

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-220-12-148-163>

Современные представления об этиологии и патогенезе воспалительных заболеваний кишечника (Часть 1): роль иммунной системы, генетических и эпигенетических факторов

Хавкин А. И.^{1,2}, Николайчук К. М.³, Шрайнер Е. В.^{3,4}, Шаймарданова Д. Р.³, Веремченко А. С.³, Левченко И. Д.³, Платонова П. Я.³, Новикова М. Ф.³, Дудурич В. В.^{5,6}

¹ Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области, Москва, Российская Федерация, (ул. Большая Серпуховская, 62, Москва, 115093, Россия)

² Белгородский государственный исследовательский университет Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, (Белгород, Россия)

³ Новосибирский государственный университет, (ул. Пирогова 1, Новосибирск, 630090, Россия)

⁴ Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, (ул. Академика Лаврентьева, 8, Новосибирск, 630090, Россия)

⁵ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский университет ИТМО» (Кронверский пр. д. 49 лит. А, Санкт-Петербург, Россия)

⁶ «Сербалаб» генетическая лаборатория, (Большой проспект ВО, д. 90 кор.2 лит «З», Санкт-Петербург, Россия)

Для цитирования: Хавкин А. И., Николайчук К. М., Шрайнер Е. В., Шаймарданова Д. Р., Веремченко А. С., Левченко И. Д., Платонова П. Я., Новикова М. Ф., Дудурич В. В. Современные представления об этиологии и патогенезе воспалительных заболеваний кишечника (Часть 1): роль иммунной системы, генетических и эпигенетических факторов. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2023;220(12): 148–163. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-220-12-148-163

✉ Для переписки:

Хавкин

Анатолий Ильич

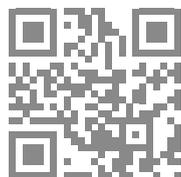
khavkin@nikid.ru

Хавкин Анатолий Ильич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии и диетологии им. А. В. Мазурина; профессор кафедры педиатрии с курсом детских хирургических болезней Медицинского института
Николайчук Кирилл Михайлович, студент Института медицины и психологии В. Зельмана
Шрайнер Евгения Владимировна, к.м.н., врач гастроэнтеролог, педиатр, научный сотрудник; доцент кафедры акушерства и гинекологии медицинского факультета
Шаймарданова Диана Рамильевна, студент Института медицины и психологии В. Зельмана
Веремченко Анастасия Сергеевна, студент Института медицины и психологии В. Зельмана
Левченко Ирина Дмитриевна, студент Института медицины и психологии В. Зельмана
Платонова Полина Яновна, студент Института медицины и психологии В. Зельмана
Новикова Мария Федоровна, студент Института медицины и психологии В. Зельмана
Дудурич Василиса Валерьевна, биолог-генетик, научный руководитель проекта «Цифровой сервис для превентивной медицины»; Руководитель отдела метагеномных исследований

Резюме

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) в последние годы в клинической практике и становятся предметом многочисленных научных исследований. Настоящий обзор подробно рассматривает ключевые аспекты патогенеза ВЗК, включая роль иммунной системы, стромальных компонентов и генетических факторов. Особое внимание уделяется взаимодействию этих факторов и их влиянию на развитие и течение заболевания. Данный обзор стремится предоставить комплексное понимание механизмов развития ВЗК и выявить потенциальные направления для диагностики, терапии и профилактики. Основное содержание статьи охватывает последние научные данные и клинические наблюдения в области гастроэнтерологии, делая акцент на интеграции различных дисциплин в понимании и лечении ВЗК.

EDN: QPFNMA



Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, болезнь Крона, язвенный колит, патогенезе, иммунная система, стромальное окружение, генетические факторы, обуславливающие ВЗК

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.



Current understanding of the aetiology and pathogenesis of inflammatory bowel diseases (Part 1): the role of the immune system, genetic and epigenetic factors

A. I. Khavkin^{1,3}, K. M. Nikolaychuk², E. V. Shrayner^{2,4}, D. R. Shaimardanova², A. S. Veremenko², I. D. Levchenko², P. Ya. Platonova², M. F. Novikova², V. V. Dudurich^{5,6}

¹ Research Clinical Institute of Childhood, Ministry of Health of the Moscow Region, (62, Bolshaya Serpukhovskaya, str., Moscow, 115093, Russia)

² Novosibirsk State University, (1, Pirogova st., Novosibirsk, 630090, Russia)

³ Belgorod State Research University, (Belgorod, Russia)

⁴ Institute of chemical, Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine of the SB RAS (8, Lavrentiev Avenue, Novosibirsk, 630090, Russia)

⁵ ITMO National Research University, (49 lit.A, Kronversky ave., Saint Petersburg, Russia)

⁶ "Ceralab" laboratory, (Bolshoy Prospekt VO, 90 cor.2 lit. "Z", St. Petersburg, Russia)

For citation: Khavkin A. I., Nikolaychuk K. M., Shrayner E. V., Shaimardanova D. R., Veremenko A. S., Levchenko I. D., Platonova P. Ya., Novikova M. F., Dudurich V. V. Current understanding of the aetiology and pathogenesis of inflammatory bowel diseases (Part 1): the role of the immune system, genetic and epigenetic factors. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;220(12): 148–163. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-220-12-148-163

✉ **Corresponding author:**

Anatoly I. Khavkin
khavkin@nikid.ru

Anatoly I. Khavkin, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the department of gastroenterology and dietology named after A. V. Mazurin; Professor, Department of Pediatrics with a Course in Pediatric Surgical Diseases; ORCID: 0000-0001-7308-7280
Kirill M. Nikolaychuk, student at the V. Zelman Institute of Medicine and Psychology; ORCID: 0000-0001-8364-6066
Evgenia V. Shrayner, M.D., PhD, gastroenterologist, pediatrician, docent of the Department of Obstetrics and Gynecology V. Zelman Institute for Medicine and Psychology; researcher; ORCID: 0000-0003-3606-4068
Diana R. Shaimardanova, student at the V. Zelman Institute of Medicine and Psychology; ORCID: 0009-0009-7816-5562
Anastasia S. Veremenko, student at the V. Zelman Institute of Medicine and Psychology; ORCID: 0009-0002-9228-2350
Irina D. Levchenko, student at the V. Zelman Institute of Medicine and Psychology; ORCID: 0009-0002-7317-6077
Polina Ya. Platonova, student at the V. Zelman Institute of Medicine and Psychology; ORCID: 0009-0004-1880-9585
Maria F. Novikova, student at the V. Zelman Institute of Medicine and Psychology; ORCID: 0009-0008-7479-8277
Vasilisa V. Dudurich, biologist-geneticist, scientific director of the project "Digital service for preventive medicine"; Head of the metagenomic research department; ORCID: 0000-0002-6271-5218

Summary

Inflammatory bowel diseases (IBD) have become the subject of numerous scientific studies in clinical practice in recent years. The review examines in detail key aspects of IBD pathogenesis, including the role of the immune system, stromal components and genetic factors. Particular attention has been paid to the interaction of these factors and influence on the development and course of the disease. The review's aim is to provide a comprehensive understanding of the mechanisms of IBD development and identify potential avenues for diagnosis, therapy and prevention. The main content of the article covers the latest scientific data and clinical observations in the field of gastroenterology, emphasizing the integration of various disciplines in the understanding and treatment of IBD.

Keywords: inflammatory bowel disease, Crohn's disease, ulcerative colitis, pathogenesis, immune system, stromal environment, genetic factors responsible for IBS

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) представляют собой группу хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта, характеризующихся рецидивирующим течением и протекающих с различной степенью воспалительной активности. При этом патогенез ВЗК до сих пор остается предметом интенсивных научных исследований. Разнообразие факторов, влияющих на развитие и течение ВЗК, делает необходимым комплексный подход к изучению данной

проблемы с точки зрения различных звеньев патогенеза.

Иммунологические механизмы, лежащие в основе ВЗК, стали предметом внимания исследователей в связи с ролью иммунной системы в развитии хронического воспаления в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ). Стромальные компоненты брыжеечных лимфатических узлов и кишечного барьера представляют собой другую важную область исследований, так как их функции и взаимодействие могут влиять на ло-

кальный иммунный ответ и целостность эпителиального барьера. С другой стороны, роль микробиоты в патогенезе ВЗК становится все более очевидной, учитывая его взаимодействие с иммунной системой, влияние на кишечный барьер и потенциальное участие в индукции или подавлении воспалительных процессов. Генетические факторы также занимают центральное место в понимании предрасположенности к ВЗК и могут служить основой для ранней диагностики и предиктивной медицины.

Данный обзор посвящен комплексному анализу вышеупомянутых аспектов патогенеза ВЗК с точки зрения современных научных данных. В рамках этого исследования будут рассмотрены наиболее актуальные данные о роли иммунной системы, стромальных компонентов и генетики в развитии и течении ВЗК, что может служить основой для разработки новых стратегий диагностики, лечения и профилактики данной патологии.

Роль иммунной системы в патогенезе ВЗК

Основной причиной развития ВЗК является хронический интенсивный иммунный ответ в ЖКТ. У людей, не страдающих ВЗК, между защитной и патологической реакцией иммунной системы обычно существует стабильное равновесие, которое у пациентов с ВЗК нарушено. Иммунные клетки (Т-хелперы 1 и Т-хелперы 17 при болезни Крона (БК) и Т-хелперы

2 при язвенном колите (ЯК)), цитокины (фактор некроза опухоли альфа, трансформирующий фактор роста, интерлейкины IL-12, IL-17 и IL-23), хемокины, реактивные формы кислорода (ROS), нейропептиды, а также неиммунные клетки (миелоидные, эпителиальные, мезенхимальные) играют роль в опосредовании воспалительной реакции [3].

Роль дендритных клеток в патогенезе ВЗК

Дендритные клетки (ДК) в собственной пластинке играют ключевую роль в поддержании гомеостаза в кишечнике. Они участвуют в транспортировке пищевых и микробных антигенов в мезентериальные лимфатические узлы (МЛУ), что позволяет поддерживать толерантность к компонентам продуктов и комменсальным кишечным бактериям, за счет направления дифференцировки Т-клеток Т-reg клеток (это регуляторные клетки, которые тормозят иммунный ответ) [1, 2].

У пациентов с ВЗК (ЯК и БК) в МЛУ (брыжеечные/мезентериальные лимфатические узлы) были идентифицированы как миелоидные, так и плазматоцитодные типы ДК [3]. Существуют доказательства того, что ДК участвуют в патофизиологии заболевания, индуцируя Th1 и Th17 опосредованные иммунные ответы (роль данных клеток более подробно будет описана ниже) [3].

Так в модели ВЗК индуцированной тринитробензолной кислотой (TNBS) у крыс было установлено, что миелоидные ДК продуцируют ИЛ-12, который в свою очередь обеспечивает поляризацию и активацию Th1-хелперов [3]. Стоит отметить, что ДК в данной модели продуцировали ИЛ-23, который активировал Th17-хелперы, а они в свою очередь экспрессировали ряд провоспалительных цитокинов, тем самым усугубляя течение ВЗК [3]. В аналогичной модели ВЗК у мышей был исследован еще один тип миелоидных ДК с фенотипом CD172a⁺ CD103⁻. Данный тип миелоидных ДК обеспечивал миграцию нейтрофилов, активировал фагоцитоз и способствовал активации Th17-хелперов, что опять приводило к ухудшению клинической картины ВЗК [3, 4]. Численность ДК, продуцирующих специфический глюкозаминоглюкан (фенотип CD172a+6-sulfo LacNAc), при БК повышена в мезентериальных лимфатических узлах, однако функция данных клеток у человека остается до конца неизвестной [5]. Отдельно стоит отметить, что у пациентов миелоидные ДК с фенотипом

CD103⁺ напротив являются толерантными, и их численность в МЛУ при ЯК снижается, что позволяет сместить регуляторный баланс в сторону воспаления [6].

Уже в модели ВЗК индуцированной декстрансульфатом натрия (DSS) у мышей было показано что миелоидные ДК с фенотипом CD103⁻ гиперэкспрессируют цитокин – остеоопонтин. Последний обеспечивает гиперактивацию Th1 и Th17-хелперов, что в конечном счете снова приводит к прогрессированию ВЗК [7]. В этой же модели ВЗК у мышей установлено, что избыточная экспрессия TGF-бета-1 в недифференцированных ДК мышей повышает численность Т-reg в МЛУ, ответственных за противовоспалительный эффект, тем самым задерживая прогрессирование заболевания [8, 9]. В случае дифференцированных миелоидных ДК, наблюдается обратная картина – избыточная продукция TGF-бета-1 приводит к усиленной экспрессии интегрина α4β7, который в свою очередь обеспечивает миграцию Т-эффекторов из МЛУ в слизистую оболочку толстой кишки. Последнее обеспечивает индукцию ЯК [8, 9]. Уже в следующем исследовании, проведенном на модели DSS-ВЗК, было установлено, что мыши миелоидные ДК которых отличались дефицитом дефицитом PDGFR-α (рецептор плацентарного фактора роста типа А) были более подвержены возникновению колита. Вероятно, это связано с тем, что PDGFR-α участвует в привлечении противовоспалительных макрофагов, формировании кишечного барьера и микробиоты с протекторными свойствами [10]. Еще одно исследование на данной модели у мышей показывает, что дефицит Socs3 (супрессор сигнализации цитокинов 3) в миелоидных ДК приводит к отягощению течения ВЗК, за счет избыточной инфильтрации моноцитами и нейтрофилами слизистой толстой кишки [11].

У пациентов с ВЗК численность толерантных плазматоцитодных ДК в МЛУ возрастает при ВЗК,

однако данные ДК, по-видимому, не влияют на прогрессирование заболевания [3, 12].

Эти результаты демонстрируют, что численность провоспалительных ДК в МЛУ увеличивается у злах при воспалении толстого кишечника. Эти типы ДК участвуют в стимуляции ответов Th1 и Th17, которые являются важными провоспалительными типами Т-хелперов, участвующих в патогенезе ВЗК [3]. Кроме того, численность некоторых

толерогенных подмножеств ДК, связанных с дифференциацией T-reg и индукцией толерантности, уменьшена, что может дополнительно способствовать воспалению [3, 6]. В целом, эти исследования предоставляют первоначальные доказательства того, что ДК мезентеральных лимфатических узлов могут формировать баланс между провоспалительными и противовоспалительными ответами, который смещается в сторону воспаления при ВЗК.

Роль макрофагов, мононуклеарных фагоцитов и базофилов в патогенезе ВЗК

Макрофаги, локализованные в слизистой оболочке толстой кишки, играют важную роль в патогенезе воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК). Они служат регуляторами иммунного ответа за счет того, что продуцируют про- и противовоспалительные цитокины, которые в свою очередь модулируют активность адаптивного звена иммунитета [2]. Так макрофаги с фенотипом CD64+ в исследовании *in vitro* на мышах способствуют поляризации Th1-хелперов, что как отмечалось выше является одним из звеньев патогенеза ВЗК [3]. В другом исследовании на мышах в модели ВЗК индуцированного DSS, было показано, что в МЛУ на остром этапе колита у мышей численность макрофагов с фенотипом CD11b⁺CD169⁺ возрастает [13]. Данные макрофаги с большой вероятностью являются звеном патогенеза в ВЗК за счет продукции ИЛ-23. Так ИЛ-23 стимулирует активность Th17-хелперов, которые в ответ на это продуцируют ряд провоспалительных цитокинов в результате чего баланс смещается в сторону воспаления, что лежит в основе развития ВЗК [14]. Более того ИЛ-23, блокирует пролиферацию Т-клеток в T-reg, что вносит дополнительный вклад в смещение баланса в сторону воспаления [14, 15].

Современные исследования показывают, что при ВЗК у человека в МЛУ повышается численность ДК-подобных мононуклеарных фагоцитов с фенотипом HLA-DR⁺ SIRPα⁺. Данные клетки опосредуют приобретение Т-клетками фенотипов Th1- и Th17-хелперов в МЛУ [16]. В исследовании *in vitro* на пациентах с ВЗК выявлено увеличение числа базофилов в МЛУ [3, 17], что сопровождалось повышением иммунных реакций, опосредованных Th1 и Th17 хелперами [17].

В модели ВЗК индуцированного введением DSS мышам отводится значимая роль сигнальному пути mTOR. Путь mTOR (маммалианная цель рапамицина) – это центральный регулятор роста клеток и метаболизма, который играет ключевую роль в иммунной регуляции и воспалении. Так путь mTOR за счет регуляции экспрессии цитокина ИЛ-20RA контролирует миграцию мононуклеарных клеток через эндотелий кишечника у пациентов с ВЗК [3]. Данное свойство делает путь mTOR потенциальной терапевтической мишенью.

Данные исследования подтверждают, роль иммунных клеток врожденного иммунитета в МЛУ в патогенезе ВЗК.

Роль Т-лимфоцитов в патогенезе ВЗК

В МЛУ у пациентов, страдающих ВЗК, отмечается повышенное количество активно делящихся лимфоцитов по сравнению с здоровыми индивидами [3]. Интересно, что характер Т-лимфоцитов в МЛУ у пациентов с БК и ЯК имеет различия. В частности, у пациентов с БК в МЛУ доминируют Th17-клетки с противовоспалительными/цитотоксическими свойствами (данные клетки продуцируют ИЛ-22, ИЛ-23, гранзим-В, о их роли в патогенезе будет сказано ниже). В то время как у пациентов с ЯК Th17-клетки проявляют более толерантные свойства за счет экспрессии CTLA-4, ИЛ-10 и FOXP-3. CTLA-4 (гликопротеин цитотоксических Т-лимфоцитов 4) связывается с CD80/86 локализованных на антигенпрезентирующих клетках и тем самым нарушает связывание с этими ко-стимулирующими молекулами CD-28 Т-лимфоцитов. Без данного ко-стимулирующего сигнала Т-лимфоциты инактивируются. FOXP-3 является транскрипционным фактором регулирующим развитие и функционирование T-reg. ИЛ-10 является противовоспалительным цитокином, он снижает активацию Th1-хелперов, антигенов МНС

2-го класса (комплекс гистосовместимости 2-го класса) и ко-стимулирующих молекула на макрофагах, блокирует путь NF-κB, уменьшает продукцию провоспалительных цитокинов (ИЛ-1β, ИЛ-12, INFγ и TNFα) миелоидными клетками в ответ на стимуляцию липополисахаридами Toll-подобных рецепторов [18–24]. Таким образом FOXP-3, CTLA-4 и ИЛ-10 оказывают тормозящее действие на развитие воспалительного процесса.

Однако, независимо от вышеперечисленных фенотипов, ИЛ-12 может стимулировать поляризацию Th17-клеток в более иммуно агрессивные Th1-клетки, экспрессирующие интерферон-γ [25]. Такие Т-клетки напротив стимулируют воспалительный процесс и вносят свой вклад в патогенез ВЗК.

Эксперименты на животных моделях с ВЗК подтвердили важность Th1 и Th17-хелперов в МЛУ [26–29]. Различные терапевтические методы, включая ингибиторы mTOR, терапевтическую вакцину на основе пептида, направленного на р-40 субъединицу IL-12/IL-23, ингибиторы AMPK киназы, витамин D3, обратные агонисты рецептора RORγt показали свою эффективность, уменьшая количество Th1

и Th17-клеток в МЛУ, что в свою очередь снижает концентрацию провоспалительного цитокина ИЛ-17 в слизистой оболочке толстого кишечника и улучшает клиническую картину заболевания [26–29]. Такие данные являются доказательством высокой значимости Th1 и Th17-хелперов в патогенезе ВЗК.

Кроме Th1 и Th17-клеток, другие подтипы Т-лимфоцитов, такие как фолликулярные Т-хелперы (Tfh) могут играть определенную роль в развитии ВЗК. Tfh-клетки могут действовать как воспалительные, так и регуляторные клетки. Увеличение их числа было замечено в герминативных центрах МЛУ у мышей с колитом [30, 31]. Современные исследования на животных показывают, что нарушение дифференцировки Tfh путем создания дефектов в регуляции IRF-8 (интерферон-регулирующий фактор-8) и CTLA-4 приводит к обострению ВЗК [30–33].

Трафик лимфоцитов между кровотоком, кишечником и лимфатической системой играет важную роль в развитии воспалительного процесса при ВЗК. В МЛУ у пациентов и в животных моделях ВЗК было обнаружено увеличение числа Т-клеток,

экспрессирующих молекулы адгезии (L-селектин, V-бета 8 интегрин, α4β7 и VCAM-1) [3]. Такие Т-клетки могут вызывать колит при пересадке здоровым мышам [3]. Дополнительные исследования в животных моделях и пациентах показали, что Th1-клетки, экспрессирующие CXCR3 (рецептор хемокина CXCL10), могут мигрировать в воспаленные участки кишечника [3]. Следовательно, данные исследования подтверждают тот факт, что миграция клеток с провоспалительными свойствами способствует запуску патогенетических звеньев ВЗК. Данный вывод можно подтвердить еще одним исследованием, проведенным на мышинной модели ВЗК и показавшим, что нарушение миграции противовоспалительных Т-reg обуславливает развитие воспалительной реакции [34]. Таким образом, динамика миграции эффекторных Т-лимфоцитов (повышенная миграция) и Т-reg (сниженная миграция) из МЛУ в воспаленные участки кишечника является крайне важным фактором в развитии и прогрессировании ВЗК. Глубокое понимание этого процесса может стать основой для разработки новых методов диагностики и терапии данного заболевания.

Роль В-лимфоцитов в патогенезе ВЗК

В МЛУ пациентов с ЯК наблюдается повышенное содержание активированных В-лимфоцитов по сравнению с периферической кровью или МЛУ здоровых людей [35]. Также существуют данные, свидетельствующие о миграции В-лимфоцитов между воспаленным толстым кишечником и дренирующими МЛУ у пациентов с ЯК [36].

Исследования на животных показали, что гуморальные аутоиммунные реакции в МЛУ могут играть ключевую роль в инициации и прогрессировании ЯК. Так у мышей с колитом индуцированным нокаутом Т-клеточного рецептора-а (TCR-а), в МЛУ присутствуют аутореактивные В-лимфоциты, производящие антитела против цитоплазмы нейтрофилов и тропомиозина (белок, участвующий в регуляции сокращения мышечных волокон путем взаимодействия с актином) [37]. Тропомиозин экспрессируется на эпителии толстого кишечника, и антитела против тропомиозина могут повреждать эпителиальные клетки

толстого кишечника за счет формирования иммунных комплексов [3]. Однако в этой же модели ВЗК было показано, что существуют В-клетки (фенотип CD1d+IgM-продуцирующие), которые экспрессируют противовоспалительный цитокин ИЛ-10 [3]. В свою очередь ИЛ-10 снижает активацию Th1-хелперов, антигенов МНС 2-го класса (комплекс гистосовместимости 2-го класса) и ко-стимулирующих молекула на макрофагах, блокирует путь NF-κB, уменьшает продукцию провоспалительных цитокинов (IL -1β, IL -12, INFγ и TNFα) миелиодными клетками в ответ на стимуляцию липополисахаридами Toll-подобных рецепторов [18–24]. Все это обуславливает замедление патогенетических звеньев ВЗК.

Таким образом определенные подтипы В-лимфоцитов МЛУ ответственные за развитие ВЗК, а другие могут быть важны для поддержания иммунной толерантности. Данный вопрос требует дальнейшего изучения.

Роль Пейеровых бляшек

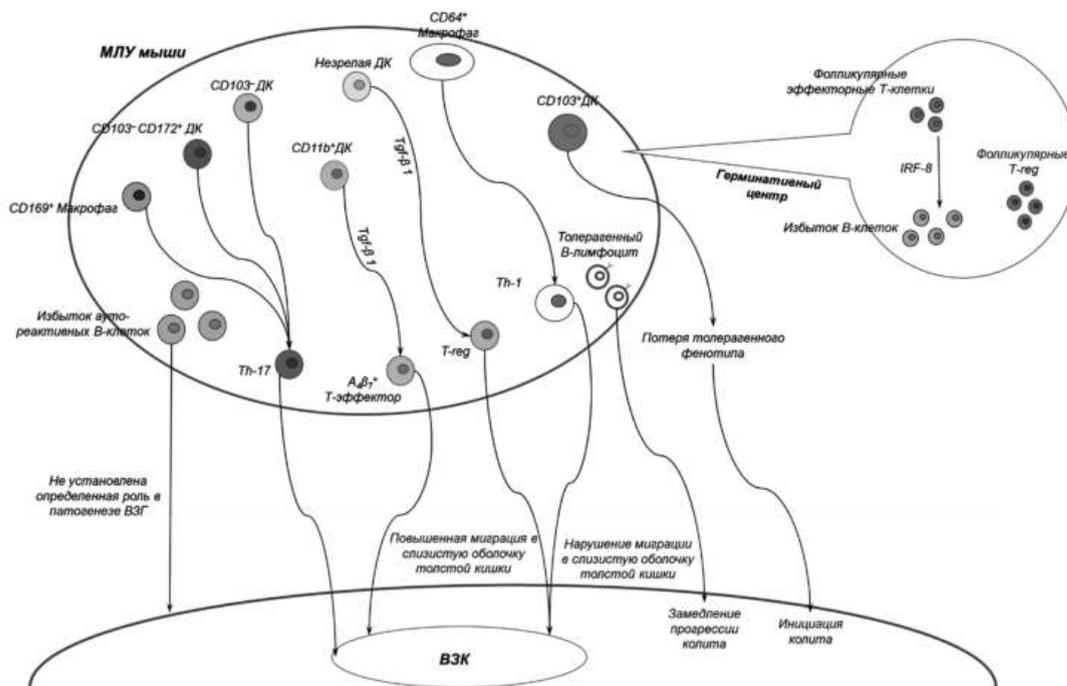
Предполагается, что Пейеровы бляшки (ПБ) играют важную роль в патогенезе ВЗК. В ПБ присутствуют различные клетки врожденного и адаптивного иммунитета:

- В-лимфоциты, Т-лимфоциты и плазматические клетки;
- CD4⁺ TCR-β⁺ Т-лимфоциты – экспрессируют на своей поверхности CD4 и Т-клеточный рецептор (TCR) с бета-цепью. Эти клетки играют важную роль в адаптивном иммунном ответе, помогая регулировать активацию других иммунных клеток и участвуя в распознавании антигенов.

- γδ Т-лимфоциты – уникальный класс Т-лимфоцитов, которые распознают антигены без использования основного комплекса гистосовместимости. Они играют важную роль в иммунной защите, особенно на ранних стадиях инфекции, и участвуют в иммунорегуляции и процессе репарации тканей) [3].

Было показано, в исследованиях на пациентах с БК, что ПБ играют важную роль в инициации воспаления в слизистой оболочке толстой кишки. Аналогичные данные были получены и в исследованиях на модели ВЗК у мышей. Это связано

Рисунок 1.
Figure 1.



В мезентериальных лимфатических узлах (МЛУ) грызунов с ВЗК наблюдаются как адаптивные, так и врожденные иммунные ответы. Зрелые миелоидные дендритные клетки (ДК) инициируют воспалительные ответы Th1 и Th17, которые приводят к началу заболевания, а также к миграции эффекторных Т-клеток. В то время как незрелые миелоидные ДК способствуют толерантному эффекту за счет стимуляции регуляторных Т-клеток (Т-reg). Избыточная миграция эффекторных Т-клеток в сочетании с нарушенной миграцией Т-reg к слизистой оболочке толстого кишечника связана с усиленными воспалительными реакциями, способными индуцировать язвенный колит (ЯК). Толерогенные ДК МЛУ с маркером CD103+ переходят к проинфламаторному фенотипу, что приводит к инициации ЯК, в то время как ДК МЛУ с маркером CD103- в основном индуцируют поляризацию лимфоцитов Th17. Повышенные подмножества макрофагов стимулируют дифференциацию Th1 и Th17 в МЛУ. Как Th1, так и Th17 клетки ответственны за начало заболевания. Активация эффекторных фолликулярных Т-хелперов в сочетании с подавлением фолликулярных Т-reg приводит к обострению заболевания. Повышенное количество аутореактивных В-лимфоцитов может привести к аутоиммунному состоянию у мышей с колитом, но без ясной функции в патофизиологии заболевания, в то время как толерогенные В-клетки могут замедлить прогрессирование заболевания.

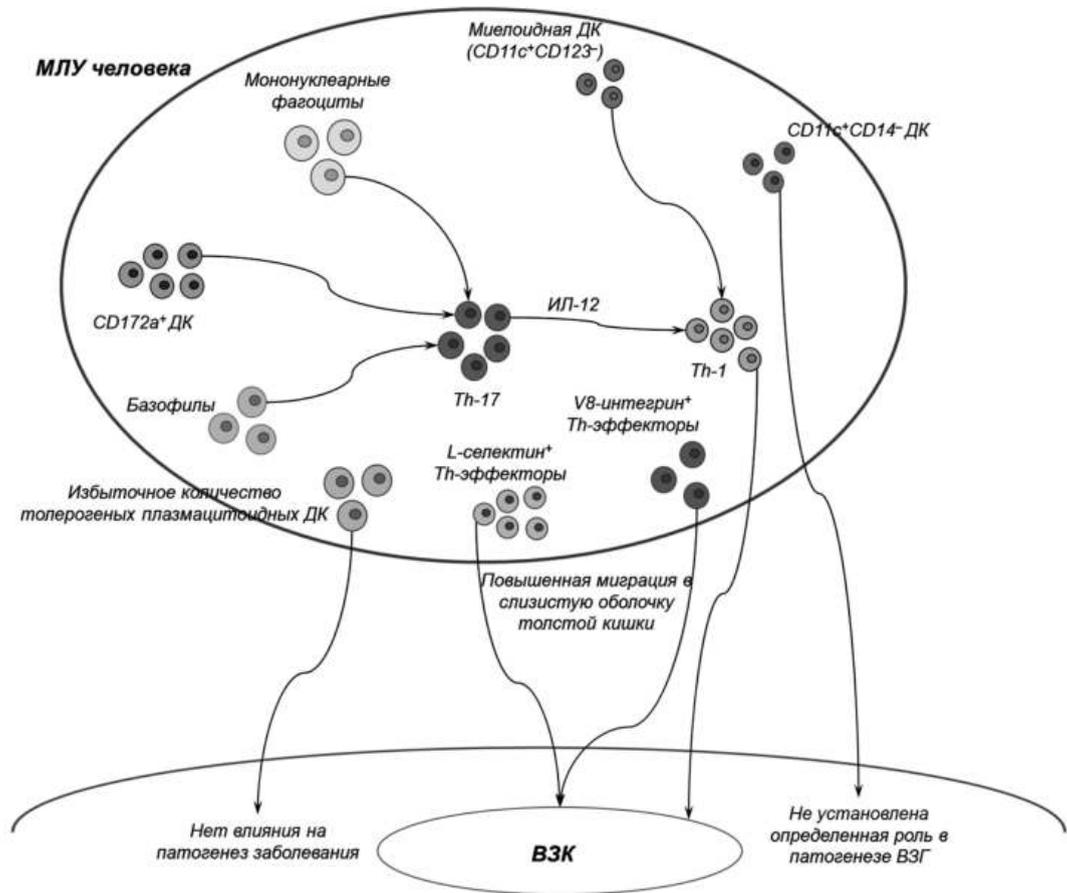
Both adaptive and innate immune responses are observed in the mesenteric lymph nodes (MLN) of rodents with HCC. Mature myeloid dendritic cells (DCs) initiate Th1 and Th17 inflammatory responses that lead to disease initiation as well as the migration of effector T cells. While immature myeloid DCs contribute to the tolerogenic effect through stimulation of regulatory T cells (T-reg). Excessive migration of effector T cells in combination with impaired T-reg migration to the colonic mucosa is associated with enhanced inflammatory responses that can induce ulcerative colitis (UC). Tolerogenic MLN DCs with CD103+ marker switch to a proinflammatory phenotype, leading to the initiation of UC, whereas MLN DCs with CD103- marker mainly induce polarisation of Th17 lymphocytes. Increased macrophage subsets stimulate Th1 and Th17 differentiation in MLN. Both Th1 and Th17 cells are responsible for disease initiation. Activation of effector follicular T-helper cells in combination with suppression of follicular T-reg leads to disease exacerbation. Increased numbers of autoreactive B-lymphocytes can lead to an autoimmune state in mice with colitis, but without a clear function in the pathophysiology of the disease, whereas tolerogenic B cells can slow disease progression.

с тем, что бактерии, особенно присоединяющиеся-инвазивные E.coli (AIEC), колонизирующие подэпителиальный слой (разграничивает эпителий и лимфоидную ткань) ПБ, взаимодействуют с резидентными ДК, что приводит к приобретению ими воспалительного профиля с повышенной экспрессией TLR-4 (толл-подобный рецептор 4, активирует врожденный иммунитет, благодаря чему способствует воспалительному процессу) и TNF-α (фактор некроза опухоли альфа, активирует адаптивное звено иммунитета, путем активации Т-лимфоцитов и стимуляции иммунных клеток на продукцию провоспалительных цитокинов) [38, 39, 40]. В такие условия формируются необходимые звенья для смещения баланса в сторону

воспалительной реакции и, следовательно, активации патогенетических звеньев ВЗК.

Стоит отметить, что исследования отмечают изменение в профиле Т- и В-лимфоцитов в ПБ у пациентов и животных с ВЗК. Так было показано, что для пациентов с активной формой БК характерна гиперполяризация Th1-хелперов, опосредующих активацию клеточного звена иммунной системы [3]. В модели ВЗК вызванной нокаутом гена Galphai2 у мышей было обнаружено увеличенное количество апоптотических Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов, продуцирующих Ig, что также способствовало активации иммунного ответа, опосредованного Th1-хелперами [3]. Как не раз отмечалось выше активация клеточного звена

Рисунок 2.
Figure 2.



В ответе на воспалительные процессы в мезентеральных лимфатических узлах (МЛУ) у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК), мы наблюдаем активацию как адаптивного, так и врожденного иммунного ответа. Миелоидные дендритные клетки (ДК) активно стимулируют Th1 и Th17 ответы, которые связаны с началом развития ВЗК. В то время как плазмацитарные дендритные клетки (pDCs) проявляют толерогенный фенотип, их способность влиять на активность и прогрессирование заболевания ограничена. Базофилы и мононуклеарные фагоциты также способствуют активации Th17 ответов. Переход Th17 к Th1 может рассматриваться как потенциальный патогенетический механизм, который сопровождается усиленным трафиком эффекторных Т-клеток к слизистой оболочке толстого кишечника через лимфатические сосуды. Снижение количества толерогенных CD103⁺ ДК в МЛУ может дополнительно способствовать патогенезу заболевания. Следует отметить, что lamina propria (собственная пластинка) играет ключевую роль в данном контексте, и ее взаимодействие с различными клеточными популяциями может иметь принципиальное значение для понимания механизмов развития ВЗК.

In response to inflammatory processes in mesenteric lymph nodes (MLN) in patients with inflammatory bowel disease (IBD), we observe activation of both adaptive and innate immune response. Myeloid dendritic cells (DCs) actively stimulate Th1 and Th17 responses, which are associated with the onset of GI development. While plasmacytic dendritic cells (pDCs) exhibit a tolerogenic phenotype, their ability to influence disease activity and progression is limited. Ba-zophils and mononuclear phagocytes also contribute to the activation of Th17 responses. The transition of Th17 to Th1 may be considered as a potential pathogenetic mechanism that is accompanied by increased trafficking of effector T cells to the colonic mucosa via lymphatic vessels. A decrease in the number of tolerogenic CD103⁺ DCs in MLN may additionally contribute to the pathogenesis of the disease. It should be noted that the lamina propria (intrinsic lamina) plays a key role in this context, and its interaction with different cell populations may be of fundamental importance for understanding the mechanisms of the development of CDI.

иммунитета способствует развитию воспалительного процесса и, следовательно, является одним из звеньев патогенеза ВЗК.

Исследования, посвященные роли В-лимфоцитов в Пейеровых бляшках (ПБ), на текущий момент не являются исчерпывающими. Однако выявлены как противовоспалительные, так и воспалительные характеристики этих клеток. В частности, у пациентов с ПИК в ПБ и в изолированных лимфоидных фолликулах было выявлено повышенное число В-лимфоцитов памяти. Эти клетки проявляют воспалительные свойства, что подтверждается усиленной экспрессией TNF-α [41]. В контрасте

с этим, у мышей с DSS-индуцированным колитом в ПБ было замечено преобладание регуляторных В-лимфоцитов (фенотипический маркер CD11b⁺), что способствовало замедлению прогрессирования заболевания благодаря иммуносупрессивному действию, связанному с экспрессией гипоксия-индуцируемого фактора-α (HIF-1α) [42].

Помимо ПБ, существуют данные о влиянии других лимфоидных структур на развитие ВЗК. Например, лимфоидные агрегаты в прямой кишке у мышей с DSS-индуцированным колитом, ассоциировались с прогрессированием заболевания [3]. Также у мышей с колитом была замечена активация

В-лимфоцитов в лимфоидных участках слепой кишки на ранних этапах развития ВЗК [43]. Эти участки проявляли гиперактивность опосредованного Th2-хелперами (активируют гуморальный адаптивный иммунный ответ, т.е. стимулируют деятельность В-лимфоцитов) иммунного ответа, связанного в контексте ВЗК с прогрессией воспалительного процесса в слизистой оболочке толстой

кишки [3]. Вопрос о влиянии активации этих лимфоидных структур на развитие ВЗК все еще открыт и требует дополнительных исследований на людях. Тем не менее, эти данные предоставляют основу для разработки новых методов лечения ВЗК, таких как аппендэктомия. Наблюдения у пациентов с ЯК после аппендэктомии указывают на потенциальные терапевтические преимущества [44].

Роль цитокинов в патогенезе ВЗК

IL-12 – провоспалительный интерлейкин, который имеет общую субъединицу с IL-23 (IL-12p40) [45]. IL-12 продуцируется в ответ на антигенную стимуляцию дендритными клетками, макрофагами, нейтрофилами [46]. В контексте ВЗК важно то, что IL-12 обеспечивает поляризацию Th1-хелперов, ответственных за реализацию клеточного звена иммунитета [3]. IL-12 стимулирует выработку большого числа провоспалительных цитокинов таких как интерферон- γ и фактор некроза опухоли α (ФНО) модулирует активность цитотоксических Т-клеток и NK-Т-клеток врожденного иммунитета. Все описанные выше события способствуют развитию воспаления и формированию ВЗК.

IL-23 провоспалительный цитокин, представляющий собой гетеродимер, включающий две субъединицы: IL-23A (IL-23p19) и IL-12B (IL-12p40) [47]. IL-23 в основном продуцируется активированными ДК, макрофагами и моноцитами. Интересно отметить, что способ активации ДК влияет на экспрессию IL-23 [14]. Этот процесс зависит от множества факторов, включая тип микробного стимула и вовлечение конкретных рецепторов распознавания образцов [14]. Например, при антигенной стимуляции компонентами бактерий, ДК и макрофаги, увеличивают экспрессию IL-23. Особенно активно IL-23 производится макрофагами (фенотип CD14+ CD33+) собственной пластинки в кишечнике при воздействии с комменсальными бактериями (*Escherichia coli* и *Enterococcus faecalis*) [29]. IL-23 играет большую роль в патогенез ВЗК, что связано с его способностью влиять как на врожденный, так и на адаптивный иммунитет. В контексте ВЗК особое значение представляет способность IL-23 активировать Th17-хелперы. Активация последних приводит к продукции ряда провоспалительных цитокинов (IL-17, IL-21, IL-22, GM-CSF), также под действием Th17-хелперов запускается пролиферация CD4 Т-клеток и активизируется ангиогенез [49, 50, 51]. Кроме того, IL-23 играет важную роль в регуляции функции интактных лимфоидных клеток (ИЛК). При стимуляции IL-23, ИЛК дифференцируются в другие типы иммунных клеток способные продуцировать IL-17 и IL-22 [14]. Помимо этого, IL-23 стимулирует продукцию $\gamma\delta$ Т-клетками IL-22, IL-21 и IL-17 [83, 84]. Также

стоит отметить, что при стимуляции ИЛ-23, НКТ-клетки производят значительные количества IL-22 и IL-17 [55]. Описанные выше события обуславливают развитие хронического воспалительного процесса в слизистой оболочке толстой кишки и, следовательно, развитие ВЗК. Таким образом ось IL-23/Th17 может быть критическим фактором, вызывающим хроническое воспаление при ВЗК [14].

IL-17 – провоспалительный цитокин, вырабатываемый Th17-хелперами в ответ на стимуляцию ИЛ-23. IL-17 связываясь со своими рецепторами обеспечивает индукцию хемокинов (ИЛ-8, MCP-1, GRO- α), которые привлекают нейтрофилы и моноциты в очаг воспаления. Помимо этого, IL-17 активирует продукцию ряда провоспалительных цитокинов (IL-6, G-CSF, GM-CSF, IL-1 β , TGF- β , фактор некроза опухоли- α) и простагландина E2 фибробластами, эндотелиальными клетками, эпителиальными клетками и макрофагами. Описанные выше события играют большую роль в патогенезе ВЗК. Более того недавние исследования показали, что секреция простагландина E2 фибробластами, ассоциированными с воспалением, приводит к развитию отека и искажению кишечных крипт характерных для ВЗК [52].

IL-22 – α -спиральный цитокин, который экспрессируется тканями в отсутствии иммунокомпетентных клеток или в очаге воспаления продуцируется Th1-хелперами, Th17-хелперами, $\gamma\delta$ Т-клетками, NK-клетками, нейтрофилами и макрофагами. В контексте ВЗК IL-22 стимулирует воспалительные реакции, а также способствует продукции ряда противомикробных эндогенных соединений таких как: S100 (эндогенные низкомолекулярные белки, помимо этого являются маркерами воспалительного процесса) и дефензинов (катионные белки богатые цистеином, являются компонентом врожденной иммунной системы, при патологических воспалительных процессах их уровень повышен, однако снижения их концентрации в подвздошной кишке является предрасполагающим фактором к возникновению болезни Крона [53, 54, 55].

Таким образом интерлейкины играют важную роль в патогенезе ВЗК, т.к. стимулируют врожденное и адаптивное звенья иммунной системы ответственные за развития воспалительного процесса.

Роль антимикробных пептидов

Человеческий организм производит антимикробные пептиды (AMPs) в качестве естественного защитного механизма, направленного на борьбу

и ограничение роста микроорганизмов. AMPs служат основными агентами врожденной иммунной системы. В основном AMPs локализируются

в слизистой оболочке кишечника, где они непрерывно взаимодействуют с кишечной микрофлорой [56]. AMPs имеют многогранное влияние на иммунный гомеостаз в кишечнике.

Основная функция AMPs – уничтожение патогенных микроорганизмов. Они могут проникать в мембраны бактерий, вызывая их лизис. Это помогает контролировать и поддерживать баланс кишечной микрофлоры, предотвращая чрезмерное размножение потенциально вредных бактерий [57]. AMPs не только уничтожают бактерии, но и модулируют иммунный ответ. Они могут стимулировать иммунные клетки, такие как макрофаги, к продукции цитокинов и хемокинов, что способствует привлечению других иммунных клеток к месту инфекции или воспаления. Это свойство AMPs связывает врожденный и адаптивный иммунный ответ, помогая организму бороться с инфекцией и воспалением [57]. AMPs играют роль в формировании состава кишечной микрофлоры. Они помогают поддерживать баланс между комменсальными и патогенными бактериями, что важно для поддержания здорового баланса в кишечной микробиоте [57]. AMPs участвуют в поддержании целостности кишечного барьера, предотвращая проникновение патогенов и других вредных веществ в кровь [58].

Нарушение в работе AMPs хотя бы в одном из описанных выше механизмов может привести к дисрегуляции иммунной системы в слизистой оболочке кишечника и неадекватному иммунному ответу на нормальную кишечную флору, пищевые антигены и другие экзогенные факторы, что может стать пусковым механизмом в развитии ВЗК [59]. К примеру, дефектное производство AMPs, может привести к увеличенной проницаемости кишечника, что является дополнительным фактором, способствующим развитию ВЗК [58].

В ряде исследований для ряда AMPs показана связь с развитием ВЗК. Примером является микробоцидный пептид эффективный против ряда грамм отрицательных и положительных бактерий, спирохет, грибов и оболочечных вирусов – α -дефензин. Данный пептид вырабатывается в кишечнике клетками Паннета и помогает врожденному иммунитету слизистой оболочки ЖКТ в очищении кишечных крипт от потенциальных патогенов [60]. Однако модификация промоторной области TCF4, приводит к трансляции α -дефензина ассоциированного с BK [56]. Еще одним показательным примером является – элафин, данный пептид является протеазой. Было обнаружено, что у пациентов с ЯК концентрация данного пептида в тканях кишечника повышена [56].

В контексте данной темы стоит упомянуть пептид Reg3A (регенерирующий белок 3 альфа или ранее известный как HIP/PAP – гепатокарцинома-кишечник-панкреатит-ассоциированный белок), который является бактерицидным лектином С-типа. Данный пептид продуцируется в кишечнике и обладает антибактериальной активностью в отношении грамположительных бактерий путем связывания с поверхностными углеводными фрагментами бактериального пептидогликана [61]. Однако у пациентов с ЯК обнаруживается, что экспрессия данного пептида в эпителиальных клетках толстого кишечника возрастает [56].

Отдельно стоит отметить лактоферин, который является глобулярным полифункциональным гликопротеином, обладающим антимикробной, противогрибковой, антивирусной активностями. Лактоферин принимает участие в системе неспецифического гуморального иммунитета, регулирует функции иммунных клеток и является белком острой фазы воспаления. При ВЗК отмечается увеличенная концентрация лактоферина в кале пациентов, за счет чего данный показатель используется для диагностики ВЗК [56]. Подтверждением этого является тот факт, что при терапии уровень лактоферина в кале снижается [56]. Еще одним доказательством роли лактоферина в патогенезе ВЗК является исследование на животных в модели DSS индуцированного колита, в котором было установлено, что введение лактоферина методом *per os* приводит к ухудшению симптоматики ВЗК [56].

Еще одним важным в контексте патогенеза ВЗК пептидом является – гепсидин. Данный пептид является регулятором поступления железа в кровотоки. В связи с этим повышенный уровень гепсидина при хронических воспалительных состояниях, таких как ВЗК, способствует захвату железа макрофагами и клетками печени, а также снижает его всасывание в кишечнике, что в конечном счете может привести к анемии. Так как гепсидин ограничивает доступ микроорганизмов к железу, это может предотвратить их размножение [56]. Анемия, связанная с ВЗК, и симптомы колита могут быть уменьшены путем ингибирования экспрессии гепсидина.

AMPs, активированные патогенами, могут нейтрализовать их, предотвращая чрезмерные иммунные реакции. Однако аномальная экспрессия антимикробных белков может увеличить риск развития воспалительных и аутоиммунных заболеваний. Таким образом, взаимодействие между AMPs и ВЗК представляет собой важный аспект в лечении ВЗК и требует дополнительных исследований.

Роль липополисахаридов (ЛПС) в патогенезе ВЗК

Липополисахариды (LPS) являются компонентами внешней мембраны грамотрицательных бактерий и известны своими провоспалительными свойствами. Существует несколько механизмов за счет которых LPS играют важную роль в патогенезе ВЗК.

Так нарушения в кишечном барьере могут привести к проникновению LPS из кишечного просвета в системный кровоток. Это явление, известное как микробная транслокация, может активировать иммунную систему и вызвать системное воспаление. Данное утверждение подтверждается

исследованием, которое показало, что у пациентов с ВЗК, ассоциированным со спондилоартритом (SpA-IBD) уровни LPS в крови повышены, что свидетельствует о повреждении кишечного эпителия и микробальной транслокации [62].

Следующий патогенетический механизм LPS в контексте ВЗК может быть связан с макрофагами. Так макрофаги играют ключевую роль в поддержании гомеостаза кишечника и устранении инвазивных патогенов. LPS и другие микробные метаболиты могут воздействовать на макрофаги, модулируя их функцию и способствуя воспалению [63]. Взаимодействие LPS с макрофагами обусловлено деятельностью Toll-подобного рецептора 4 (TLR4). Так TLR4 играет ключевую роль в восприятии и инициации иммунного ответа на липополисахариды (LPS). В контексте воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) активация TLR4 может способствовать развитию и поддержанию воспаления. Один из обуславливающих этот процесс механизм был показан в опытах на мышах с ВЗК индуцированным динитробензолсульфоновой кислотой (DNBS), который показал, что после связывания LPS с TLR4 происходит активация сигнальных

путей, в частности, пути NF-κB (ядерный фактор каппа-лайт-цепь-энхансер активированных В-клеток – универсальный фактор транскрипции, контролирующей экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла). Это приводит к высвобождению провоспалительных цитокинов, таких как TNF-α, IL-1β и IL-6, которые усиливают воспалительный ответ в кишечнике [64]. Еще одно исследование, проводимое на крысах с ВЗК индуцированным введением DSS было показано, что при взаимодействии TLR4 с LPS активирует инфламмосому NLRP3, что приводит к высвобождению IL-1β и IL-18, усиливающих воспаление [65]. Помимо всего выше перечисленного, активация TLR4 может привести к нарушению функции кишечного барьера, что увеличивает проницаемость кишечника для бактерий и их токсинов, что в свою очередь усиливает воспалительный ответ и способствует развитию ВЗК [66]. Еще одним важным звеном в патогенезе ВЗК обусловленным TLR4 является его способность влиять на состав кишечной микробиоты, что может стать причиной дисбиоза. Такой дисбаланс в кишечной микрофлоре может обуславливать развитие ВЗК [56, 65, 67].

Роль стромальных компонентов МЛУ и кишечного барьера в патогенезе ВЗК

Понимание патогенеза ВЗК требует комплексного рассмотрения различных компонентов, включая иммунные и неиммунные клетки, а также структурные элементы кишечника. Среди них особое внимание уделяется стромальным компонентам брыжеечных лимфатических узлов и кишечного барьера. Эти компоненты играют важную роль

в поддержании гомеостаза кишечника, регулировании иммунного ответа и обеспечении целостности кишечного барьера. Нарушения в их функционировании могут способствовать развитию и прогрессированию ВЗК, делая их потенциальными мишенями для терапевтического воздействия.

Роль стромальных клеток МЛУ в патогенезе ВЗК

Исследования, посвященные роли стромальных клеток лимфатических узлов в ВЗК, представлены не в полном объеме. В эксперименте на мышах, имитирующем аутоиммунный процесс в кишечнике, было выявлено, что стромальные клетки МЛУ частично способствовали Т-клеточному «толерогенезу», снижая активность CD8+ аутореактивных

Т-клеток [3]. Также было обнаружено, что у мышей с колитом стромальные клетки периферических лимфоузлов проявляли более высокую толерогенность и оказывали благоприятное воздействие на течение заболевания в сравнении со стромальными клетками МЛУ, которые демонстрировали более выраженный провоспалительный профиль [33].

Роль периноидальной жировой ткани МЛУ в патогенезе ВЗК

Аномалии во взаимодействии периноидальной жировой ткани (ПЖТ) с лимфатической системой могут играть важную роль в патофизиологии ВЗК. У пациентов, страдающих БК, в ПЖТ обнаружено повышенное содержание полиненасыщенных жирных кислот. Однако в лимфоидных клетках МЛУ уровень этих жирных кислот снижен. Это может свидетельствовать о том, что адипоциты ПЖТ не обеспечивают достаточного снабжения жирными кислотами соседние лимфоидные клетки, что может быть связано с нарушениями в ПЖТ при БК [3].

Дополнительно, исследования на крысах с колитом, вызванным TNBS, показали, что адипоциты

ПЖТ продуцируют избыточное количество ω-6 полиненасыщенных жирных кислот, таких как арахидоновая кислота, а также демонстрируют повышенные уровни адипокинов. Это коррелирует с усиленным Th1-ответом и гиперэкспрессией циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) в Т-клетках МЛУ у животных в данной модели исследования [3, 34].

Такие данные подтверждают гипотезу о том, что изменения в составе и функции ПЖТ могут способствовать активации Т-клеток лимфоузлов в условиях колита. В целом, нарушенные реакции адипоцитов ПЖТ могут быть одной из причин развития ВЗК из-за усиленной активации иммунных клеток МЛУ.

Роль эндотелия лимфатических сосудов МЛУ в патогенезе ВЗК

Эндотелий лимфатических сосудов играет ключевую роль в поддержании гомеостаза тканей, обеспечивая дренаж избыточной жидкости, транспорт цитокинов и иммунных клеток [70]. Существует ряд исследований, показывающий значимую роль эндотелия лимфатических узлов в формировании ВЗК.

Так в исследовании на мышах с ВЗК индуцированным DSS иммуногистохимический анализ показал связь между колит-ассоциированным лимфангиогенезом и повышением продукции P_g (простагландин) в лимфатических сосудах, гиперэкспрессией фактора VEGFC/D (фактор роста эндотелия сосудов) кишечными макрофагами и увеличение численной плотности ДК в МЛУ [71, 72, 73]. Подобные изменения приводят к усилению воспалительных реакций, что является основой формирования ВЗК. На данной модели ВЗК в опытах на мышах

В исследовании на морских свинках в модели илеита, индуцированного введением TNBS было показано, что нокаут генов, кодирующих АТФ-зависимые калиевые каналы, приводит к нарушению дренажной функции МЛУ, что в конечном счете приводит к нарушению оттока провоспалительных цитокинов из кишечника и, следовательно, к усилению воспалительного процесса, отягчающего течение ВЗК [3, 74]. Отдельно стоит отметить, что эти данные подтверждены лишь в опытах на животных и требуют изучения у человека.

Стоит уделить отдельное внимание высокоэндотелиальным венам (HEV). Это специальные кровеносные сосуды вторичных и третичных лимфоидных органов, они обеспечивают миграцию лимфоцитов в лимфоузлы и очаги воспаления. В опытах на мышах с колитом было установлено, что эндотелиоциты HEV характеризуются повышенным уровнем экспрессии молекулы адгезии – MadCAM-1 [3, 75]. Аналогичные данные были получены для пациентов с ЯК, однако гиперэкспрессируемой молекулой адгезии был – L-селектина [3, 75]. Данные молекулы адгезии обуславливают миграцию Т-клеток от GALT (система лимфоидных

тканей, ассоциированных с желудочно-кишечным трактом, включающая пейеровы бляшки, МЛУ, лимфоидные структуры слизистой ЖКТ) к слизистой оболочке толстой кишки при ВЗК. Миграция Т-клеток как уже не раз отмечалось выше является патогенетическим звеном ВЗК.

Важно понимать, что вопрос о связи между патогенезом и ВЗК остается крайне спорным вопросом. Выше были перечисленные исследования подтверждающие определенную роль эндотелия сосудов в патогенезе ВЗК. Однако существует ряд исследований, указывающий на совершенно противоположное мнение. В одной из исследований говорится, что уменьшение плотности лимфатических сосудов и уменьшение экспрессии prox-1 (один из факторов, обуславливающий рост лимфатических сосудов) у пациентов с БК приводит к повышению риска послеоперационного рецидива [76, 77]. В исследовании Sato и др. (2016) на мышах было показано, что миграция тромбоцитов в лимфатические сосуды подавляет лимфангиогенез, но с другой стороны нарушает миграционный баланс иммунокомпетентных клеток в результате чего усугубляется воспалительный процесс в толстой кишке при ВЗК [78]. Более того у мышей в описанных выше моделях ВЗК индуцированных введением DSS или нокаутом геном ИЛ-10, стимуляция VEGFC способствовала росту лимфатических сосудов, что в свою очередь уменьшало воспаление [3, 79], однако введение данного фактора в избытке приводит к обратному эффекту [80]. В этих же моделях блокирование VEGFR-3 или рецепторов кальцитонина ответственных за рост лимфатических сосудов служило причиной обострения ВЗК [81–85].

Таким образом на сегодняшний день нет четкого ответа о роли эндотелиоцитов лимфатических сосудов в патогенезе ВЗК. Современные исследования подтверждает двойственность ряда патогенетических звеньев. Видимо существует некая зависимость от концентраций, описанных выше факторов, что может объясняться их многовекторным функционалом.

Роль кишечного барьера в патогенезе ВЗК

Кишечный барьер играет важную роль в патогенезе воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК). Этот барьер служит первой линией защиты поверхности здорового кишечника от присоединения и инвазии микроорганизмов. Кишечный барьер имеет сложную структуру, он включает: слизистый слой (слой слизи, гликокаликс эпителия и собственно эпителий слизистой оболочки), помимо этого барьер включает энтероэндокринные клетки и клетки Панета [56, 58]. Энтероэндокринные клетки выделяют пептидные гормоны, которые участвуют в клеточном трофизме, репарации тканей, ангиогенезе, дифференциации и поляризации энтероцитов вдоль оси крипта-ворсинка [58]. Клетки Панета включают большое количество секреторных

гранул, наполненных антимикробными веществами, такими как лизоцим, фосфолипаза А2, α-дефензин, лектин типа С и др. [58]. Помимо этого, в защитной функции кишечного барьера принимают участия антимикробные пептиды (AMPs) и рецепторы распознавания образов (PRRs), которые экспрессируются эпителиальными и иммунными клетками кишечника [58]. Еще одним важным регулятором функциональности кишечного барьера являются плотные контакты и десмосомы между клетками слизистой оболочки, которые обеспечивают формирование эффективной физической границы между содержимым ЖКТ и внутренней средой организма [56, 58]. Более того данный барьер минимизирует взаимодействие кишечной микробиоты

с клеточными компонентами стенки кишечника, так в толстой кишке за сохранность поверхностного эпителия от контакта с микроорганизмами отвечает непрерывный слой слизи, а свободная от микробов среда дистального отдела тонкой кишки обеспечивается илеоцекальным клапаном [56]. Таким образом формируется селективный проницаемый барьер, который позволяет проходить воде, электролитам и пищевым веществам, но предотвращает вторжение чужеродных антигенов, микроорганизмов и их токсинов. Однако нарушение какого-либо из указанных выше компонентов может приводить к формированию дисбиоза и развитию иммунной реакции, что служит патогенетическим звеном ВЗК.

Важно понимать, что причин нарушения слизистого барьера может быть большое множество, так к таковым можно отнести: генетические нарушения, влияние экзогенных факторов (курение, алкоголь и т.п.), избыточная нагрузка на кишечный барьер, различные патологии (патоген-ассоциированного гастроэнтерит) и др. [86]. Помимо всего этого преодолевать кишечный барьер бактериям помогает эволюция

и способность приспосабливаться к окружающим условиям, благодаря этому бактерии разработали механизмы, позволяющие обходить слизистый барьер. Так обладая высокой подвижностью бактерии и продуцируя ферменты, которые способны нарушать полимерную структуру муцина защитного слизистого слоя достигают эпителия толстой кишки [56]. Достигнув эпителиоцитов бактерии разрушают целостную структуру эпителиального слоя и осуществляют инвазию, в ответ на это организм запускает иммунный ответ, который борется как с бактериями, так и с поврежденными клетками эпителия, цикл замыкается – формируется предпосылка для развития ВЗК [56].

Таким образом нарушения барьерных характеристик при ВЗК включают снижение уровня слизистого барьера и секреции антимикробных компонентов, уменьшение количества секреторных клеток, повышение проницаемости, нарушение плотных контактов, значительное уменьшение или даже отсутствие эпителия, в котором образуются язвы. Все описанное выше запускает патогенетические звенья ВЗК.

Роль генетических факторов в патогенезе ВЗК

Полногеномный поиск ассоциаций (GWAS), обнаружил более двухсот вариаций в геноме (в т.ч. однонуклеотидные полиморфизмы – SNPs, инсерционно-делеционные мутации – In-dels), ассоциированных с работой иммунной системы, ответственных за развитие ВЗК. В частности, вариации ответственные за повышенный риск возникновения ВЗК были обнаружены в следующих генах [56]:

- Гены ответственные за врожденный иммунитет: CCL11 (ген хемотаксического белка эозинофилов), CCR6 (ген C–C рецептора хемокина 6), ген ИЛ-8RA (ген α -рецептора интерлейкина-8, по другому обозначается как CXCR1) и MST1 (ген макрофагостимулирующего белка, по другому обозначается как MSP/HLP/HGFL/HGFLP);
- Гены ответственные за адаптивный иммунитет: BACH2 (ген белка регулятора-транскрипции 2), ген ИЛ-7R (ген рецептора интерлейкина-7) и IRF5, в том числе гены ответственные за регуляцию Т-клеточного звена адаптивного иммунитета: NDFIP1 (ген взаимодействующего белка 4 семейства Nedd1), TNFSF8 (ген фактора некроза опухоли 8, по другому обозначается CD153/CD30L), TAGAP (ген активирующего ГТФ-зависимого белка активации Т-клеток), ген ИЛ-2 (ген интерлейкина-2), ген ИЛ-2R (ген рецептора интерлейкина-2), ген ИЛ-7R (ген рецептора интерлейкина-7), PRDM1 (ген В-лимфоцит-индуцированного белка созревания), IFNG (ген интерферона- γ) и ген ИЛ-23 (ген интерлейкина-23).
- Гены ответственные за регуляцию активности иммунной системы в слизистой оболочке: CARD9 (ген, кодирующий каспазный рекрутинговый домен-содержащий белок 9), NOD2 (ген, кодирующий нуклеотид-связывающий домен олигомеризации 2), ITLN1 (ген, кодирующий интелектин-1, известный как омантин или рецептор кишечного лактоферрина), REL (ген, кодирующий белок c-Rel, являющийся белком миелоидных контрольных точек и по совместительству протоонкогеном) и SLC11A1 (ген, кодирующий белок ассоциированный с естественной резистентностью макрофагов 1);
- Гены, регулирующие иммунную толерантность: ген ИЛ-10 (ген, кодирующий интерлейкин-10), ген ИЛ-27 (ген, кодирующий интерлейкин-27), IL1R1 (ген, кодирующий рецептор интерлейкина-1), NOD2 (ген, кодирующий нуклеотид-связывающий домен олигомеризации 2) и CREM (ген, кодирующий модулятор цАМФ-чувствительных элементов);
- Гены, регулирующие процесс аутофагии: ATG16L1 (ген, кодирующий белок аутофагии 16 подобный 1), IRGM (ген, кодирующий связанный с иммунитетом ГТФазный белок семейства М), NOD2 (ген, кодирующий нуклеотид-связывающий домен олигомеризации 2), CUL2 (ген кодирующий белок куллин 2), DAP (ген, кодирующий белок, ассоциированный со смертью 1) и PARK7 (ген, кодирующий белок дегликаза DJ-1), и апоптоз: FASLG (ген, кодирующий белок FasL, также известный как CD95L или CD178), TNADA (ген, кодирующий белок ассоциированный с аденомой щитовидной железы), DAP (ген, кодирующий белок, ассоциированный со смертью 1) и PUS10 (ген, кодирующий псевдоуридил синтазу 10);
- Гены ответственные за функционирование эпителиального барьера: GNA12 (ген субъединицы альфа-12 гуанинового нуклеотид связывающего белка), CDH1 (ген, кодирующий кадгерин-1 или эпителиальный кадгерин или E-кадгерин), MUC19 (ген, кодирующий муцин-19), ITLN1

(ген, кодирующий интелектин-1, известный как омантин или рецептор кишечного лактоферрина) и ERRFL1 (ген, кодирующий ER подобный родственный фактор 1).

В последние годы за счет совершенствования методов анализа генетического материала данных о роли генетических мутаций в патогенезе ВЗК стало больше. Основным положением полученных данных является то, что предрасполагающие мутации меняют активность иммунной системы на системном уровне и в рамках слизистой оболочки кишечника. Подобные изменения иммунного баланса могут лежать в основе возникновения дисбиоза и развития воспаления [56].

Органоиды ЖКТ, полученные из биоптатов пациентов сохраняют специфическую экспрессию генов ЖКТ в зависимости от того, из какой части ЖКТ они были взяты. Кишечные органоиды, взятые из биопсий пациентов с ВЗК, демонстрируют схожие уровни экспрессии определенных генов, характерных для ВЗК. Некоторые гены, такие как LYZ, CLDN18 и HYAL1, имеют повышенную экспрессию у пациентов с активным ЯК. ВЗК, начавшиеся в очень раннем возрасте (до 6 лет), могут быть связаны с редкими моногенными заболеваниями.

Заключение

Иммунная система оказывает решающее влияние на патогенез воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК). В здоровом организме иммунная система и ЖКТ находятся в динамическом равновесии, обеспечивая защиту организма и поддержание гомеостаза. Однако при ВЗК это равновесие нарушается, что приводит к хроническому интенсивному иммунному ответу. В основе развития ВЗК лежат изменения в функционировании различных иммунных клеток, включая Т-хелперы разных типов, и многих молекул, таких как цитокины и хемокины. Эти изменения опосредуют воспалительную реакцию, что может стать потенциальной мишенью для терапии. Таким образом, понимание роли иммунной системы в патогенезе ВЗК имеет ключевое значение для разработки новых методов диагностики, профилактики и лечения данной патологии.

Стромальные компоненты брыжеечных лимфатических узлов (МЛУ) и кишечного барьера играют важную роль в патогенезе воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК). Эти структуры служат важнейшими элементами в поддержании иммунного гомеостаза кишечника за счет поддержания адекватного реагирования организма на пищевые и микробные антигены. Нарушение целостности кишечного барьера и дисфункция стромальных компонентов МЛУ могут привести к избыточной и неадекватной активации иммунной системы, что, в свою очередь, может стать катализатором развития и прогрессирования ВЗК. Эти изменения подчеркивают важность барьерных функций и местного иммунного ответа в кишечнике при

У таких пациентов были обнаружены мутации в генах, ответственных за функции кишечного барьера. Органоиды (биоптата эпителия толстой кишки), полученные от пациентов с такими мутациями, показали сниженную продукцию конститутивного супероксида, что в свою очередь может стать разрешающим фактором для колонизации крипт люминальными микроорганизмами. Также были обнаружены различия в экспрессии генов между органоидами детей с ВЗК и без него. Некоторые гены, такие как LYZ и HLA-DRB1, имели повышенную экспрессию у пациентов с ВЗК. Эти гены могут играть роль в активации иммунной системы и развитии ВЗК. Среди генетических факторов риска развития ВЗК выделяются полиморфизмы в генах NOD-2 и ATG16L1. Однако их роль в развитии ВЗК у пациентов пока не полностью понята [87].

Существуют исследования показывающие, важную роль эпигенетики в патогенезе ВЗК [87, 88]. Так в одном из исследований была показана разница в уровне метилирования в эпителиальных клетках кишечника у детей с ВЗК в сравнении с интактной группой. Данное исследование позволяет предположить, что эпигенетические модификации могут индуцировать ВЗК т.к. нарушают функции кишечного эпителия [87, 88].

данной патологии. Понимание роли этих компонентов в патогенезе ВЗК может стать основой для разработки новых стратегий диагностики и целевой терапии, направленной на восстановление функций кишечного барьера и регуляцию стромальных компонентов МЛУ.

Генетика играет ключевую роль в понимании механизмов развития воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК). Современные исследования демонстрируют наличие множества генетических маркеров и полиморфизмов, ассоциированных с повышенным риском развития данной патологии. Молекулярно-генетические механизмы, лежащие в основе ВЗК, включают в себя нарушения в генах, регулирующих иммунный ответ, целостность кишечного барьера, взаимодействие с микробиотой и другие ключевые процессы. Эти генетические изменения могут влиять на регуляцию воспалительных процессов, обеспечивая предрасположенность к развитию заболевания. Однако следует учитывать, что ВЗК является многофакторным заболеванием, и наряду с генетической предрасположенностью, окружающей среда, образ жизни и другие экзогенные факторы также влияют на риск его развития. Генетическая информация может быть использована для ранней диагностики, определения риска и индивидуализации терапевтических подходов. В целом, понимание генетических аспектов ВЗК открывает новые возможности для предсказания, профилактики и лечения данной патологии, делая акцент на персонализированный подход к каждому пациенту.

Литература | References

- Stagg A.J. Intestinal Dendritic Cells in Health and Gut Inflammation. *Front Immunol.* 2018 Dec 6;9:2883. doi: 10.3389/fimmu.2018.02883.
- Grainger J.R., Konkel J.E., Zangerle-Murray T., Shaw T.N. Macrophages in gastrointestinal homeostasis and inflammation. *Pflugers Arch.* 2017 Apr;469(3–4):527–539. doi: 10.1007/s00424-017-1958-2.
- Nikolakis D., de Voogd F.A.E., Pruijt M.J., Grootjans J., van de Sande M.G., D'Haens G.R. The Role of the Lymphatic System in the Pathogenesis and Treatment of Inflammatory Bowel Disease. *Int J Mol Sci.* 2022 Feb 6;23(3):1854. doi: 10.3390/ijms23031854.
- Baba N., Van V.Q., Wakahara K. et al. CD47 fusion protein targets CD172a+ cells in Crohn's disease and dampens the production of IL-1 β and TNF. *J Exp Med.* 2013 Jun 3;210(6):1251–63. doi: 10.1084/jem.20122037.
- Bsat M., Chapuy L., Baba N., Rubio M., Panzini B., Wassef R., Richard C., Soucy G., Mehta H., Sarfati M. Differential accumulation and function of proinflammatory 6-sulfo LacNAc dendritic cells in lymph node and colon of Crohn's versus ulcerative colitis patients. *J Leukoc Biol.* 2015 Oct;98(4):671–81. doi: 10.1189/jlb.5A1014-509RR.
- Mann E.R., Bernardo D., Ng S.C. et al. Human gut dendritic cells drive aberrant gut-specific t-cell responses in ulcerative colitis, characterized by increased IL-4 production and loss of IL-22 and IFN γ . *Inflamm Bowel Dis.* 2014 Dec;20(12):2299–307. doi: 10.1097/MIB.0000000000000223.
- Kourepini E., Aggelakopoulou M., Alissafi T., Paschalidis N., Simoes D.C., Panoutsakopoulou V. Osteopontin expression by CD103- dendritic cells drives intestinal inflammation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014 Mar 4;111(9):E856–65. doi: 10.1073/pnas.1316447111.
- Do J.S., Visperas A., Freeman M.L., Iwakura Y., Oukka M., Min B. Colitogenic effector T cells: roles of gut-homing integrin, gut antigen specificity and $\gamma\delta$ T cells. *Immunol Cell Biol.* 2014 Jan;92(1):90–8. doi: 10.1038/icb.2013.70.
- Cai Z., Zhang W., Li M., Yue Y., Yang F., Yu L., Cao X., Wang J. TGF- β 1 gene-modified, immature dendritic cells delay the development of inflammatory bowel disease by inducing CD4(+)Foxp3(+) regulatory T cells. *Cell Mol Immunol.* 2010 Jan;7(1):35–43. doi: 10.1038/cmi.2009.107. Erratum in: *Cell Mol Immunol.* 2020 Feb;17(2):190–191. PMID: 20081874.
- Dörk R., Pelczar P., Shiri A.M. et al. Myeloid Cell-Specific Deletion of PDGFR- α Promotes Dysbiotic Intestinal Microbiota and thus Increased Colitis Susceptibility. *J Crohns Colitis.* 2023 Nov 24;17(11):1858–1869. doi: 10.1093/ecco-jcc/ijad103.
- Zhou L., Yan Z., Yang W., Buckley J.A., Al Diffalha S., Benveniste E.N., Qin H. *Socs3* expression in myeloid cells modulates the pathogenesis of dextran sulfate sodium (DSS)-induced colitis. *Front Immunol.* 2023 May 22;14:1163987. doi: 10.3389/fimmu.2023.1163987.
- Hostmann A., Kapp K., Beutner M. et al. Dendritic cells from human mesenteric lymph nodes in inflammatory and non-inflammatory bowel diseases: subsets and function of plasmacytoid dendritic cells. *Immunology.* 2013 May;139(1):100–8. doi: 10.1111/imm.12060.
- Li Q., Wang D., Hao S., Han X., Xia Y., Li X., Chen Y., Tanaka M., Qiu C.H. CD169 Expressing Macrophage, a Key Subset in Mesenteric Lymph Nodes Promotes Mucosal Inflammation in Dextran Sulfate Sodium-Induced Colitis. *Front Immunol.* 2017 Jun 26;8:669. doi: 10.3389/fimmu.2017.00669.
- Korta A., Kula J., Gomułka K. The Role of IL-23 in the Pathogenesis and Therapy of Inflammatory Bowel Disease. *Int J Mol Sci.* 2023 Jun 15;24(12):10172. doi: 10.3390/ijms241210172.
- Neurath M.F. IL-23 in inflammatory bowel diseases and colon cancer. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2019 Feb;45:1–8. doi: 10.1016/j.cytogr.2018.12.002.
- Chapuy L., Bsat M., Rubio M. et al. Transcriptomic Analysis and High-dimensional Phenotypic Mapping of Mononuclear Phagocytes in Mesenteric Lymph Nodes Reveal Differences Between Ulcerative Colitis and Crohn's Disease. *J Crohns Colitis.* 2020 Mar 13;14(3):393–405. doi: 10.1093/ecco-jcc/ijz156.
- Chapuy L., Bsat M., Mehta H. et al. Basophils increase in Crohn disease and ulcerative colitis and favor mesenteric lymph node memory TH17/TH1 response. *J Allergy Clin Immunol.* 2014 Oct;134(4):978–81.e1. doi: 10.1016/j.jaci.2014.05.025.
- de Waal Malefyt R., Abrams J., Bennett B., Figdor C.G., de Vries J.E. Interleukin 10(IL-10) inhibits cytokine synthesis by human monocytes: an autoregulatory role of IL-10 produced by monocytes. *J Exp Med.* 1991 Nov 1;174(5):1209–20. doi: 10.1084/jem.174.5.1209.
- Akdis C.A., Joss A., Akdis M., Faith A., Blaser K. A molecular basis for T cell suppression by IL-10: CD28-associated IL-10 receptor inhibits CD28 tyrosine phosphorylation and phosphatidylinositol 3-kinase binding. *FASEB J.* 2000 Sep;14(12):1666–8. doi: 10.1096/fj.99-0874fje.
- Joss A., Akdis M., Faith A., Blaser K., Akdis C.A. IL-10 directly acts on T cells by specifically altering the CD28 co-stimulation pathway. *Eur J Immunol.* 2000 Jun;30(6):1683–90. doi: 10.1002/1521-4141(200006)30:6<1683::AID-IMMU1683>3.0.CO;2-A.
- Opp M.R., Smith E.M., Hughes T.K. Jr. Interleukin-10 (cytokine synthesis inhibitory factor) acts in the central nervous system of rats to reduce sleep. *J Neuroimmunol.* 1995 Jul;60(1–2):165–8. doi: 10.1016/0165-5728(95)00066-b.
- Aste-Amezaga M., Ma X., Sartori A., Trinchieri G. Molecular mechanisms of the induction of IL-12 and its inhibition by IL-10. *J Immunol.* 1998 Jun 15;160(12):5936–44.
- Varma T.K., Toliver-Kinsky T.E., Lin C.Y., Koutrouvelis A.P., Nichols J.E., Sherwood E.R. Cellular mechanisms that cause suppressed gamma interferon secretion in endotoxin-tolerant mice. *Infect Immun.* 2001 Sep;69(9):5249–63. doi: 10.1128/IAI.69.9.5249-5263.2001.
- Saraiva M., O'Garra A. The regulation of IL-10 production by immune cells. *Nat Rev Immunol.* 2010 Mar;10(3):170–81. doi: 10.1038/nri2711.
- Bsat M., Chapuy L., Rubio M. et al. Differential Pathogenic Th17 Profile in Mesenteric Lymph Nodes of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis Patients. *Front Immunol.* 2019 May 28;10:1177. doi: 10.3389/fimmu.2019.01177.
- Guo X., Guo R., Luo X., Zhou L. Ethyl pyruvate ameliorates experimental colitis in mice by inhibiting the HMGB1-Th17 and Th1/Tc1 responses. *Int Immunopharmacol.* 2015 Dec;29(2):454–461. doi: 10.1016/j.intimp.2015.10.015.
- Igaki K., Nakamura Y., Komoike Y. et al. Pharmacological Evaluation of TAK-828F, a Novel Orally Available ROR γ t Inverse Agonist, on Murine Colitis Model. *Inflammation.* 2019 Feb;42(1):91–102. doi: 10.1007/s10753-018-0875-7.
- Zhang H., Wu H., Liu L., Li H., Shih D.Q., Zhang X. 1,25-dihydroxyvitamin D3 regulates the development of chronic colitis by modulating both T helper (Th)1 and Th17 activation. *APMIS.* 2015 Jun;123(6):490–501. doi: 10.1111/apm.12378.
- Hu S., Chen M., Wang Y. et al. mTOR Inhibition Attenuates Dextran Sulfate Sodium-Induced Colitis by Suppressing T Cell Proliferation and Balancing TH1/TH17/Treg Profile. *PLoS One.* 2016 Apr 29;11(4):e0154564. doi: 10.1371/journal.pone.0154564.

30. Liu X.J., Yu R., Zou K.F. Probiotic Mixture VSL#3 Alleviates Dextran Sulfate Sodium-induced Colitis in Mice by Downregulating T Follicular Helper Cells. *Curr Med Sci.* 2019 Jun;39(3):371–378. doi: 10.1007/s11596-019-2045-z.
31. Zhang R., Qi C.F., Hu Y., Shan Y. et al. T follicular helper cells restricted by IRF8 contribute to T cell-mediated inflammation. *J Autoimmun.* 2019 Jan;96:113–122. doi: 10.1016/j.jaut.2018.09.001.
32. Chao G., Li X., Ji Y., Zhu Y., Li N., Zhang N., Feng Z., Niu M. CTLA-4 regulates T follicular regulatory cell differentiation and participates in intestinal damage caused by spontaneous autoimmunity. *Biochem Biophys Res Commun.* 2018 Nov 2;505(3):865–871. doi: 10.1016/j.bbrc.2018.09.182.
33. Chao G., Li X., Ji Y., Zhu Y., Li N., Zhang N., Feng Z., Niu M. MiR-155 controls follicular Treg cell-mediated humoral autoimmune intestinal injury by inhibiting CTLA-4 expression. *Int Immunopharmacol.* 2019 Jun;71:267–276. doi: 10.1016/j.intimp.2019.03.009.
34. Schneider M.A., Meingassner J.G., Lipp M., Moore H.D., Rot A. CCR7 is required for the in vivo function of CD4+ CD25+ regulatory T cells. *J Exp Med.* 2007 Apr 16;204(4):735–45. doi: 10.1084/jem.20061405.
35. Takagi S., Kinouchi Y., Chida M., Hiwatashi N., Noguchi M., Takahashi S., Shimosegawa T. Strong telomerase activity of B lymphocyte from mesenteric lymph nodes of patients with inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci.* 2003 Oct;48(10):2091–4. doi: 10.1023/a:1026107429546.
36. Tabibian-Keissar H., Zuckerman N.S., Barak M. et al. B-cell clonal diversification and gut-lymph node trafficking in ulcerative colitis revealed using lineage tree analysis. *Eur J Immunol.* 2008 Sep;38(9):2600–9. doi: 10.1002/eji.200838333.
37. Mizoguchi E., Mizoguchi A., Chiba C., Niles J.L., Bhan A.K. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in T-cell receptor alpha-deficient mice with chronic colitis. *Gastroenterology.* 1997 Dec;113(6):1828–35. doi: 10.1016/s0016-5085(97)70002-7.
38. Chassaing B., Etienne-Mesmin L., Bonnet R., Darfeuille-Michaud A. Bile salts induce long polar fimbriae expression favouring Crohn's disease-associated adherent-invasive *Escherichia coli* interaction with Peyer's patches. *Environ Microbiol.* 2013 Feb;15(2):355–71. doi: 10.1111/j.1462-2920.2012.02824.x.
39. Larabi A., Saless L., Cordonnier C., Etienne-Mesmin L., Barnich N., Dalmasso G., Nguyen H.T.T. Differential miRNA-Gene Expression in M Cells in Response to Crohn's Disease-Associated AIEC. *Microorganisms.* 2020 Aug 7;8(8):1205. doi: 10.3390/microorganisms8081205.
40. Vazeille E., Chassaing B., Buisson A. et al. GipA Factor Supports Colonization of Peyer's Patches by Crohn's Disease-associated *Escherichia Coli*. *Inflamm Bowel Dis.* 2016 Jan;22(1):68–81. doi: 10.1097/MIB.0000000000000609.
41. Pararasa C., Zhang N., Tull T.J. et al. Reduced CD27-IgD⁺ B Cells in Blood and Raised CD27-IgD⁺ B Cells in Gut-Associated Lymphoid Tissue in Inflammatory Bowel Disease. *Front Immunol.* 2019 Mar 5;10:361. doi: 10.3389/fimmu.2019.00361.
42. Qian T., Hong J., Wang L., Wang Z., Lu Z., Li Y., Liu R., Chu Y. Regulation of CD11b by HIF-1 α and the STAT3 signaling pathway contributes to the immunosuppressive function of B cells in inflammatory bowel disease. *Mol Immunol.* 2019 Jul;111:162–171. doi: 10.1016/j.molimm.2019.04.005.
43. Watabe T., Nagaishi T., Tsugawa N. et al. B cell activation in the cecal patches during the development of an experimental colitis model. *Biochem Biophys Res Commun.* 2018 Feb 5;496(2):367–373. doi: 10.1016/j.bbrc.2018.01.053.
44. Gardenbroek T.J., Pinkney T.D., Sahami S., Morton D.G. et al. The ACCURE-trial: the effect of appendectomy on the clinical course of ulcerative colitis, a randomised international multicenter trial (NTR2883) and the ACCURE-UK trial: a randomised external pilot trial (ISRCTN56523019). *BMC Surg.* 2015 Mar 18;15:30. doi: 10.1186/s12893-015-0017-1.
45. Vignali D.A., Kuchroo V.K. IL-12 family cytokines: immunological playmakers. *Nat Immunol.* 2012 Jul 19;13(8):722–8. doi: 10.1038/ni.2366.
46. Kaliński P., Hilkens C.M., Sniijders A., Sniijdwint F.G., Kapsenberg M.L. IL-12-deficient dendritic cells, generated in the presence of prostaglandin E2, promote type 2 cytokine production in maturing human naive T helper cells. *J Immunol.* 1997 Jul 1;159(1):28–35. PMID: 9200435.
47. Oppmann B., Lesley R., Blom B., Timans J.C. et al. Novel p19 protein engages IL-12p40 to form a cytokine, IL-23, with biological activities similar as well as distinct from IL-12. *Immunity.* 2000 Nov;13(5):715–25. doi: 10.1016/s1074-7613(00)00070-4.
48. Korta A., Kula J., Gomulka K. The Role of IL-23 in the Pathogenesis and Therapy of Inflammatory Bowel Disease. *Int J Mol Sci.* 2023 Jun 15;24(12):10172. doi: 10.3390/ijms241210172.
49. Tang C., Chen S., Qian H., Huang W. Interleukin-23: as a drug target for autoimmune inflammatory diseases. *Immunology.* 2012 Feb;135(2):112–24. doi: 10.1111/j.1365-2567.2011.03522.x.
50. Li Y., Wang H., Lu H., Hua S. Regulation of Memory T Cells by Interleukin-23. *Int Arch Allergy Immunol.* 2016;169(3):157–62. doi: 10.1159/000445834.
51. Langowski J.L., Zhang X., Wu L., Mattson J.D., Chen T., Smith K., Basham B., McClanahan T., Kastelein R.A., Oft M. IL-23 promotes tumour incidence and growth. *Nature.* 2006 Jul 27;442(7101):461–5. doi: 10.1038/nature04808.
52. Yi Dong, Blake Johnson, Ian Chiu, Tatianna Larman, Rong Li; Investigating the Interaction of Inflammation-Associated Fibroblasts (IAFs) with Colon Epithelial Cells in Inflammatory Bowel Disease (IBD). *J Immunol.* 2023; 210 (1_Supplement): 61.03. doi: 10.4049/jimmunol.210.Supp.61.03.
53. Researchers discover a possible cause of chronic inflammations of Crohn Disease? *Genomics & Genetics Weekly:* 72. August 11, 2006.
54. Wehkamp J., Salzman N.H., Porter E., Nuding S. et al. Reduced Paneth cell alpha-defensins in ileal Crohn's disease. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2005 Dec 13;102(50):18129–34. doi: 10.1073/pnas.0505256102.
55. Dudakov J.A., Hanash A.M., van den Brink M.R. Interleukin-22: immunobiology and pathology. *Annu Rev Immunol.* 2015;33:747–85. doi: 10.1146/annurev-immunol-032414-112123.
56. Lal S., Kandiyal B., Ahuja V., Takeda K., Das B. Gut microbiome dysbiosis in inflammatory bowel disease. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2022;192(1):179–204. doi: 10.1016/bs.pmbts.2022.09.003.
57. Otte J.M., Vordenbäumen S. Role of Antimicrobial Peptides in Inflammatory Bowel Disease. *Polymers.* 2011;(3):2010–2017. doi: 10.3390/polym3042010.
58. Antoni L., Nuding S., Wehkamp J., Stange E.F. Intestinal barrier in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2014 Feb 7;20(5):1165–79. doi: 10.3748/wjg.v20.i5.1165.
59. Velikova T. Immunological aspects of inflammatory bowel disease pathogenesis. *Gastroenterol Hepatol Endosc.* 2018;3(4):1–3. doi: 10.15761/GHE.1000171.
60. Ayabe T., Satchell D.P., Wilson C.L., Parks W.C., Selsted M.E., Ouellette A.J. Secretion of microbicidal alpha-defensins by intestinal Paneth cells in response to bacteria. *Nat Immunol.* 2000 Aug;1(2):113–8. doi: 10.1038/77783.
61. Murphy K., Weaver C. Janeway's Immunobiology. *Garland Science.* 2017. 48. ISBN 978-0-8153-4505-3.

62. Luchetti M.M., Ciccia F., Avellini C., Benfaremo D. et al. Gut epithelial impairment, microbial translocation and immune system activation in inflammatory bowel disease-associated spondyloarthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Jan 5;60(1):92–102. doi: 10.1093/rheumatology/keaa164.
63. Wang J., Chen W.D., Wang Y.D. The Relationship Between Gut Microbiota and Inflammatory Diseases: The Role of Macrophages. *Front Microbiol*. 2020 Jun 9;11:1065. doi: 10.3389/fmicb.2020.01065.
64. Impellizzeri D., Fusco R., Genovese T., Cordaro M. et al. Coriolus Versicolor Downregulates TLR4/NF- κ B Signaling Cascade in Dinitrobenzenesulfonic Acid-Treated Mice: A Possible Mechanism for the Anti-Colitis Effect. *Antioxidants (Basel)*. 2022 Feb 17;11(2):406. doi: 10.3390/antiox11020406.
65. Xia X., Lin H., Luo F., Wu X., Zhu L., Chen S., Luo H., Ye F., Peng X., Zhang Y., Yang G., Lin Q. Oryzanol Ameliorates DSS-Stimulated Gut Barrier Damage via Targeting the Gut Microbiota Accompanied by the TLR4/NF- κ B/NLRP3 Cascade Response In Vivo. *J Agric Food Chem*. 2022 Dec 21;70(50):15747–15762. doi: 10.1021/acs.jafc.2c04354.
66. Pastorelli L., Dozio E., Pisani L.F. et al. Procoagulatory state in inflammatory bowel diseases is promoted by impaired intestinal barrier function. *Gastroenterol Res Pract*. 2015;2015:189341. doi: 10.1155/2015/189341.
67. Liu S., Zhao W., Lan P., Mou X. The microbiome in inflammatory bowel diseases: from pathogenesis to therapy. *Protein Cell*. 2021 May;12(5):331–345. doi: 10.1007/s13238–020–00745–3.
68. Basic M., Peppermüller P.P., Bolsega S., Bleich A., Bornemann M., Bode U., Buettner M. Lymph Node Stromal Cells From Different Draining Areas Distinctly Regulate the Development of Chronic Intestinal Inflammation. *Front Immunol*. 2021 Feb 16;11:549473. doi: 10.3389/fimmu.2020.549473.
69. Acedo S.C., Gotardo E.M., Lacerda J.M., de Oliveira C.C., de Oliveira Carvalho P., Gambero A. Perinodal adipose tissue and mesenteric lymph node activation during reactivated TNBS-colitis in rats. *Dig Dis Sci*. 2011 Sep;56(9):2545–52. doi: 10.1007/s10620–011–1644–8.
70. Schwager S., Detmar M. Inflammation and Lymphatic Function. *Front Immunol*. 2019 Feb 26;10:308. doi: 10.3389/fimmu.2019.00308.
71. Rehal S., Stephens M., Roizes S., Liao S., von der Weid P.Y. Acute small intestinal inflammation results in persistent lymphatic alterations. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2018 Mar 1;314(3):G408–G417. doi: 10.1152/ajpgi.00340.2017.
72. Rehal S., von der Weid P.Y. Experimental ileitis alters prostaglandin biosynthesis in mesenteric lymphatic and blood vessels. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*. 2015 Jan-Mar;116–117:37–48. doi: 10.1016/j.prostaglandins.2014.11.001.
73. Becker F., Potepalov S., Shehzahdi R. et al. Downregulation of FoxC2 Increased Susceptibility to Experimental Colitis: Influence of Lymphatic Drainage Function? *Inflamm Bowel Dis*. 2015 Jun;21(6):1282–96. doi: 10.1097/MIB.0000000000000371.
74. Mathias R., von der Weid P.Y. Involvement of the NO-cGMP-K(ATP) channel pathway in the mesenteric lymphatic pump dysfunction observed in the guinea pig model of TNBS-induced ileitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2013 Mar 15;304(6):G623–34. doi: 10.1152/ajpgi.00392.2012.
75. Low S., Hirakawa J., Hoshino H., Uchimura K., Kawashima H., Kobayashi M. Role of MAdCAM-1-Expressing High Endothelial Venule-Like Vessels in Colitis Induced in Mice Lacking Sulfotransferases Catalyzing L-Selectin Ligand Biosynthesis. *J Histochem Cytochem*. 2018 Jun;66(6):415–425. doi: 10.1369/0022155417753363.
76. Rahier J.F., Dubuquoy L., Colombel J.F., Jouret-Mourin A. et al. Decreased lymphatic vessel density is associated with postoperative endoscopic recurrence in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2013 Sep;19(10):2084–90. doi: 10.1097/MIB.0b013e3182971cec.
77. Shen W., Li Y., Cao L., Cai X., Ge Y., Zhu W. Decreased Expression of Prox1 Is Associated With Postoperative Recurrence in Crohn's Disease. *J Crohns Colitis*. 2018 Nov 9;12(10):1210–1218. doi: 10.1093/ecco-jcc/jyy091.
78. Sato H., Higashiyama M., Hozumi H. et al. Platelet interaction with lymphatics aggravates intestinal inflammation by suppressing lymphangiogenesis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2016 Aug 1;311(2):G276–85. doi: 10.1152/ajpgi.00455.2015.
79. Tacconi C., Schwager S., Cousin N., Bajic D., Sesartic M., Sundberg J.P., Neri D., Detmar M. Antibody-Mediated Delivery of VEGFC Ameliorates Experimental Chronic Colitis. *ACS Pharmacol Transl Sci*. 2019 Aug 1;2(5):342–352. doi: 10.1021/acspstsci.9b00037.
80. Wang X.L., Zhao J., Qin L., Qiao M. Promoting inflammatory lymphangiogenesis by vascular endothelial growth factor-C (VEGF-C) aggravated intestinal inflammation in mice with experimental acute colitis. *Braz J Med Biol Res*. 2016;49(5):e4738. doi: 10.1590/1414–431X20154738.
81. Bandinelli F., Milia A.F., Manetti M., Lastraioli E., D'Amico M., Tonelli P., Fazi M., Arcangeli A., Matucci-Cerinic M., Ibba-Manneschi L. Lymphatic endothelial progenitor cells and vascular endothelial growth factor-C in spondyloarthritis and Crohn's disease: two overlapping diseases? *Clin Exp Rheumatol*. 2015 Mar-Apr;33(2):195–200.
82. D'Alessio S., Tacconi C., Danese S. Targeting lymphatics in inflammatory bowel disease. *Oncotarget*. 2015 Oct 27;6(33):34047–8. doi: 10.18632/oncotarget.6026.
83. Hosono K., Kojo K., Narumiya S., Majima M., Ito Y. Prostaglandin E receptor EP4 stimulates lymphangiogenesis to promote mucosal healing during DSS-induced colitis. *Biomed Pharmacother*. 2020 Aug;128:110264. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110264.
84. Jurisic G., Sundberg J.P., Detmar M. Blockade of VEGF receptor-3 aggravates inflammatory bowel disease and lymphatic vessel enlargement. *Inflamm Bowel Dis*. 2013 Aug;19(9):1983–9. doi: 10.1097/MIB.0b013e31829292f7.
85. Davis R.B., Kechele D.O., Blakeney E.S., Pawlak J.B., Caron K.M. Lymphatic deletion of calcitonin receptor-like receptor exacerbates intestinal inflammation. *JCI Insight*. 2017 Mar 23;2(6):e92465. doi: 10.1172/jci.insight.92465.
86. Merga Y., Campbell B.J., Rhodes J.M. Mucosal barrier, bacteria and inflammatory bowel disease: possibilities for therapy. *Dig Dis*. 2014;32(4):475–83. doi: 10.1159/000358156.
87. Kashirskaya N. Yu., Khavkin A.I. and others. The use of human intestinal organoids in inflammatory bowel diseases: from an experimental model to regenerative therapy. *VDD*. 2023, Vol.5. (in Russ.)
Каширская Н.Ю., Хавкин А.И. и др. Использование кишечных органоидов человека при воспалительных заболеваниях кишечника: от экспериментальной модели к регенеративной терапии. *ВДД*. 2023, Т. 5.
88. Howell K.J., Krawczyk J., Nayak K.M. et al. DNA Methylation and Transcription Patterns in Intestinal Epithelial Cells From Pediatric Patients With Inflammatory Bowel Diseases Differentiate Disease Subtypes and Associate With Outcome. *Gastroenterology*. 2018 Feb;154(3):585–598. doi: 10.1053/j.gastro.2017.10.007.