

DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-183-11-113-117

## Современная нутригеномика и нутригенетика и некоторые метаболические аспекты патогенеза при воспалительных заболеваниях кишечника: взгляд в будущее

Першко А. М., Яровенко И. И.

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» МО РФ (194044, Санкт-Петербург, улица Академика Лебедева, д. 6)

## Modern nutrigenomics and nutrigenetics and some metabolic aspects of pathogenesis in inflammatory bowel diseases: a look into the future

A. M. Pershko, I. I. Yarovenko

Military Medical Academy named after S. M. Kirov (194044, St. Petersburg, Akademika Lebedev street, 6)

**Для цитирования:** Першко А. М., Яровенко И. И. Современная нутригеномика и нутригенетика и некоторые метаболические аспекты патогенеза при воспалительных заболеваниях кишечника: взгляд в будущее. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020;183(11): 113–117. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-183-11-113-117

**For citation:** Pershko A. M., Yarovenko I. I. Modern nutrigenomics and nutrigenetics and some metabolic aspects of pathogenesis in inflammatory bowel diseases: a look into the future. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;183(11): 113–117. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-183-11-113-117

**Першко Анатолий Михайлович**, д.м.н., профессор 2 кафедры (терапии усовершенствования врачей)

**Яровенко Ирина Ильинична**, к.м.н., доцент, заведующая гастроэнтерологическим отделением клиники 2 кафедры (терапии усовершенствования врачей)

Anatoly M. Pershko, M.D., D. Sc. (Medicine), Professor of 2<sup>nd</sup> Therapy department of postgraduate education

Irina I. Yarovenko, Ph.D., associate professor, head of the gastroenterology department of the clinic of 2<sup>nd</sup> Therapy department of postgraduate education

✉ *Corresponding author:*

**Першко  
Анатолий Михайлович**  
Anatoly M. Pershko  
pershkoam@mail.ru

### Резюме

Реализация целевой установки терапии воспалительных заболеваниях кишечника — достижение клиничко-эндоскопической ремиссии в каждом конкретном случае, даже с учетом препаратов биологической терапии, не всегда достижима. Очевиден тот факт, что пациенты с язвенным колитом и болезнью Крона по своей природе являются генетически неоднородными, что проявляется формированием разных клиничко-генетических фенотипов и разных профилей измененной кишечной микробиоты. Современная диетология и нутрициология могут являться важнейшим инструментом тонкой настройки в этой цепи событий и существенным образом повысить эффективность проводимой терапии, в равной мере, способствуя, как нормализации микробного сообщества кишечника, так и, обеспечивая механизмы регулирования экспрессии генов (эпигенетическое воздействие).

**Ключевые слова:** воспалительные заболевания кишечника, нутригеномика, нутригенетика

### Summary

The implementation of the target setting for the treatment of inflammatory bowel diseases — the achievement of clinical and endoscopic remission in each case, even taking into account biological therapy drugs, is not always achievable. It is obvious that patients with ulcerative colitis and Crohn's disease are genetically heterogeneous in nature, which is manifested by the formation of various clinical and genetic phenotypes and various profiles of altered intestinal microbiota. Modern dietetics and nutritionology can be the most important fine-tuning tool in this chain of events and significantly increase the effectiveness of the therapy, equally contributing to both normalization of the intestinal microbial community and providing mechanisms for regulating gene expression (epigenetic effect).

**Keywords:** inflammatory bowel disease, nutrigenomics, nutrigenetics

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), к которым относятся язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК), были и остаются одной из важнейших проблем современной гастроэнтерологии. Все они характеризуются хроническим рецидивирующим течением с вовлечением в патологический процесс многих органов и систем. Примерно 25–30% пациентов с ВЗК не реагируют на терапию глюкокортикоидами и современными препаратами биологической терапии. Ситуация также усугубляется молодым возрастом начала заболевания, необходимостью пожизненной медикаментозной терапии и высоким риском хирургического вмешательства. Это имеет как большие финансовые последствия, так и негативное влияние на качество жизни пациентов.

Причины и механизмы развития ВЗК до конца не познаны. Однако, на сегодняшний день уже мало кто сомневается в том, что какой бы сценарий ни вызывал инициацию ВЗК, это результат генетически детерминированного взаимодействия лимфоидной ткани кишечника с микробиомом кишечника (бактериальные, вирусные и грибковые антигены). В этом контексте, чрезвычайно важной представляется характеристика особенностей хозяина. По сути, все мы продукт из материала заказчика, качество которого определяется нашими генами. В природе существование биологических видов всегда сопровождается естественным отбором. Человеку удалось отменить естественный набор, и его естественная эволюция деградирует с накоплением в популяции людей со скрытыми и явными генетическими дефектами. Международные усилия в проекте геном человека и исследования геномных ассоциаций (GWAS) успешно определили геномную восприимчивость к ВЗК (11). Более 235 генетических локусов, разбросанных по всему геному, являются дополнительным и индивидуальным фактором риска ЯК и БК, включая нуклеотидные полиморфизмы генов NOD2/CARD15, ATG16L1, IRGM, IL23R, CARD9, RNF186, PRDM, RPTN22, получивших обоснование генов восприимчивости к ВЗК (15, 27). Представляет интерес и тот факт, что многие генетические локусы, которые ассоциируются с ВЗК, перекликаются с другими заболеваниями, включая туберкулез, лепру, первичный иммунодефицит и др. (18). Идентификация локусов риска позволила приблизиться к пониманию биологических процессов, лежащих в основе этих заболеваний. Ими явились: дефекты эпителиального барьера (RPTN22), нарушение механизмов распознавания и реакции на микробиоту (CARD9, IRGM, NOD2/CARD15), нарушения процессов аутофагии (ATG16L1 и IRGM) и дисрегуляция Т-хелперов 17 типа (JAK2, IRF4, IL23R, STAT3) в адаптивных иммунных реакциях (11, 16, 18). Важно также отметить, что примерно 30% нуклеотидных полиморфизмов, ассоциируемых с развитием ЯК или БК, перекрываются с локусами связывания транскрипции и под воздействием факторов внешней среды могут влиять на экспрессию генов, а не на структуру или функцию белка.

Полученные данные позволяют сделать и ряд других выводов. С одной стороны, различные варианты наследственной предрасположенности

предопределяют множество клинико-генетических фенотипов ЯК и БК, факт неоспоримый, а с другой – со всей очевидностью объясняют низкую эффективность современных методов терапии. Сегодня мы можем уже говорить не только о генетической восприимчивости к ВЗК, но и построении генетической архитектуры фенотипа и его тяжести в конкретных группах пациентов с ЯК и БК. Так, общеизвестным является факт (1, 2, 27), что пациенты БК и локализацией патологического процесса в подвздошной кишке имеют мутации NOD2/CARD15 (локус 1 ВЗК, расположенный на 16 хромосоме) с тремя вариантами нуклеотидных полиморфизмов – R702 W, G908R и L1007fs. Наличие этого гена повышает риск БК в популяции в 20–40 раз. На клиническом уровне это проявляется стенозирующим поражением тонкой кишки и увеличением потребности в хирургическом лечении. Показано, что гомозиготность по мутациям в этом гене также ассоциируется с перипанальной болезнью (1). При этом мутация R702W увеличивает, а мутация G908R уменьшает риск развития перипанальной болезни. Наличие перипанальной болезни также связано с нуклеотидными полиморфизмами OСТN1 и OСТN2. Мутации в транскрипционном факторе WNT пути (TCF-4) и гетеро- или гомозиготы по полиморфизму +1059G/G в гене С-реактивного белка ассоциируются с вовлечением в патологический процесс дистальной части подвздошной кишки при БК. В свою очередь, полиморфизм rs7574865 в гене STAT4 при БК проявляется локализацией патологического процесса в области толстой кишки (29). При этом воспаление является очевидным ключевым фактором тяжести заболевания при ВЗК и может в конечном итоге влиять на фенотип заболевания. Справедливости ради, следует также отметить, что факторы внешней среды, такие как курение, образ жизни, регион проживания и диета должны быть включены в окончательные схемы построения этого алгоритма (эпигенетическое регулирование экспрессии генов).

Становится все более очевидным, что помимо эффективного доступа к геномной информации, необходимы все более точные метаданные для получения клинической информации о клинико-генетических фенотипах ЯК и БК. Аннотация генов с путями их метаболической перестройки при определенных фенотипах может существенно расширить перспективы терапии в ближайшем будущем.

Микробное сообщество кишечника как причинный фактор или триггер до сих пор остаются более загадочными. Состав микробных сообществ, обитающих в кишечнике, жестко контролируются. Эволюционные биологи предполагают, что микроорганизмы, являющиеся наиболее сильными агентами естественного отбора, развивались вместе со своими человеческими хозяевами, создавая взаимовыгодное «сотрудничество», которое может нарушаться при определенных воздействиях факторов окружающей среды. Возникает также естественный вопрос, подвержены ли варианты микробиоты, связанные с ВЗК, селективному давлению со стороны самого макроорганизма. Так, хорошо уже известен ген БК NOD2/CARD15 (локус

1 ВЗК, расположенный на 16 хромосоме), который ассоциируется только с БК, но не с ЯК. Варианты NOD2/CARD15 встречаются у 35–45% пациентов с БК, за исключением скандинавских, ирландских пациентов и отсутствуют в афро-американской популяции. Продукт гена представляет собой цитозольный белок, который экспрессируется преимущественно на макрофагах и дендритных клетках, а также в большом количестве на клетках Панета. Этот белок связывается с мурамилдипептидом – компонентом грамположительных и грамотрицательных бактерий, что приводит к активации сигнальных путей, опосредованных нуклеарным фактором NFκB. Последний является основным транскрипционным регулятором выработки провоспалительных цитокинов, включая фактор некроза опухоли. В свою очередь, клеткам Панета принадлежит важная роль в врожденной защите хозяина благодаря своей способности секретировать антимикробные пептиды и α-дефензины. Установлено (12), что у генетически модифицированных мышей наблюдается снижение экспрессии α-дефензина в клетках Панета и усиление системной транслокации *Listeria monocytogenes*, а также увеличение общей бактериальной нагрузки в просвете кишечника. Сходным образом изменяется функция клеток Панета у гомозиготных пациентов БК с NOD2/CARD15 (20). Интересно отметить, что полиморфизмы NOD2/CARD15 были недавно идентифицированы как факторы риска развития *Mycobacterium paratuberculosis* – инфекции крупного рогатого скота (21), которая сопровождается поражением тонкой кишки с характерными гранулематозными изменениями, напоминающие морфологические изменения при БК человека.

В 2016 г. Нобелевская премия по физиологии присуждена японскому ученому Есинори Осуми. Открытия автора привели к новой парадигме в нашем понимании о фундаментальной роли и значимости аутофагии для множества физиологических процессов, включая ответ на бактериальную и вирусную инфекцию. Лауреат премии и его коллеги стали первыми учеными, которые смогли идентифицировать гомологи ATG у млекопитающих, а в 2007 г. был идентифицирован первый нуклеотидный полиморфизм гена ATG16L1 и несколько позже – полиморфизм генов IRGM и LRRK2, которые ассоциировались с развитием БК. В ряде работ показано, что однонуклеотидные полиморфизмы (rs2241880, Thr300Ala) в ATG16L1 функционируют в процессах аутофагии, системе клеточной рециркуляции, которая помогает в секвестрации внутриклеточных бактерий и секреции антимикробного пептида клетками Панета. Чрезвычайно важным является и тот факт (13), что наличие полиморфизма T300A в ATG16L1 сопровождается тенденцией к увеличению рода *Bacteroides*, повышением численности *B. Fragilis* и значительным увеличением вида *Bacteroides caccae*. Напротив, численность кластридиальной флоры при этом уменьшается. Полученные результаты свидетельствуют, что присутствие нуклеотидного полиморфизма T300A потенциально может изменять конфигурацию кишечной микробиоты хозяина с изменением численности

бактерий. Установлено (7, 24), что обнаружение мутаций в нескольких вариантах генов восприимчивости к ВЗК (NOD2, IRGM, ATG16L1, CARD9 и FUT2) было связано со снижением бактерий – продуцентов бутирата, таких как *Roseburia spp.* Интересен и тот факт, что снижение продуцентов бутирата также достоверно ассоциировалось с тяжестью заболевания при БК.

Таким образом, анализируя полученные данные, весьма логично предположить, что наличие определенных вариантов генетической предрасположенности к ВЗК может изменять собственный кишечный микробиом, вне зависимости от действия других факторов и, возможно, может служить веским теоретическим обоснованием к формированию новых подходов к использованию пре- и пробиотиков при ВЗК с учетом генетических характеристик хозяина. К сожалению, недавние РКИ по изучению клинической эффективности общеизвестных пре- и пробиотиков при ЯК и БК не являются впечатляющими.

Рассмотрение различных патогенетических механизмов, предлагаемых для развития ВЗК, также подразумевает, что конкретные пищевые нутриенты, вероятно, будут подходящими в этой цепи событий, равным образом, воздействуя как на микробное сообщество кишечника, так и, обеспечивая механизмы регулирования экспрессии генов (эпигенетическое воздействие), но без изменений в кодирующей последовательности ДНК. Важность этой области при ВЗК становится все более признанной в последние годы. (14). Новые концепции взаимодействия определенных нутриентов и генов породили уникальную новую научную область современной медицины – нутригенетику и нутригеномику (5). Результаты исследований в этой области предоставляют информацию о генетической изменчивости, которая возникает в результате взаимодействия определенных нутриентов и генов в соответствии с конкретным состоянием здоровья или заболевания человека, а также об изменениях в экспрессии генов в этих ситуациях. Предполагается, что эти подходы приведут к тому, что клиницисты смогут разработать индивидуальный рецепт питания на основе индивидуальных генетических характеристик, что значительно повысит эффективность лечения пациентов с ЯК и БК. Диетологические методы лечения, безусловно, не исцеляют от ВЗК, однако на определенных этапах естественной истории ВЗК становятся важным терапевтическим инструментом. Это сравнительно новый мультидисциплинарный подход на стыке гастроэнтерологии, диетологии / нутрициологии и генетики.

Установлено, что помимо известных провоцирующих факторов ВЗК, некоторые питательные вещества, такие как насыщенные или мононенасыщенные жирные кислоты, были связаны с рецидивами БК (9), возможно, из-за их провоспалительных эффектов. Напротив, длинноцепочечные полиненасыщенные омега-3 жирные кислоты частично ингибируют некоторые механизмы воспаления, включая экспрессию молекул адгезии, хемотаксис лейкоцитов и адгезивные взаимодействия лейкоцитов с эндотелием. Особенно релевантным

для ВЗК может быть их ингибирование активации провоспалительного фактора транскрипции NF-κB наряду со снижением экспрессии ряда воспалительных генов (4). В свою очередь, наличие ряда пищевых волокон в рационе пациентов с ВЗК играет защитную роль, уменьшая риск возникновения рецидивов. (3). В эксперименте установлено, что лишение животных пищевых волокон способствует обогащению бактерий, разлагающих слизь, что способствует деградации слоя слизистой оболочки толстой кишки и, следовательно, облегчает колонизацию патогенов. Учитывая сложную метаболическую среду на границе между хозяином и микробиотой, потенциальный вклад диетотерапии и отдельных нутриентов при ВЗК трудно переоценить. Так, достаточно хорошо изучена ассоциация генов OСТN1/SLC22A4 и OСТN2/SLC22A5 с риском развития БК. Варианты C1672T (SLC22A4) и G207C (SLC22A5) увеличивают риск развития БК в 2–2,5 раза у гетерозигот и в 4 раза при монозиготном состоянии. Анализ количественного признака экспрессии (eQTL) показывает, что SLC22A5 в OСТN2 сопровождается измененным синтезом белка – переносчика L-карнитина и органических катионов. Карнитин играет обязательную роль в переносе длинноцепочечных жирных кислот в митохондрии для β-окисления, что имеет особое значение для энергетического метаболизма кишечного эпителия и печени. В эксперименте показано, что нарушение окисления жирных кислот может приводить к появлению клинических и морфологических признаков колита. Генетически сниженная экспрессия OСТN2/SLC22A5 при БК может стать особенно актуальной из-за нарушений кишечной микробиоты, продуцирующей энергетические субстраты, или, в контексте воспаления, когда возрастает потребность в энергии макроорганизма. Кроме того, представлены доказательства, согласно которым наличие функционального однонуклеотидного полиморфизма L503F в гене Na-зависимого переносчика органических катионов (OСТN1) повышает риск болезни Крона в некоторых популяциях и сопровождается непереносимостью грибов и кукурузы. OСТN1 кодирует транспортер для эрготионина, грибного метаболита с высоким содержанием в грибах. Авторы заключают, что соответствующие нутригеномные подходы к диетическим рекомендациям могут быть уместными в этой группе (19).

Общезвестно, что селен является мощным антиоксидантом и рассматривается многими авторами (6) в качестве потенциального фактора риска БК. Установлено, что низкое содержание селена в сыворотке крови у пациентов с БК достоверно коррелирует с наличием двух нуклеотидных полиморфизмов в гене SEPHS1 и одного в гене SEPSECS (6). Всего в представленном исследовании было

протестировано 29 нуклеотидных полиморфизмов генов DIO1, DIO2, GPX1, GPX3, SEPHS1, SEPSECS и TXNRD2.

Содержание цинка в крови также регулярно определяется на низком уровне у пациентов с ВЗК (23). Авторы предположили, что низкие концентрации цинка в плазме крови могут быть обусловлены снижением его всасывания из-за определенных вариантов генов (8, 23). При этом пероральный прием сульфата цинка значительно улучшает кишечную барьерную функцию у пациентов с ВЗК и, по-видимому, является эффективным средством профилактики наступления нового рецидива. Установлено, что повышение уровня цинка в крови регулирует проницаемость плотных соединений в покровном эпителии кишечника (10), а также может способствовать повышению всасывания различных флавоноидов с пищей: кверцетина, генистеина, мирицетина и др. К примеру, генистеин, который содержится в соевых бобах, уменьшает выраженность окислительного стресса и тем самым блокирует фосфорилирование тирозинкиназы. В свою очередь, кверцетин увеличивает содержание белков в плотных соединениях кишечного эпителия (26). Кроме того, многие флавоноиды могут вызывать нарушение метилирования ДНК и гистонной структуры.

В ряде исследований показано (31), что витамин D при взаимодействии с вариантами своих рецепторов (VDR) регулирует бактериально-стимулированную активность нуклеарного фактора NF-κB. Различные комбинации этих взаимодействий модулируют реакцию хозяина на инфекцию. Представлены доказательства, согласно которым передача сигналов с помощью витамина D может непосредственно индуцировать экспрессию NOD2/CARD15, что подтверждает гипотезу о значимости витамина D как причинного фактора БК (28). Предполагается, что дефицит витамина D взаимодействует с полиморфизмом VDR и повышает восприимчивость к ВЗК. Многие авторы полагают (30), что модуляция кишечной микробиоты с помощью витамина D может преодолеть некоторые проблемы со здоровьем, которые могут быть связаны с аутоиммунными заболеваниями.

Резюмируя все вышеизложенное можно заключить, что в последние два десятилетия подтверждено взаимодействие нутриентов с генами, приводящее к развитию воспалительных заболеваний кишечника. Некоторые нутриенты могут вызывать нарушение метилирования ДНК и гистонной структуры, тем самым оказывать существенное влияние на экспрессию генов. Определение взаимосвязи между нутриентами и генами и выяснение их связи в качестве провоцирующих или лечебных факторов при ЯК и БК остается пока делом будущего. Если эти проблемы будут решены, то последующие возможности диагностики и терапии окажутся неограниченными.

## Литература | References

1. *Annese V., Lombardi G., Perri F. et al.* Variants of CARD15 are associated with an aggressive clinical course of Crohn's disease – an IG-IBD study. *Am. J. Gastroenterol.* 2005, Vol.100, pp.84–92.
2. *Annese V., Piepoli A., Latiano A. et al.* HLA-DRB1 alleles may influence disease phenotype in patients with inflammatory bowel disease: a critical reappraisal with review of the literature. *Dis. Colon Rectum*, 2005, Vol.48, pp.57–65.
3. *Brotherton C. S., Martin C. A., Long M. D. et al.* Avoidance of fiber is associated with greater risk of Crohn's disease flare in a 6-month period. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2016, Vol.14, pp.1130–6.
4. *Calder P. C.* Omega-3 polyunsaturated fatty acids and inflammatory processes: nutrition or pharmacology? *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2013;75(3):645–662.
5. *Ferguson L. R.* Nutrigenetics, Nutrigenomics and Inflammatory Bowel Diseases. *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2013. Vol 9, pp.735–747.
6. *Gentschew L., Bishop K. S., Han D. Y. et al.* Selenium, selenoprotein genes and Crohn's disease in a case–control population from Auckland, New Zealand. *Nutrients*, 2012, Vol. 4, pp.1247–1259.
7. *Gevers D., Kugathasan S., Denson L. A., et al.* The treatment-naïve microbiome in new-onset Crohn's disease. *Cell Host Microbe*, 2014, Vol.15, pp.382–92.
8. *Griffin I. J., Kim S. C., Hicks P. D. et al.* Zinc metabolism in adolescents with Crohn's disease. *Pediatr. Res.* 2004;56(2):235–239.
9. *Guerreiro C. S., Ferreira P., Tavares L., et al.* Fatty acids and TNFalpha polymorphisms: an example of nutrigenetics in Crohn's disease. *Am. J. Gastroenterol.* 2009, Vol.104, pp. 2241–2249.
10. *Hering N. A., Schulzke J. D.* Therapeutic options to modulate barrier defects in inflammatory bowel disease. *Dig. Dis.* 2009; 27(4):450–454.
11. *Jostins L, Ripke S, Weersma RK, et al.* Host–microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature.* 2012, Vol. 491, pp. 119– 124.
12. *Kobayashi K. S., Chamaillard M., Ogura Y., Henegariu O. et al.* Nod2-dependent regulation of innate and adaptive immunity in the intestinal tract. *Science.* 2005, Vol.307, pp.731–34.
13. *Lavoie S., Conway K., Lassen K. et al.* The Crohn's disease polymorphism, ATG16L1 T300A, alters the gut microbiota and enhances the local Th1/Th17 response. *RESEARCH ARTICLE.* 2019. Vol. 22.
14. *Lee G., Buchman A.* DNA-driven nutritional therapy of inflammatory bowel disease. *Nutrition.* 2009, Vol.25, no.9, pp.885–891.
15. *Liefferinckx C., Franchimont D.* Viewpoint: Toward the Genetic Architecture of Disease Severity in Inflammatory Bowel Diseases. *Inflammatory Bowel Diseases.* 2018, Vol. 24, no. 7, pp.1428–1439.
16. *Liu J. Z., van Sommeren S, Huang H, et al.* Association analyses identify 38 susceptibility loci for inflammatory bowel disease and highlight shared genetic risk across populations. *Nat. Genet.* 2015, Vol. 47, pp.979– 986.
17. *Molodecky N. A. et al.* Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*, 2012, Vol.142, pp.46–54.
18. *Pazmandi J., Kalinichenko A., Ardy R. C., Boztug K.* Early-onset inflammatory bowel disease as a model disease to identify key regulators of immune homeostasis mechanisms. *Immunological Reviews.* 2019, Vol.287, no.1.
19. *Petermann I., Triggs C., Claudia Huebner C. et al.* Mushroom intolerance: a novel diet–gene interaction in Crohn's disease. *Br. J. Nutr.* 2009;102(4):506–508.
20. *Petnicki-Ocwieja T., Hrnecir T., Liu Y-J, Biswas A. et al.* Nod2 is required for the regulation of commensal microbiota in the intestine. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2009, Vol.106, pp.15813–18.
21. *Pinedo P.J., Buergelt C. D., Donovan G. A. et al.* Association between CARD15/NOD2 gene polymorphisms and paratuberculosis infection in cattle. *Vet. Microbiol.* 2009, Vol.134, pp.346–52.
22. *Rayman M. P.* Selenium and human health. *Lancet.* 2012;379(9822):1256–1262.
23. *Ringstad J., Kildebo S., Thomassen Y.* Serum selenium, copper, and zinc concentrations in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Scand. J. Gastroenterol.* 1993;28(7):605–608.
24. *Rooks M. G., Garrett W. S.* Gut microbiota, metabolites and host immunity. *Nat. Rev. Immunol.* 2016, Vol.16, pp.341–52.
25. *Silverberg M. S.* OCTNs: Will the Real IBD5 Gene Please Stand Up? *World J. Gastroenterol.* 2006, Vol. 21, pp. 3678–81.
26. *Suzuki T., Hara H.* Role of flavonoids in intestinal tight junction regulation. *J. Nutr. Biochem.* 2011;22(5):401–408.
27. *Tsianos E.V., Katsanos K. H., Tsianos V.E.* Role of genetics in the diagnosis and prognosis of Crohn's disease. *World J. Gastroenterol.* 2011, Vol.28, pp. 5246–5259.
28. *Wang T. T., Dabbas B., Laperriere D. et al.* Direct and indirect induction by 1,25-dihydroxyvitamin D3 of the NOD2/CARD15-defensin beta2 innate immune pathway defective in Crohn disease. *J. Biol. Chem.* 2010;285(4):2227–2231.
29. *Waschke K. A., Villani A. C., Vermeire S. et al.* Tumor necrosis factor receptor gene polymorphisms in Crohn disease: association with clinical phenotypes. *Am. J. Gastroenterol.* 2005, Vol.100, pp.1126–1133.
30. *Weiss S. T.* Bacterial components plus vitamin D: the ultimate solution to the asthma (autoimmune disease) epidemic? *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011;127(5):1128–1130.
31. *Wu S., Liao A. P., Xia Y. et al.* Vitamin D receptor negatively regulates bacterial-stimulated NF-kappaB activity in intestine. *Am. J. Pathol.* 2010;177(2):686–697.