равильевна – канд. мед. наук, доцент, кафедра госпитальной терапии, эндокринологии, ОмГМУ, г. Омск, galiya1976@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9252-9152>

Романюк Алиса Евгеньевна – студентка, лечебный факультет, ОмГМУ, г. Омск, romalisa00@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6308-4377>

(✉) Ливзан Мария Анатольевна, mlivzan@yandex.ru

Поступила в редакцию 22.03.2021;
одобрена после рецензирования 13.04.2021;
принята к публикации 25.05.2021