



Эффекты пектина на желудочно-кишечный тракт у человека

Хавкин А. И.^{1,2}, Николайчук К. М.³, Николаева В. Д.³, Веремченко А. С.³, Левченко И. Д.³, Платонова П. Я.³, Новикова М. Ф.³, Тумас А. С.³, Вергунова Е. Е.³, Шрайнер Е. В.^{3,4}

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

² Белгородский государственный национальный исследовательский университет, (ул. Победы, 85, Белгород, 308015, 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)

Для цитирования: Хавкин А. И., Николайчук К. М., Николаева В. Д., Веремченко А. С., Левченко И. Д., Платонова П. Я., Новикова М. Ф., Тумас А. С., Вергунова Е. Е., Шрайнер Е. В. Эффекты пектина на желудочно-кишечный тракт у человека. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2024;223(3): 119–133. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-223-3-119-133

✉ 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

Николайчук Кирилл Михайлович, студент Института медицины и психологии В. Зельмана

Шпайнер Евгения Владимировна, к.м.н., врач гастроэнтеролог, педиатр, научный сотрудник; доцент кафедры акушерства и гинекологии медицинского факультета

Николаева Валерия Дмитриевна, 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

Тумас Артем Сергеевич, студент Института медицины и психологии В. Зельмана

Вергунова Екатерина Евгеньевна, студент Института медицины и психологии В. Зельмана

Резюме

В представленной статье обсуждается комплексное воздействие пектинов, особенно цитрусового происхождения, на функциональные и биологические процессы в организме. Основное внимание уделяется их структурным характеристикам, механизмам взаимодействия с клетками врожденного иммунитета и их потенциальному влиянию на развитие и регуляцию воспалительных заболеваний кишечника. Обсуждается роль метилэтерификации пектинов в их биологической активности. Снижение степени метилэтерификации улучшает биодоступность пектинов и их взаимодействие с клеточными рецепторами, такими как Toll-подобные и галектин-3, что важно для их противовоспалительных и антиадгезивных свойств. Структурные модификации пектинов, как было показано, напрямую влияют на их способность модулировать иммунные ответы и взаимодействовать с микробиотой кишечника, что способствует укреплению кишечного барьера и снижению воспалительных процессов. Многообещающие результаты показали эксперименты с использованием пектинов в диетах направленных на лечение воспалительных заболеваний кишечника, таких как неспецифический язвенный колит и болезнь Крона. Несмотря на обнаруженное противовоспалительное воздействие, полный механизм действия пектинов и их влияние на различные типы воспалительных клеток, таких как Th17 и Th1, требует дополнительного исследования.

EDN: QDR TSA



Ключевые слова: пектин, цитрусовый пектин, пищевые волокна, микробиоты кишечника, воспалительные заболевания кишечника

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-223-3-119-133>

The Effects of Pectin on the Gastrointestinal Tract in Humans

A. I. Khavkin^{1,3}, K. M. Nikolaychuk², E. V. Shrayner^{2,4}, V. D. Nikolaeva², A. S. Veremenko²,
I. D. Levchenko², P. Ya. Platonova², M. F. Novikova², A. S. Tumas², E. E. Vergunova²

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 National Research University, (85, Pobedy str., Belgorod, 308015, Russia)

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

For citation: Khavkin A. I., Nikolaychuk K. M., Shrayner E. V., Nikolaeva V. D., Veremenko A. S., Levchenko I. D., Platonova P. Ya., Novikova M. F., Tumas A. S., Vergunova E. E. The Effects of Pectin on the Gastrointestinal Tract in Humans. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2024;223(3): 119–133. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-223-3-119-133

✉ **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, Medical Institute; 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 of the institute of chemical; ORCID: 0000-0003-3606-4068

Valeria D. Nikolaeva, 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

Artem S. Tumas, student at the V. Zelman Institute of Medicine and Psychology; ORCID: 0009-0004-1138-6049

Ekaterina E. Vergunova, student, V. Zelman Institute of Medicine and Psychology; ORCID: 0009-0003-0793-4236

Summary

The presented article discusses the complex effect of pectins, especially of citrus origin, on functional and biological processes in the body. The main attention is paid to their structural characteristics, mechanisms of interaction with cells of innate immunity and their potential influence on the development and regulation of inflammatory bowel diseases. The role of methylesterification of pectins in their biological activity is discussed. Reducing the degree of methyl esterification improves the bioavailability of pectins and their interaction with cellular receptors such as Toll-like and galectin-3, which is important for their anti-inflammatory and anti-adhesive properties. Structural modifications of pectins have been shown to directly affect their ability to modulate immune responses and interact with the gut microbiota, which helps to strengthen the intestinal barrier and reduce inflammation. Promising results have been shown by experiments using pectins in diets aimed at treating inflammatory bowel diseases such as non-specific ulcerative colitis and Crohn's disease. Despite the anti-inflammatory effects found, the full mechanism of action of pectins and their effect on different types of inflammatory cells, such as Th17 and Th1, requires further investigation

Keywords: pectin, citrus pectin, dietary fibre, gut microbiota, inflammatory bowel disease

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

Введение

В настоящем обзоре мы сконцентрировались на изучении пектинов – растворимых пищевых волокон, выделенных из клеточных стенок таких плодов и корнеплодов, как цитрусовые, яблоки, сахарная свекла и картофель [1]. Пектин, представляющий собой комплекс полисахаридов, преимущественно состоит из гомо- и галактуронана (линейные сегменты 1,4-D-галактуронана) и рамногалактуронана

(разветвленные сегменты), которые являются основной его молекулярной структурой [1].

Особенно значимым является вариабельность структурных характеристик пектина (степень метилирования, молекулярная масса и структура боковых цепей), поскольку эти факторы определяют его функциональные свойства [1]. В ряде научных исследований, проведенных на человеке

и животных было установлено, что пектин оказывает защитное воздействие на кишечный барьер, предотвращая его повреждения [2, 3, 4].

Интерес в научном сообществе к пектину обусловлен его способностью взаимодействовать непосредственно с иммунным барьером желудочно-кишечного тракта через связывание с иммунными рецепторами [1, 5]. Кроме того, доказано, что пектин способствует поддержанию и укреплению здоровья кишечника не только прямым воздействием, но и косвенно, стимулируя рост полезной

микробиоты, что способствует формированию более здоровой микробиоты кишечника [6].

Научные исследования последних лет подтверждают, что структурные особенности пектина имеют существенное значение для его полезного влияния на здоровье человека [7]. Понимание взаимосвязей между химической структурой пектина и его функциональными свойствами открывает перспективы для разработки новых пектинсодержащих продуктов, направленных на профилактику и замедление развития болезней.

Строение и распространенность пектинов

Основным компонентом пектина являются молекулы галактуроновой кислоты (GalA), соединённые в цепочку через α -1,4-гликозидные связи. Примечательно, что определённые участки пектиновых молекул могут целиком состоять из GalA, образуя гомогалактуронаны, которые занимают до 70% от общего количества пектина. Эти участки допускают метилэтерификацию на C6-карбоксильных позициях и ацетилирование на O-2 или O-3, что типично для пектина сахарной свеклы [1]. Уровень метилэтерификации (DM) галактуроновых остатков оказывает существенное влияние на свойства пектиновых структур, позволяя классифицировать их на пектин с низкой метилэтерификацией (менее 50%) и высокой метилэтерификацией (более 50%) [1]. Данный параметр, вместе со степенью блочности, которая отражает распределение неэтерифицированных галактуроновых остатков, определяет структурное и функциональное многообразие пектина. Так, пектин с высокой степенью блочности характеризуется упорядоченным распределением неэтерифицированных GalA, в отличие от пектина с низкой степенью блочности, где такое распределение более хаотично [8].

Гомогалактуронан присутствует в широком спектре растений, например в подсолнечнике, цитрусовых, клеточных стенках эндосперма риса и яблоках [1]. Помимо гомогалактуронана, пектиновые молекулы могут содержать и другие структурные домены, такие как ксилогалактуронан, апиогалактуронан, рамногалактуронан I (RG-I) и рамногалактуронан II (RG-II). Ксилогалактуронан представляет собой гомогалактуронан с присоединёнными ксилозными остатками, тогда как апиогалактуронан содержит моно- или дисахариды апиодуранозила. RG-I и RG-II различаются по своей структуре: RG-I имеет дисахаридный скелет из чередующихся остатков галактуроновой кислоты и рамнозы, где рамноза может иметь боковые цепи из галактозы или арабинозы, а RG-II состоит из остатков галактуроновой кислоты, формируя сложные структуры с разветвлёнными сахарными остатками, связанными 21 типом гликозидных связей [1, 9].

Пектины были обнаружены в ряде растительных продуктов, например в яблоках, сахарной свекле, абрикосах, моркови, капусте, луке и груше [1].

Кишечный барьер и пектины

В современных исследованиях пектинам отводится важная роль в поддержании здоровья желудочно-кишечного тракта, где они оказывают многофакторное воздействие, более того пектин после системного всасывания положительно воздействует на организм человека в целом [1, 10]. Однако наиболее значимым считается их способность модулировать функции кишечного иммунного барьера [10].

Желудочно-кишечный барьер представляет собой сложную систему, состоящую из нескольких слоев: кишечной микробиоты, кишечной слизи, функционального слоя (перистальтика кишечника, работа печени и билиарного тракта, функционирование соляной кислоты, панкреатических ферментов и желчи), иммунологический слой (включает, антимикробные пептиды, Toll-подобный рецепторы, MAMPs и PAMPs, лимфоузлы, Т-клетки и В-клетки, иммуноглобулины, цитокины), сосудисто-кишечный барьер и печеночный барьер [11].

Слизистый слой выступает в роли физического барьера, разделяющего эпителий и микробиоту, а также служит субстратом для микробного роста,

что модифицирует его свойства и структуру [12, 13]. Этот слой в основном формируется гликопротеинами – муцинами, производимыми бокаловидными клетками, и включает важные противомикробные и иммунные компоненты [14]. Пектин, как один из компонентов, входящих в состав продуктов питания, активно участвует в укреплении слизистого слоя [15].

Так процесс секреции муцинов и других секреторных продуктов усиливается под воздействием микробиоты и пищевых компонентов (в т.ч. и пектина), активируя рецепторы распознавания образцов (PRRs) и стимулируя выработку КЦЖК (короткоцепочечных жирных кислот) [1, 16]. Кроме того, слизистый слой защищен иммуноглобулином А (IgA) и антимикробными веществами, производимыми клетками Панета [17, 18].

Под слизистым слоем находится эпителиальный слой, состоящий из энтероцитов и секреторных клеток, включая бокаловидные клетки и клетки Панета [19]. Важной особенностью этого слоя являются микроскладчатые (М) клетки, расположенные

на пейеровых бляшках (PP), которые выполняют функцию выборки и представления антигенов иммунной системе [20]. Эпителиальный барьер, таким образом, обеспечивает регуляцию проницаемости, что критически важно для поддержания гомеостаза собственной пластинки и, следовательно, всего ЖКТ и организма в целом [1].

Собственная пластинка, в свою очередь содержит большое количество иммунных клеток, причем 70–80% всех иммунных клеток организма сосредоточено в лимфоидной ткани, ассоциированной с кишечником (GALT), которая включает непосредственно саму собственную пластинку, пейеровы бляшки и мезентериальные лимфатические узлы [12]. В собственной пластинке находятся как клетки врожденного иммунитета (дендритные клетки и макрофаги), так и адаптивного (В-клетки и Т-клетки), которые в совокупности обеспечивают распознавание и иммунный ответ на антигены [1, 21].

Дендритные клетки играют центральную роль в презентации антигенов, тем самым активируя адаптивные иммунные ответы и способствуя дифференцировке наивных Т-клеток в различные субпопуляции, включая Treg (регуляторные Т-клетки) и Т-хелперы (Th1, Th2, Th9, Th17, Th22) [22]. Микробные продукты, в том числе КЦЖК, могут также модулировать иммунный ответ, способствуя дифференциации Т-клеток [1].

На уровне пейеровых бляшек антигенная информация, полученная через М-клетки, обрабатывается и передается адаптивной иммунной системе, что ведет к специализации иммунных реакций, направленных на конкретные антигены, и формированию плазматических клеток, продуцирующих IgA [23].

Коммуникация между различными частями кишечного иммунного барьера, включая собственную пластинку и пейеровы бляшки с мезентериальными лимфатическими узлами, осуществляется через дендритные клетки, экспрессирующие CD103, что способствует миграции и последующей активации наивных Т-клеток и В-клеток [1].

Таким образом, поддержание баланса между противовоспалительными и провоспалительными иммунными ответами в ЖКТ критически важно для обеспечения защиты организма от патогенов и формирования толерантности к пищевым антигенам и комменсальной микробиоте. Интересно отметить, что механизмы толерантности к пищевым антигенам и микробиоте различаются в разных отделах ЖКТ, что подчеркивает сложность и специфичность иммунных процессов в различных его частях [24, 25]. В этом контексте пектин, воздействуя непосредственно на иммунные клетки в тонкой кишке и модулируя микробиоту в толстой кишке, играет важную роль в регуляции иммунного баланса в ЖКТ.

Выше изложена схема, дающая общее понимание о том, как пектины регулируют работу кишечного барьера, однако имеются исследования, которые описывают подобное взаимодействие между пектинами цитрусовых и кишечного барьера [26].

В ходе проведенных экспериментов *in vitro* было обнаружено, что цитрусовый пектин формирует

плотную матрицу гидрогеля при взаимодействии с гликопротеинами муцина внутреннего эпителиального слоя, что свидетельствует о его высокомолекулярном потенциале [26]. Исследования показали, что пектин с различной степенью метилэтерификации проявляет различное воздействие в отношении слизистой оболочки. Так, цитрусовый пектин с метилэтерификацией 94% формировал стабильную гелевую матрицу на поверхности ткани, в то время как пектин с метилэтерификацией 25% проникал глубже в стенку ткани [26].

В другом исследовании было продемонстрировано, что цитрусовый пектин, подвергшийся *in vitro* перевариванию, оказывает значительное влияние на функционирование кишечного барьера в клеточной модели ИРЕС-J2, уменьшая экспрессию генов TLR4 (Толл-подобный рецептор 4) и CLDN-1 (ген белка клаудина-1) и активируя NOD1 (Nucleotide-binding oligomerization domain-containing protein 1), что указывает на его потенциальные противовоспалительные и регенеративные свойства в нестрессовых условиях [27].

Исследования в области цитрусового пектина также раскрыли его способность поддерживать целостность и уменьшать проницаемость клеточного монослоя, особенно в моделях, подверженных патогенной агрессии *S. rodentium*. Было выявлено, что цитрусовый пектин с разной степенью метилэтерификации (32%, 59%, 64%) эффективно поддерживает трансэпителиальное электрическое сопротивление (TEER) и снижает проницаемость в монослое клеток СМТ93, что демонстрирует его потенциал как защитного агента [28]. Интересно, что независимо от инфекции *S. rodentium*, цитрусовый пектин активировал сигнальный путь NF-κB/AP-1 через TLR2 (Толл-подобный рецептор 2), указывая на его прямое модулирующее воздействие на клеточные защитные механизмы.

В контексте антагонистического взаимодействия с патогенами, как нативные, так и ферментативно модифицированные формы цитрусового пектина предотвращали секрецию провоспалительного цитокина ИЛ-8 клетками Сасо-2 при воздействии на них *Salmonella typhimurium* и *Listeria monocytogenes*. Это подчеркивает роль цитрусового пектина в селективном поддержании адгезии пробиотических культур, таких как *Lactocaseibacillus casei* и *Bifidobacterium lactis* [29]. Было установлено, что ферментативно обработанные цитрусовые остатки обладали улучшенными антибактериальными и пребиотическими свойствами по сравнению с немодифицированными [19].

В исследовании под воздействием фторболовых эфиров было показано, что цитрусовый пектин с метилэтерификацией 30%, 56% и 74% способен сохранять целостность монослоя клеток Т84, подтверждая его роль как эффективного защитного агента препятствующего разрушению кишечного барьера [30].

В ходе научных исследований на крысах было выявлено, что введение цитрусового пектина значительно стимулирует пролиферацию слизистой оболочки, увеличивает длину и массу кишечника, а также способствует росту уровня кишечных короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) [26].

Эти наблюдения сходятся с результатами исследований проведенных *in vitro* и демонстрируют потенциальную эффективность цитрусового пектина в улучшении функционального состояния кишечного барьера при различных стрессовых воздействиях на организм животных.

В частности, в экспериментах на крысах, страдающих колитом, вызванным метотрексатом, было замечено, что цитрусовый пектин снижает проницаемость кишечного барьера, уменьшает бактериальную транслокацию, снижает экспрессию МРО (миелопероксидазы) и общее содержание воды в кишечнике. Кроме того, цитрусовый пектин стимулировал восстановление слизистой оболочки, повышал содержание белков и нуклеиновых кислот [26]. Подобные эффекты наблюдались и в экспериментах на мышах, где цитрусовый пектин уменьшал адгезию гранулоцитов в брюшной полости, снижал повреждение тканей кишечника, продукцию реактивных форм кислорода и экспрессию МРО [31].

В дополнение к этому, при исследовании модели илеита, вызванного доксорубицином у мышей, введение цитрусового пектина с уровнем метилэтерификации 7% значительно уменьшило апоптоз клеток крипт, инфильтрацию провоспалительных клеток и экспрессию цитокинов и хемокинов, таких как TNF- α (Фактор некроза опухоли альфа), MCP-1 (Моноцитарный хемотаксический протеин-1), ИЛ-6 и CXCL-1 (Chemokine (C-X-C motif) ligand 1) [5].

В рамках исследований на мышах с DSS-индуцированным колитом, использование цитрусового пектина или отходов цитрусовых фруктов способствовало снижению экспрессии противовоспалительных молекул, включая TNF- α , ИЛ-1 β -16, iNOS (синтазы оксида азота), ICAM-1 (Intercellular Adhesion Molecule 1 или белок CD54), снижало мукозальное повреждение, снижало инфильтрацию слизистой оболочки провоспалительными клетками, а также снижало экспрессию провоспалительных молекул – TNF- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-17а, ИЛ-12, MCP-1 и CXCL2 (Chemokine (C-X-C motif) ligand 2) [32, 33, 34]. Наблюдалось также восстановление целостности кишечного барьера, проявляющееся через увеличенные уровни экспрессии MUC3 (Enhanced membrane-tethered mucin 3) и белков плотных соединений, таких как ZO-1/2 (белок плотного соединения-1/2), окклюдина, CLDN-3/-7 и JAM-A [32, 33, 35].

Пектины, иммунные клетки и их рецепторы

Пектин и слизистый слой. В рамках научного исследования, нацеленного на изучение влияния пектинов на укрепление слизистого барьера, были получены данные, которые заслуживают детального рассмотрения. Пектиновые волокна проявляют заметные мукоадгезивные свойства, способствуя укреплению слизистого слоя и тем самым ограничивая проникновение патогенных веществ в подлежащие тканевые структуры, что предотвращает развитие воспалительных реакций [38].

Параллельно с этим, исследования показали, что диета с содержанием цитрусового пектина ведет к уменьшению активности провоспалительных белков (ИЛ-6/-17, МРО), снижению проницаемости кишечника (по механизму FD4/LPS), уменьшению инфильтрации провоспалительными клетками, соотношению веса к длине толстой кишки и степени повреждения эпителиальной и слизистой оболочки. Отмечено увеличение числа бокаловидных клеток и улучшение экспрессии ZO-1 (белок плотного соединения-1), что способствует улучшению соотношения ворсин к криптам в кишечнике. Это важный показатель структурной и функциональной целостности кишечной слизистой оболочки. Ворсины – это выступы слизистой оболочки кишечника, которые увеличивают её площадь для эффективного всасывания питательных веществ, а крипты – это впадины между ворсинами, содержащие стволовые клетки, обеспечивающие обновление клеток ворсин. Здоровая структура и соотношение ворсин к криптам (V/C) указывают на нормальное функционирование кишечника и его способность к регенерации [36].

Помимо этого, в исследованиях на кошках было установлено, что цитрусовый пектин способствует заживлению язв в тонком кишечнике, образование которых индуцировано введением индометацина [26]. В исследованиях на курах с кокцидиозом применение цитрусового пектина привело к уменьшению толщины серозной оболочки, количества шизонтов в энтероцитах илеума и снижению экспрессии гена ИЛ-12 β . Было также отмечено повышение численности бокаловидных клеток, соотношения V/C, массы слепой кишки, уровней КЦЖК и уменьшение экспрессии провоспалительных цитокинов, таких как INF γ и ИЛ-1 β [37]. Однако стоит отметить, что цитрусовый пектин также способствовал активации провоспалительного ответа и снижению ростовой активности у неинфицированных птиц [37].

Добавление цитрусовой пульпы в рацион свиней не оказало значительного влияния на изменения в морфологии кишечника или его воспалительном статусе [26]. Однако, в отдельных исследованиях, использование цитрусового пектина приводило к значительному повышению уровня КЦЖК в слепой кишке или фекалиях, что, вероятно, способствовало вышеописанным изменениям в структуре кишечника и его иммунном статусе [32, 33, 37].

Следует отметить, что структура пектина играет ключевую роль в его функциональной активности. Согласно исследованиям, проведенным как *in vitro* на клеточных линиях HT-29MTX, так и *in vivo* на крысиных моделях, пектин с уровнем метилэтерификации 30 (DM30) обладает способностью стимулировать выработку слизи в бокаловидных клетках, не оказывая влияния на их количественный состав [39]. Это противопоставляет его пектину с DM59, чьё воздействие на секрецию слизи не было зафиксировано в условиях *in vivo*.

Более детальный анализ мукоадгезивных свойств пектинов позволяет установить, что пектин с низкой степенью метилэтерификации (DM38) не может взаимодействовать с муцинами из-за отрицательного заряда галактуроновых кислот, что исключает его прямое мукоадгезивное действие [1]. Напротив, пектин с DM30 проникает через слизистую оболочку и достигает эпителиальных клеток, активизируя их секреторную функцию, что ведет к усиленной продукции слизи [1].

Особое внимание заслуживает пектин с DM70, который способен формировать водородные связи с муцинами, образуя гелеобразные сети, что способствует не только укреплению слизистой оболочки, но и обеспечивает её защиту от проникновения патогенов [1]. Таким образом, пектин с большим уровнем метилэтерификации играет роль защитного барьера, но не участвует непосредственно в стимуляции процесса секреции слизи бокаловидными клетками.

Завершая анализ, нельзя не упомянуть о пектинах типа RG-I, чья структура обеспечивает эффективную защиту слизистого слоя. Исследования на моделях мышей с колитом, вызванным декстрансульфатом натрия (ДСС), показали, что RG-I способен сохранять не только количественный состав бокаловидных клеток, но и уровень экспрессии белка Мис-1 (Муцин-1) [40]. Это свидетельствует о значительном потенциале пектиновых структур в обеспечении целостности и функциональности слизистого барьера.

Пектины и эпителиальный барьер. Важнейшую роль в сохранении целостности эпителиального слоя желудочно-кишечного тракта играют пищевые волокна. Эти вещества способствуют укреплению эпителиальной целостности, путём стимуляции продукции КЦЖК микробиотой кишечника [1]. В этом контексте, пектин, как один из компонентов пищевых волокон, заслуживает особого внимания. Исследования показали, что воздействие пектинов на эпителиальную целостность зависит от состояния здоровья. У здоровых людей четырехнедельное употребление пектина не привело к значимым изменениям в экспрессии генов, связанных с плотными контактами, у молодых и пожилых людей, что свидетельствует о стабильности эпителиального барьера [4]. В то же время, на фоне патологических состояний, как показано на примере детей из Бангладеша с персистирующей диареей, пектин существенно снижал эпителиальную проницаемость [1], а также поддерживал эпителиальную целостность у крыс на фоне воздействия диеты с высоким содержанием жиров [3].

Более детальное рассмотрение показывает, что не все виды пектинов одинаково влияют на эпителиальную целостность. Особый интерес вызывают исследования, демонстрирующие различное влияние пектинов с разной степенью метилэтерификации молекулярных цепей (DM). Так, пектин с DM63 не обеспечивал усиления эпителиальной целостности кишечника у здоровых взрослых и пожилых людей [4]. Напротив, пектин с DM30 и DM74 показал значительно более высокую защитную активность против эпителиальных нарушений, вызванных РМА (форбол-12-миристан-13-ацетат),

чем пектин с DM56 [1]. Кроме того, пектин с DM7 способствовал поддержанию эпителиальной целостности у мышей с церулеин-индуцированным панкреатитом [2].

Эти данные подчеркивают, что специфические структурные характеристики пектинов, особенно степень их метилэтерификации, определяет их способность модулировать эпителиальную проницаемость. Важное дополнение к этой картине вносят результаты, касающиеся пектинов с полисахаридной структурой RG-I, которые продемонстрировали свою эффективность в снижении проницаемости кишечника и поддержании структуры кладина-1 в клетках Сасо-2 [40]. Таким образом, пектиновые вещества, обладающие определенной степенью метилэтерификации или содержащие структуру RG-I, служат как факторы в поддержании и восстановлении эпителиальной целостности, что открывает новые перспективы для исследований и терапевтического использования в контексте различных заболеваний.

Пектин, врожденный иммунитет и Пейеровы бляшки. В рамках научных разработок последних лет обрело подтверждение предположение о способности пищевых волокон, а именно пектинов, напрямую влиять на клетки врожденного иммунитета, включая макрофаги и дендритные клетки (ДК). Воздействие пектинов на иммунные клетки описывается как двустороннее: они могут как активировать, так и подавлять иммунные реакции [41–44]. В этом контексте было выявлено, что пектины способны проникать в пейеровы бляшки через М-клетки, обеспечивая тем самым активацию клеточного иммунитета [1, 41, 45, 46].

Результаты исследований *in vitro* продемонстрировали, что механизмы активации и подавления дендритными клетками и макрофагами индуцируются через прямое взаимодействие с пектинами, которые обладают различной структурной организацией [42, 43, 44, 47]. Так, установлено, что структура молекулярного скелета пектина критична для его активационной функции, так как пектиновые гидролизаты с пониженной молекулярной массой лишены таковой [46]. Особое внимание в этом аспекте уделяется пектинам RG-I и RG-II, которые демонстрируют различную степень воздействия на иммунные клетки, причем RG-I пектин проявляет более выраженную активирующую способность по сравнению с RG-II [44, 47].

Степень метилэтерификации (DM) пектинов также играет значимую роль в их иммунной активности. Обнаружено, что частичное деметилирование, например, снижение DM с 57 до 21, усиливает активирующие свойства пектинов на макрофаги [43]. В то же время, уменьшение DM с 85 до 17 приводило к противоположному эффекту, что, по всей видимости, объясняется потерей активирующих боковых цепей RG-I в процессе специфической обработки [48].

С другой стороны, некоторые структуры пектинов способны ингибировать активность макрофагов и дендритных клеток, как было выявлено в исследованиях, где анализировалась секреция ИЛ-6 под воздействием LPS (липополисахариды) [41, 42, 43]. Также существуют данные о большой роли

высокоразветвленных боковых цепей пектинов для осуществления противовоспалительного действия [41]. В частности, исследования подчеркнули, что устранение боковых цепей RG-I ведет к усилению подавляющего действия пектинов на процессы секреции цитокинов [42].

Таким образом, с учетом вышеизложенного, можно констатировать, что комплексное

воздействие пектинов на иммунную систему зависит от их структурных характеристик, таких как молекулярная масса, степень метилэтерификации и особенности боковых цепей RG-I и RG-II. Эти параметры определяют потенциал пектинов как модуляторов иммунной реактивности, позволяя тем самым раскрыть новые перспективы для разработки методов иммунотерапии.

Пектины и рецепторы распознавания молекулярных образов

В рамках современных исследований врожденного иммунитета, особое внимание уделяется взаимодействию клеток иммунной системы с пищевыми волокнами, медиатором которого выступают рецепторы, распознающие образы (Pattern Recognition Receptors, PRRs). Эти молекулы экспрессируются на макрофагах, дендритных клетках (ДК), нейтрофилах и эпителиальных клетках, функционируют как сенсоры для молекулярных структур, ассоциированных с патогенами (Pathogen-Associated Molecular Patterns, PAMPs) и молекул, высвобождаемых поврежденными клетками (Damage-Associated Molecular Patterns, DAMPs), способствуя инициации ответов врожденного иммунитета [1].

Последние исследования подчеркивают значимость взаимодействия между пищевыми волокнами, в частности пектинами, и PRRs, включая галектин и Toll-подобные рецепторы (Toll-Like Receptors, TLRs) [1, 49]. Интересно, что галектин-3, белок, экспрессируемый как во внеклеточном, так и во внутриклеточном пространстве разнообразных клеток, играет важную роль в регуляции физиологических и патологических процессов [50]. Пектин, взаимодействуя с внеклеточным галектином-3, может участвовать в регуляции иммунных реакций. Более того, комплекс пектин-галектин-3 способен к эндоцитозу макрофагами, что указывает на возможность влияния на внутриклеточные сигнальные пути [1]. Установлено, что пектин связывается с галектином-3 через взаимодействие его лектинового домена с галактозными остатками или арабиновыми боковыми цепями в пектинах RG-I и RG-II [49], что может стимулировать противоопухолевый иммунитет.

Особенно примечательно, что раковые клетки часто экспрессируют галектин-3, тем самым ограничивая Т-клеточный иммунитет. Взаимодействие галектин-3 с Т-клетками может

ингибировать их реакцию или инициировать апоптоз. Пектин, блокируя взаимодействие галектин-3 с Т-клетками, способствует обходу этого иммунного подавления, что открывает новые перспективы для применения его в противоопухолевой терапии [1, 52]. Наряду с раковыми клетками, галектин-3 также присутствует на различных иммунных клетках, где он функционирует как PRR, активируя врожденный иммунный ответ на патогенные агенты [52].

С другой стороны, Toll-подобные рецепторы (TLRs), в частности TLR2 и TLR4, также участвуют в распознавании специфических структур пектинов. Эти рецепторы, локализованные на поверхности иммунных и эпителиальных клеток, играют важную роль в модуляции иммунных ответов. Исследования показали, что пектин с RG-II и гомогалактуронановыми структурами способен активировать TLR4, в то время как активация TLR2 зависит от степени метилирования пектинов [1, 53, 54]. Интересно, что TLR4 может быть активирован различными пектинами, независимо от их степени метилирования, указывая на широкий спектр возможных взаимодействий с этим рецептором [1].

В дополнение к их активирующему воздействию на TLRs, пектин также обладает способностью модулировать иммунный ответ, ингибируя активацию TLR4, вызванную липополисахаридами (LPS), в моноцитах и дендритических клетках [1,41]. Особенно значительно, что этот ингибирующий эффект TLR4 зависит от структурных особенностей пектинов, таких как степень метилэтерификации и наличия нейтральных боковых цепей RG-I или RG-II [41]. Аналогично низкометилированные пектиновые структуры эффективнее ингибируют активацию TLR2, что подтверждает специфичность взаимодействия между структурными характеристиками пектинов и TLRs [5].

Пектины и микробиота

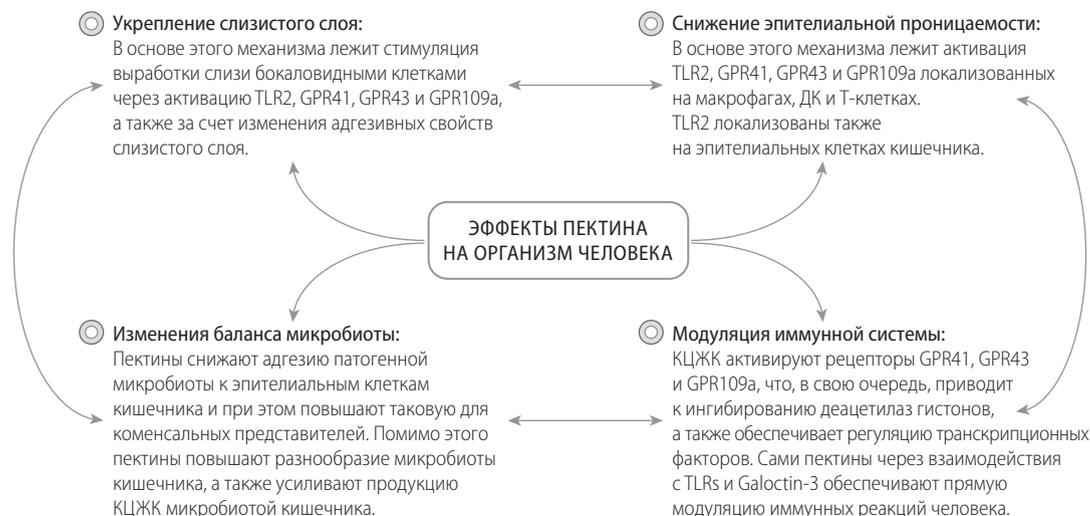
В желудочно-кишечном тракте проживает огромное множество микроорганизмов: бактерии, грибки, вирусы, простейшие и археи, вместе формирующие сложную кишечную микробиоту [1]. Данное биологическое сообщество играет критически важную роль в поддержании гомеостаза и здоровья хозяина, взаимодействуя с его иммунной системой [1]. Наличие сбалансированной микробиоты в кишечнике представляет собой фундамент для здоровья организма, в то время как её дисбаланс может привести к нарушениям во взаимодействии между хозяином и микробами, что, в свою очередь,

может способствовать развитию различных заболеваний [1, 55].

Пищевые волокна, включая пектин, занимают значительное место в поддержании баланса кишечной микрофлоры. Они оказывают положительное воздействие на иммунный барьер кишечника, увеличивая количество полезных микроорганизмов и снижая присутствие патогенных и муцинозлагающих бактерий, тем самым обеспечивая защиту эпителия от вторжения патогенов, что было продемонстрировано на модели с *Citrobacter rodentium* в исследованиях на мышах [56, 57].

Рисунок 1.
Эффекты пектинов
на организм
человека

Figure 1.
Effects of pectins on
the human body



Исследования показывают, что пищевые волокна служат субстратом для анаэробных бактерий, которые ферментируют их до короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) – ацетата, пропионата и бутирата [1]. КЦЖК играют важную роль в поддержании кислотно-щелочного баланса в кишечнике, сдерживая рост патогенов и способствуя здоровому профилю микробиоты [1]. Кроме того, КЦЖК модулируют иммунный ответ, воздействуя на дендритные клетки, макрофаги, нейтрофилы и регуляторные Т-клетки, через взаимодействие с рецепторами GPR41, GPR43, GPR109a, а также путем ингибирования гистондеацетилаз и прямого влияния на транскрипционные факторы [1, 58, 59]. В частности, бутират, используется эпителиальными клетками кишечника в качестве источника

энергии, что способствует их росту и восстановлению [60].

Более того, пищевые волокна способствуют адгезии комменсальных или полезных бактерий к эпителию кишечника, таким путем укрепляя его иммунный барьер [1, 61]. Таким образом, пищевые волокна через регуляцию компонентов микробиоты и производство КЦЖК, а также регулирование адгезии бактерий к эпителиальным клеткам, выполняют важную функцию в поддержании иммунитета и здоровья кишечника [1, 57, 61]. Отсюда следует, что пектин и подобные вещества могут оказывать значительное воздействие на состав и функции кишечной микрофлоры через рассмотренные механизмы.

Пектины и профиль микробиоты

В ряде научных трудов подчеркивается значимость пектинов, входящих в состав растительных продуктов питания, для поддержания нормального профиля микробиоты кишечника, что подтверждается многочисленными исследованиями [1, 3, 62–65]. Особый интерес вызывает способность бактериальных родов *Bacteroides* и *Prevotella* к расщеплению пектинов, обусловленная наличием в их геномах специфических карбогидраз – CAZymes (carbohydrate-Active enzymes), локализованных в полисахаридных утилизационных локусах PUL (Polysaccharide Utilization Loci) [1]. Эти микроорганизмы эффективно расщепляют пектин с помощью лиаз, метилэстераз и ацетилаз [66], создавая продукты распада, которые служат субстратами для роста и развития других представителей микробиоты кишечника, тем самым достигается положительная модификация состава амикробной экосистемы кишечника [1].

Результаты экспериментов проведенных *in vitro* и *in vivo* позволили сделать вывод о том, что пектин индуцирует формирование разнообразных микробных сообществ [1, 3, 62–65]. В лабораторных условиях было установлено, что пектин усиливает рост таких бактериальных родов, как *Lactobacilli*,

Bacteroides и *Prevotella* [1, 62]. Исследования на животных показали, что пектин способствует росту *Bacteroidetes*, *Clostridiales*, *Bacteroides*, *Lactobacilli* и *Prevotella*, однако в некоторых случаях наблюдалось снижение количества *Lactobacillus* и *Bacteroides spp.* [3, 63, 64, 65]. Такие различия в наблюдаемых эффектах могут быть связаны с исходным составом микробиоты, типами ферментативных субстратов или спецификой взаимодействия с организмом-хозяином.

Особенно примечательно, что взаимодействие пектинов с микробиотой определяется их структурными характеристиками, как было показано в корреляционном исследовании [6]. Ключевыми структурными элементами пектинов, влияющими на микробный состав, является степень метилэтерификации гомогалактуроновых участков, состав нейтральных сахаров, распределение между гомогалактуронами и рамногалактуронами, степень разветвления и наличие амидных групп [6]. Степень метилэтерификации является ведущим фактором, влияющим на микробную популяцию, что подтверждено как лабораторными, так и клиническими данными [1, 65]. Выявлено, что пектин с степенью метилэтерификации 8 и 35

предпочтительно утилизируется микробиотой, ведя к увеличению численности *Bifidobacteria* и *Bacteroides* в отличие от пектинов с степенью метилэтерификации 66, 71 и 93 [1]. Также было обнаружено, что пектин с степенью метилэтерификации 29 и 53 увеличивает количество *Prevotella spp.* и снижает численность *Lactobacillus* в толстой кишке свиней, причем такой эффект более выражен у пектинов с низкой степенью метилэтерификации [65]. Разница в воздействии пектинов с разной степенью метилэтерификации может быть обусловлена скоростью их переваривания: низкометилированные пектиновые полимеры более доступны для микробного расщепления из-за

активности специфических ферментов, таких как пектат-лиазы и метилэстеразы [1, 66]. Это обстоятельство предоставляет компонентам микробиоты ранний доступ к питательным субстратам по сравнению с высокометилированными пектинами [1, 67]. Дополнительно, исследования показали, что структуры рамногалактуронана-I (RG-I) и их боковые цепочки, включая арабинан, галактан, олигоарабинозиды и олигогалактозиды, оказывают значительное стимулирующее воздействие на рост *Bifidobacteria* [1, 67]. Таким образом, изменения в микробиоте, вызванные пектинами, в значительной степени зависят от уровня метилэтерификации и структурных характеристик RG-I.

Пектины и КЦЖК

В контексте научных исследований, посвящённых изучению метаболизма в желудочно-кишечном тракте, заслуживает внимания роль короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК), таких как ацетат, бутират и пропионат. Эти вещества производятся в результате анаэробной ферментации пищевых волокон, причём важнейшую роль в этом процессе играют микроорганизмы родов *Bacteroidetes* и *Firmicutes* [1, 68, 69]. Исследования подчёркивают, что образование КЦЖК зависит от ряда факторов, включая доступность ферментируемого субстрата, состав микробиоты и временные характеристики транзита по кишечнику [1].

Научное сообщество обратило особое внимание на пектин, полисахарид, демонстрирующий способность стимулировать производство КЦЖК [1, 6, 67, 70]. В частности, было выявлено, что структурные особенности пектина, включая рамногалактуронан-I (RG-I), определяют специфические профили КЦЖК в желудочно-кишечном тракте. Одно из исследований показало, что ферментация RG-I *in vitro* способствует высокой продукции пропионата и бутирата [6]. Подтверждение этих результатов было получено на модели крыс, где диета, обогащённая RG-I, привела к увеличению уровня КЦЖК [67].

В дополнение, корреляционный анализ выявил связь между пектинами с высокой степенью метилэтерификации и повышенным уровнем пропионата [6]. В частности, пектин с высокой степенью метилэтерификации способствовал большей продукции пропионата, чем его аналоги с более низкой степенью метилэтерификации, как это было продемонстрировано в исследованиях фекальной ферментации [1]. Однако, результаты экспериментов на крысах показали, что общая концентрация КЦЖК были выше при использовании пектинов с низкой степенью метилэтерификации, что свидетельствует о сложности взаимосвязей между структурой пектина и микробиотой кишечника [1, 70].

Таким образом, выводы о влиянии структуры пектина на производство КЦЖК могут различаться в зависимости от исходного состава микробиоты, дозировки и перевариваемости пектина, а также от особенностей взаимодействия с организмом-хозяином [6]. В целом, данные свидетельствуют о том, что пектин, как ферментативный субстрат, и его степень метилэтерификации оказывают значимое воздействие на биосинтез КЦЖК в желудочно-кишечном тракте.

Пектины и адгезия бактерий к эпителию кишечника

В рамках научных исследований было установлено, что пищевые волокна, в частности пектин и пектин-олигосахариды (POS), играют значительную роль в предотвращении адгезии патогенных микроорганизмов к эпителиальным клеткам кишечника. Это свойство пектинов особенно значимо, поскольку оно препятствует повреждению эпителия, вызываемого патогенами [1]. Пектиновые с низкой молекулярной массой, а также те, которые характеризуются низкой степенью метилэтерификации (DM3, DM5), обладают усиленным антиадгезивным действием против таких патогенов, как *Escherichia coli*, *Salmonella Typhimurium*, *Listeria monocytogenes* и *Campylobacter jejuni* [1, 71, 72].

С другой стороны, исследования показали, что пектин и пектин-олигосахариды могут улучшать адгезию комменсальных бактерий, например, пробиотических штаммов лактобацилл, к эпителиальным клеткам [1, 72]. Это может способствовать установлению благоприятной микрофлоры, поскольку комменсальные бактерии способны конкурировать с патогенами за места прикрепления

и продуцировать полезные метаболиты [1]. Интересно, что эффект адгезии был зависим от вида бактерий: так, например, пектин стимулировал прикрепление *Lactobacillus plantarum* 0981, 0995 и *Lactobacillus brevis* 0983, в то время как уменьшал адгезию *Lactobacillus paracasei* 0985, *Lactobacillus plantarum* 0989, 0990, 0996 [72].

Однако до настоящего времени механизмы взаимодействия пектинов и других пищевых волокон с бактериальной адгезией не раскрыты полностью и представляют собой комплексное многоуровневое взаимодействие [73]. Существует гипотеза, что пищевые волокна могут имитировать сахарные структуры гликопротеинов, находящихся на поверхности эпителиальных клеток, к которым обычно адгезируют патогены [1]. Кроме того, предполагается, что пектин может влиять на различные молекулярные процессы внутри эпителиальных клеток, включая регуляцию транскрипционных факторов, активность шаперонных белков и гликозидные гидролизаты, тем самым модулируя процессы, связанные с адгезией [73].

Молекулярные механизмы цитрусовых пектинов

В рамках научных исследований цитрусовый пектин (далее – ЦП) представляет собой сложный гетерополисахарид, который извлекается из кожуры и мякоти цитрусовых. Этот полимер отличается наличием галактуроновой кислоты в качестве основного структурного элемента, который ковалентно соединен с гомогалактуронаном, рамногалактуронаном и замещенными галактуронанами [26, 74]. Принимая во внимание молекулярный вес ЦП, который колеблется в пределах 60–300 кДа, а также высокую степень метилэтерификации (порядка 70%), становится очевидным, что нативная форма этого полисахарида плохо усваивается тонким кишечником. В контексте улучшения биодоступности, модификация ЦП посредством изменения рН или ферментативной обработки приводит к снижению его молекулярной массы до 15 кДа и степени метилэтерификации до значений менее 5%, что значительно улучшает его всасывание и транспортировку в кишечнике [75, 76].

Исследования последних лет акцентировали внимание на противовоспалительных, антимикробных и пребиотических свойствах ЦП, что способствовало его популяризации как потенциальной добавки в рационе питания [1, 7, 77, 78]. Несмотря на то, что точные механизмы действия ЦП все еще требуют детального изучения, уже установлено его взаимодействие с Toll-подобными рецепторами (TLR) и Galectin-3 (Gal-3), а также способность стимулировать продукцию короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) микробиотой кишечника, предположительно обуславливая его иммуномодулирующий эффект на кишечный барьер и организм в целом [1, 79].

Примечательно, что структурные особенности ЦП и липополисахаридов (LPS) схожи, особенно

в части, которая участвует во взаимодействии с эпителиальными клетками кишечника (ИЕС) и другими иммунными клетками [79]. Это открытие подтверждает способность ЦП связываться с TLR2/4 и модулировать активность фактора ядерной транслокации каппа В (NF-κB) в этих клетках [1, 7, 26, 28, 30, 74–80].

Gal-3, принадлежащий к семейству лектинов, распознающих углеводы, с его уникальной областью распознавания углеводов (CRD), связывающей β-галактозидные сахара, играет важную роль в механизмах воспаления и патогенезе различных заболеваний, включая микробные инфекции и онкологические процессы [26, 52, 81]. В частности, в кишечнике Gal-3 стимулирует провоспалительные реакции, действуя через связывание с TLR на эпителиальных клетках [52, 82]. Было установлено, что при некротизирующем энтероколите у новорожденных крыс активируется Gal-3-опосредованная TLR4/NF-κB сигнализация [1]. ЦП, применяемый перорально или внутривенно, способен преодолевать кишечный барьер и блокировать воспалительное действие Gal-3, связываясь с его CRD, что делает ЦП перспективным кандидатом в качестве ингибитора Gal-3 для лечения рака и воспалительных заболеваний [26, 83].

В заключение, стоит отметить, что структурные аналогии ЦП, LPS и Gal-3, связывающиеся с ИЕС и иммунными клетками, могут объяснять его противовоспалительные свойства, поскольку ЦП конкурирует за связывающие сайты TLR, тем самым предотвращая воспаление. Кроме того, КЦЖК, производимые в процессе ферментации диетических волокон, включая ЦП, способствуют укреплению функций кишечного барьера [79].

Таблица 1. Молекулярные и гистологические изменения под действие пектина в различных исследовательских моделях*
Table 1. Molecular and histological changes under the influence of pectin in various research models*

Модель	Стрессовый фактор	Тип пектина	Регистрируемые изменения	Ссылка
Опыты проведенные <i>in vitro</i>				
Клетки ИРЕС-J2 свиньи	Без воздействия стрессового фактора	Ферментированная цитрусовая мякоть	↓ TLR4, CLDN-1; ↑ NOD1	27
Клетки мыши СМТ93	<i>Citrobacter rodentium</i>	ЦП (DM32%, DM59%, DM64%)	↓ адгезия и инвазия патогенов к эпителию кишечника ↑ TEER	28
Клетки Сасо-2 человека	Патогены: <i>Salmonella typhimurium</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> ; Пробиотики: <i>Lactocaseibacillus casei</i> , <i>Bifidobacterium lactis</i>	ЦП или остатки цитрусовых после экстракции сока/ пектина	↓ IL-8, адгезия и инвазия патогенов к эпителию кишечника ↑ адгезия пробиотических бактерий к стенке кишечника	29
Клетки человека Т84	Эфиры фторболовых кислот	ЦП (DM30%, DM56%, DM74%)	↑ TEER	30
Опыты проведенные <i>in vivo</i>				
Крысы	Без воздействия стрессового фактора	ЦП	↑ Ki67+ клетки, длины и веса кишечника, концентрации КЦЖК в кишечнике, содержание белка и ДНК	92
Крысы	Колит, индуцированный Метотрексатом	ЦП	↓ содержание воды в органах, металлопротеиназ, кишечная проницаемость, бактериальная транслокация; ↑ содержание белка в слизистой оболочке, ↑ ДНК и РНК	93
Мыши	Колит, индуцированный уксусной кислотой	ЦП	↓ ROS, МРО, адгезии гранулоцитов, повреждения толстой кишки	94

Таблица 1. продолжение
Table 1. continuation

Модель	Стрессовый фактор	Тип пектина	Регистрируемые изменения	Ссылка
Мыши	Илеит индуцированный Доксорубицином	ЦП (DM7%)	↓ TNF-α, MCP-1, CXCL1, IL-6, инфильтрации воспалительными клетками стенки кишечника, апоптоза клеток крипт	5
Мыши	Колит, индуцированный DSS	ЦП (DM68%, DM42, DM38%)	↓ IL-6, IL-17, MPO, поток FD4/LPS, эрозия эпителия, изъязвление, инфильтрация воспалительными клетками, соотношение веса и длины толстой кишки; ↑ ZO-1, количество бокаловидных клеток, структура крипт и ворсинок;	36
Мыши	Колит, индуцированный DSS	ЦП, экстрагированный метанолом ЦП	↓ TNF-α, IL-1β, IL-6, CXCL2, IL-17a, язва, эрозия, инфильтрация воспалительными клетками, укорочение толстой кишки; ↑ ZO-2, OCLN, CLDN-3/-7, JAM-A	32
Мыши	Колит, индуцированный DSS	Экстрагированный метанолом ЦП	↓ IL-6, MCP-1, CXCL2, повреждение эпителия, инфильтрация воспалительными клетками, укорочение толстой кишки; ↑ ZO-1/-2, CLDN-3/-7, структура крипт, обилие бокаловидных клеток;	33
Мыши	Колит, индуцированный DSS	ЦП	↓ TNF-α, IL-12, укорачивание толстой кишки	34
Кошки	Воспаление в тонкой кишке, индуцированное индометацином – поражения тонкого кишечника	ЦП	↓ Язвы и повреждения слизистой оболочки	95
Курицы	Кокцидиоз	ЦП	↓ IL-12β, толщина серозной оболочки, количество шизонтов в энтероцитах); ↑ IFN-γ, IL-1β, количество бокаловидных клеток, соотношение V/C, количество КЦЖК в прямой кишке	37

***Примечание.**

Стрелка указывает на увеличение (↑) или уменьшение (↓) уровня или активности различных анализируемых параметров. CLDN – Клаудин, ЦП – Цитрусовый пектин, CXCL – Хемокин C-X-C мотив лиганд, DM – Степень метилового этерификации, DSS – Декстран сульфат натрия, ICAM-1 – Молекула межклеточной адгезии-1, IFNγ – Интерферон γ, ИЛ – Интерлейкин, iNOS – Индуцибельная синтаза оксида азота, JAM – Junctional adhesion molecule, Ki67 – Маркер клеточной пролиферации, LPS – Липополисахариды, MCP-1 – Моноцитарный хемотаксический протеин-1, MPO – Миелопероксидаза, MUC – Муцин, NF-κB – Ядерный фактор-κB, OCLN – Окклюдин, ROS – Реактивные виды кислорода, КЦЖК – Короткоцепочечные жирные кислоты, SOCS3 – Suppressor of cytokine signalling-3, TEER – Transepithelial electrical resistance, TLR – Toll-like receptor, TNBS – 2,4,6-Trinitrobenzene sulfonic acid, TNF – Tumour necrosis factor, ZO – Zonula occludens.

Пектины и воспалительные заболевания кишечника

В недавних экспериментах на мышах, подвергшихся индукции язвенного колита (НЯК), наблюдались интересные результаты при введении диеты, обогащенной пектином, полученным из апельсинов. Было выявлено, что такое питание способствует снижению уровня реактивных форм кислорода (ROS), благодаря чему уменьшается аккумуляция Th17 клеток в толстой кишке, что часто наблюдается у пациентов с неспецифическим язвенным колитом (НЯК). Тем не менее, в исследованиях было обнаружено, что несмотря на подавление накопления Th17, такая терапия не ведет к значительному облегчению симптомов колита. В частности, у мышей, получавших цитрусовый пектин, зарегистрировали усугубление заболевания по сравнению с контрольной группой. Кроме того, отмечено повышение уровня Th1 клеток в толстой кишке, однако данное изменение клеточного баланса не приводило к подавлению противовоспалительных свойства короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) [84, 85]. В отдельном исследовании подтверждается, что пектин снижает выраженность колита у мышей [86].

Одно из исследований выявило, что потребление фруктов, богатых пищевыми волокнами, способствует снижению риска развития болезни Крона (БК), в то время как на уровень риска развития НЯК это не оказывает влияния [87]. Дальнейшее исследование той же группы в рамках Nurses Health Study II указывает на то, что диета с высоким содержанием пищевых волокон и рыбы, соблюдаемая в школьные годы, может защитить от БК, однако аналогичная связь с НЯК не обнаружена [88].

В другом обзоре были описаны механизмы, через которые пектин может оказывать защитное действие против воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК). Они выделили положительное влияние пектина на коррекцию дисбиоза кишечника, модуляцию иммунной системы и индуцированное нарушение адгезии патогенов [89]. Также стоит отметить, что в научных работах рассматривается возможность использования пектина в качестве носителя лекарственных средств [90, 91].

Заключение

Совокупность представленных данных подтверждает, что цитрусовые пектиновые волокна обладают значительным потенциалом в модуляции иммунных и метаболических процессов в организме. Структурная уникальность этих полисахаридов позволяет им взаимодействовать с различными рецепторами иммунной системы, включая Toll-подобные рецепторы и Galectin-3, тем самым оказывая комплексное влияние на воспалительный процесс и иммунные реакции. Ферментативная модификация цитрусовых пектинов способствует их превращению в биологически активные формы с улучшенной биодоступностью и эффективностью воздействия на микробиоту кишечника и иммунные процессы.

Противовоспалительные свойства цитрусового пектина, его роль в поддержании баланса кишечной микрофлоры и стимуляция образования короткоцепочечных жирных кислот открывают

новые перспективы для применения этих веществ в лечении воспалительных заболеваний кишечника и других патологических состояний. Кроме того, цитрусовый пектин может быть использован как функциональный компонент в разработке диетических продуктов и биоактивных добавок, направленных на улучшение здоровья кишечника и профилактику хронических заболеваний.

Необходимы дополнительные исследования, направленные на изучение механизмов действия цитрусовых пектинов, в том числе их взаимодействия с различными молекулярными мишенями в организме, для определения их полного терапевтического потенциала и разработки эффективных методов лечения. В целом, цитрусовые пектиновые волокна представляют собой перспективное направление в современной биомедицинской науке и питании, ожидающее своего дальнейшего раскрытия и приложения в медицинской практике.

Литература | References

1. Beukema M., Faas M.M., de Vos P. The effects of different dietary fiber pectin structures on the gastrointestinal immune barrier: impact via gut microbiota and direct effects on immune cells. *Exp Mol Med*. 2020 Sep;52(9):1364–1376. doi: 10.1038/s12276-020-0449-2.
2. Sun Y., He Y., Wang F., Zhang H., de Vos P., Sun J. Low-methoxyl lemon pectin attenuates inflammatory responses and improves intestinal barrier integrity in caerulein-induced experimental acute pancreatitis. *Mol Nutr Food Res*. 2017 Apr;61(4). doi: 10.1002/mnfr.201600885.
3. Jiang T., Gao X., Wu C. et al. Apple-Derived Pectin Modulates Gut Microbiota, Improves Gut Barrier Function, and Attenuates Metabolic Endotoxemia in Rats with Diet-Induced Obesity. *Nutrients*. 2016 Feb 29;8(3):126. doi: 10.3390/nu8030126.
4. Wilms E., Jonkers D.M.A.E., Savelkoul H.F.J. et al. The Impact of Pectin Supplementation on Intestinal Barrier Function in Healthy Young Adults and Healthy Elderly. *Nutrients*. 2019 Jul 9;11(7):1554. doi: 10.3390/nu11071554.
5. Sahasrabudhe N.M., Beukema M., Tian L. et al. Dietary Fiber Pectin Directly Blocks Toll-Like Receptor 2–1 and Prevents Doxorubicin-Induced Ileitis. *Front Immunol*. 2018 Mar 1;9:383. doi: 10.3389/fimmu.2018.00383.
6. Larsen N., Bussolo de Souza C., Krych L. et al. Potential of Pectins to Beneficially Modulate the Gut Microbiota Depends on Their Structural Properties. *Front Microbiol*. 2019 Feb 15;10:223. doi: 10.3389/fmicb.2019.00223.
7. Lara-Espinoza C., Carvajal-Millán E., Balandrán-Quintana R., López-Franco Y., Rascón-Chu A. Pectin and Pectin-Based Composite Materials: Beyond Food Texture. *Molecules*. 2018 Apr 18;23(4):942. doi: 10.3390/molecules23040942.
8. Daas P.J., Voragen A.G., Schols H.A. Characterization of non-esterified galacturonic acid sequences in pectin with endopolygalacturonase. *Carbohydr Res*. 2000 Jun 2;326(2):120–9. doi: 10.1016/s0008-6215(00)00037-9.
9. O'Neill M.A., Ishii T., Albersheim P., Darvill A.G. Rhamnogalacturonan II: structure and function of a borate cross-linked cell wall pectic polysaccharide. *Annu Rev Plant Biol*. 2004;55:109–39. doi: 10.1146/annurev.arplant.55.031903.141750.
10. Wikiera A., Irla M., Mika M. Prozdrowotne właściwości pektyn [Health-promoting properties of pectin]. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 2014;68:590–596. Published 2014 Jan 2. doi: 10.5604/17322693.1102342.
11. Di Ciaula A., Baj J., Garruti G. et al. Liver Steatosis, Gut-Liver Axis, Microbiome and Environmental Factors. A Never-Ending Bidirectional Cross-Talk. *J Clin Med*. 2020;9(8):2648. Published 2020 Aug 14. doi: 10.3390/jcm9082648.
12. Mowat A.M., Agace W.W. Regional specialization within the intestinal immune system. *Nat Rev Immunol*. 2014;14(10):667–685. doi: 10.1038/nri3738.
13. Jakobsson H.E., Rodríguez-Piñeiro A.M., Schütte A. et al. The composition of the gut microbiota shapes the colon mucus barrier. *EMBO Rep*. 2015;16(2):164–177. doi: 10.15252/embr.201439263.
14. Peterson L.W., Artis D. Intestinal epithelial cells: regulators of barrier function and immune homeostasis. *Nat Rev Immunol*. 2014;14(3):141–153. doi: 10.1038/nri3608.
15. Hino S., Sonoyama K., Bito H., Kawagishi H., Aoe S., Morita T. Low-methoxyl pectin stimulates small intestinal mucin secretion irrespective of goblet cell proliferation and is characterized by jejunum Muc2 upregulation in rats. *J Nutr*. 2013;143(1):34–40. doi: 10.3945/jn.112.167064.
16. Jung T.H., Park J.H., Jeon W.M., Han K.S. Butyrate modulates bacterial adherence on LS174T human colonic cells by stimulating mucin secretion and MAPK signaling pathway. *Nutr Res Pract*. 2015;9(4):343–349. doi: 10.4162/nrp.2015.9.4.343.
17. Faderl M., Noti M., Corazza N., Mueller C. Keeping bugs in check: The mucus layer as a critical component in maintaining intestinal homeostasis. *IUBMB Life*. 2015;67(4):275–285. doi: 10.1002/iub.1374.
18. Wang H., Zhang X., Zuo Z. et al. Rip2 Is Required for Nod2-Mediated Lysozyme Sorting in Paneth Cells. *J Immunol*. 2017;198(9):3729–3736. doi: 10.4049/jimmunol.1601583.
19. Okumura R., Takeda K. Roles of intestinal epithelial cells in the maintenance of gut homeostasis. *Exp Mol Med*. 2017;49(5): e338. Published 2017 May 26. doi: 10.1038/emmm.2017.20.

20. Dillon A., Lo D.D. M Cells: Intelligent Engineering of Mucosal Immune Surveillance. *Front Immunol.* 2019;10:1499. Published 2019 Jul 2. doi: 10.3389/fimmu.2019.01499.
21. Ahluwalia B., Magnusson M.K., Öhman L. Mucosal immune system of the gastrointestinal tract: maintaining balance between the good and the bad. *Scand J Gastroenterol.* 2017;52(11):1185–1193. doi: 10.1080/00365521.2017.1349173.
22. Joeris T., Müller-Luda K., Agace W.W., Mowat A.M. Diversity and functions of intestinal mononuclear phagocytes. *Mucosal Immunol.* 2017;10(4):845–864. doi: 10.1038/mi.2017.22.
23. Masahata K., Umemoto E., Kayama H. et al. Generation of colonic IgA-secreting cells in the caecal patch. *Nat Commun.* 2014 Apr 10;5:3704. doi: 10.1038/ncomms4704.
24. Agace W.W., McCoy K.D. Regionalized Development and Maintenance of the Intestinal Adaptive Immune Landscape. *Immunity.* 2017 Apr 18;46(4):532–548. doi: 10.1016/j.immuni.2017.04.004.
25. Mann E.R., Bernardo D., English N.R. et al. Compartment-specific immunity in the human gut: properties and functions of dendritic cells in the colon versus the ileum. *Gut.* 2016 Feb;65(2):256–70. doi: 10.1136/gutjnl-2014-307916.
26. Sundaram T.S., Giromini C., Rebutti R., Pistl J., Bhide M., Baldi A. Role of omega-3 polyunsaturated fatty acids, citrus pectin, and milk-derived exosomes on intestinal barrier integrity and immunity in animals. *J Anim Sci Biotechnol.* 2022 Apr 11;13(1):40. doi: 10.1186/s40104-022-00690-7.
27. Uerlings J., Schroyen M., Bautil A. et al. *In vitro* prebiotic potential of agricultural by-products on intestinal fermentation, gut barrier and inflammatory status of piglets. *Br J Nutr.* 2020 Feb 14;123(3):293–307. doi: 10.1017/S0007114519002873.
28. Beukema M., Ishisono K., de Waard J., Faas M.M., de Vos P., Kitaguchi K. Pectin limits epithelial barrier disruption by *Citrobacter rodentium* through anti-microbial effects. *Food Funct.* 2021 Jan 21;12(2):881–891. doi: 10.1039/d0fo02605k.
29. de Paula Menezes Barbosa P., Roggia Ruviaro A., Mateus Martins I., Alves Macedo J., LaPointe G., Alves Macedo G. Effect of enzymatic treatment of citrus by-products on bacterial growth, adhesion and cytokine production by Caco-2 cells. *Food Funct.* 2020 Oct 21;11(10):8996–9009. doi: 10.1039/d0fo01963a.
30. Vogt L.M., Sahasrabudhe N.M., Ramasamy U. et al. The impact of lemon pectin characteristics on TLR activation and T84 intestinal epithelial cell barrier function. *Journal of Functional Foods.* 2016; 22:398–407. doi: 10.1016/j.jff.2016.02.002.
31. Markov P.A., Popov S.V., Nikitina I.R., Ovodova R.G., Ovodov Y.S. Anti-inflammatory activity of pectins and their galacturonan backbone. *Russ J Bioorganic Chem.* 2011;37:817–21.
32. Kawabata A., Van Hung T., Nagata Y., Fukuda N., Suzuki T. Citrus kawachiensis Peel Powder Reduces Intestinal Barrier Defects and Inflammation in Colitic Mice. *J Agric Food Chem.* 2018 Oct 24;66(42):10991–10999. doi: 10.1021/acs.jafc.8b03511.
33. Tinh N.T.T., Sitolo G.C., Yamamoto Y., Suzuki T. *Citrus limon* Peel Powder Reduces Intestinal Barrier Defects and Inflammation in a Colitic Murine Experimental Model. *Foods.* 2021 Jan 25;10(2):240. doi: 10.3390/foods10020240.
34. Abe H., Ishioka M., Fujita Y. et al. Yuzu (*Citrus junos* Tanaka) Peel Attenuates Dextran Sulfate Sodium-induced Murine Experimental Colitis. *J Oleo Sci.* 2018 Mar 1;67(3):335–344. doi: 10.5650/jos.ess17184.
35. Pacheco M.T., Vezza T., Diez-Echave P., Utrilla P., Villamiel M., Moreno F.J. Anti-inflammatory bowel effect of industrial orange by-products in DSS-treated mice. *Food Funct.* 2018 Sep 19;9(9):4888–4896. doi: 10.1039/c8fo01060a.
36. Fan L., Zuo S., Tan H., Hu J., Cheng J., Wu Q. et al. Preventive effects of pectin with various degrees of esterification on ulcerative colitis in mice. *Food Funct.* 2020 Apr 30;11(4):2886–2897. doi: 10.1039/c9fo03068a.
37. Wils-Plotz E.L., Jenkins M.C., Dilger R.N. Modulation of the intestinal environment, innate immune response, and barrier function by dietary threonine and purified fiber during a coccidiosis challenge in broiler chicks. *Poult Sci.* 2013 Mar;92(3):735–45. doi: 10.3382/ps.2012-02755.
38. McRorie J.W. Jr., McKeown N.M. Understanding the Physics of Functional Fibers in the Gastrointestinal Tract: An Evidence-Based Approach to Resolving Enduring Misconceptions about Insoluble and Soluble Fiber. *J Acad Nutr Diet.* 2017 Feb;117(2):251–264. doi: 10.1016/j.jand.2016.09.021.
39. Hino S., Sonoyama K., Bito H., Kawagishi H., Aoe S., Morita T. Low-methoxyl pectin stimulates small intestinal mucin secretion irrespective of goblet cell proliferation and is characterized by jejunum Muc2 upregulation in rats. *J Nutr.* 2013 Jan;143(1):34–40. doi: 10.3945/jn.112.167064.
40. Maria-Ferreira D., Nascimento A.M., Cipriani T.R. et al. Rhamnogalacturonan, a chemically-defined polysaccharide, improves intestinal barrier function in DSS-induced colitis in mice and human Caco-2 cells. *Sci Rep.* 2018 Aug 16;8(1):12261. doi: 10.1038/s41598-018-30526-2.
41. Ishisono K., Yabe T., Kitaguchi K. Citrus pectin attenuates endotoxin shock via suppression of Toll-like receptor signaling in Peyer's patch myeloid cells. *J Nutr Biochem.* 2017 Dec;50:38–45. doi: 10.1016/j.jnutbio.2017.07.016.
42. do Nascimento G.E., Winnischofer S.M.B., Ramirez M.I., Iacomini M., Cordeiro L.M.C. The influence of sweet pepper pectin structural characteristics on cytokine secretion by THP-1 macrophages. *Food Res Int.* 2017 Dec;102:588–594. doi: 10.1016/j.foodres.2017.09.037.
43. Amorim J.C., Vriesmann L.C., Petkowicz C.L., Martinez G.R., Noleto G.R. Modified pectin from *Theobroma cacao* induces potent pro-inflammatory activity in murine peritoneal macrophage. *Int J Biol Macromol.* 2016 Nov;92:1040–1048. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2016.08.015.
44. Inngjerdingen M., Inngjerdingen K.T., Patel T.R. et al. Pectic polysaccharides from *Biophytum petersianum* Klotzsch, and their activation of macrophages and dendritic cells. *Glycobiology.* 2008 Dec;18(12):1074–84. doi: 10.1093/glycob/cwn090.
45. De Jesus M., Ostroff G.R., Levitz S.M., Bartling T.R., Mantis N.J. A population of Langerin-positive dendritic cells in murine Peyer's patches involved in sampling β -glucan microparticles. *PLoS One.* 2014 Mar 14;9(3):e91002. doi: 10.1371/journal.pone.0091002.
46. Suh H.J., Yang H.S., Ra K.S. et al. Peyer's patch-mediated intestinal immune system modulating activity of pectic-type polysaccharide from peel of *Citrus unshiu*. *Food Chem.* 2013 Jun 1;138(2–3):1079–86. doi: 10.1016/j.foodchem.2012.11.091.

47. Kamada N., Núñez G. Regulation of the immune system by the resident intestinal bacteria. *Gastroenterology*. 2014 May;146(6):1477–88. doi: 10.1053/j.gastro.2014.01.060.
48. do Nascimento G. E., Winnischofer S. M. B., Ramirez M. I., Iacomini M., Cordeiro L. M. C. The influence of sweet pepper pectin structural characteristics on cytokine secretion by THP-1 macrophages. *Food Res Int*. 2017 Dec;102:588–594. doi: 10.1016/j.foodres.2017.09.037.
49. Gao X., Zhi Y., Sun L. et al. The inhibitory effects of a rhamnogalacturonan I (RG-I) domain from ginseng pectin on galectin-3 and its structure-activity relationship. *J Biol Chem*. 2013 Nov 22;288(47):33953–33965. doi: 10.1074/jbc.M113.482315.
50. Sciacchitano S., Lavra L., Morgante A. et al. Galectin-3: One Molecule for an Alphabet of Diseases, from A to Z. *Int J Mol Sci*. 2018 Jan 26;19(2):379. doi: 10.3390/ijms19020379.
51. Prado S.B.R.D., Ferreira G. F., Harazono Y. et al. Ripening-induced chemical modifications of papaya pectin inhibit cancer cell proliferation. *Sci Rep*. 2017 Nov 29;7(1):16564. doi: 10.1038/s41598-017-16709-3.
52. Díaz-Alvarez L., Ortega E. The Many Roles of Galectin-3, a Multifaceted Molecule, in Innate Immune Responses against Pathogens. *Mediators Inflamm*. 2017;2017:9247574. doi: 10.1155/2017/9247574.
53. Park S.N., Noh K. T., Jeong Y. I. et al. Rhamnogalacturonan II is a Toll-like receptor 4 agonist that inhibits tumor growth by activating dendritic cell-mediated CD8+ T cells. *Exp Mol Med*. 2013 Feb 8;45(2): e8. doi: 10.1038/emm.2013.14.
54. Wang H., Bi H., Gao T., Zhao B., Ni W., Liu J. A homogalacturonan from Hippophae rhamnoides L. Berries enhance immunomodulatory activity through TLR4/MyD88 pathway mediated activation of macrophages. *Int J Biol Macromol*. 2018 Feb;107(Pt A):1039–1045. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2017.09.083.
55. Sonnenburg E.D., Sonnenburg J. L. Starving our microbial self: the deleterious consequences of a diet deficient in microbiota-accessible carbohydrates. *Cell Metab*. 2014 Nov 4;20(5):779–786. doi: 10.1016/j.cmet.2014.07.003.
56. Holscher H. D. Dietary fiber and prebiotics and the gastrointestinal microbiota. *Gut Microbes*. 2017 Mar 4;8(2):172–184. doi: 10.1080/19490976.2017.1290756.
57. Desai M. S., Seekatz A. M., Koropatkin N. M. et al. A Dietary Fiber-Deprived Gut Microbiota Degrades the Colonic Mucus Barrier and Enhances Pathogen Susceptibility. *Cell*. 2016 Nov 17;167(5):1339–1353.e21. doi: 10.1016/j.cell.2016.10.043.
58. Smith P.M., Howitt M. R., Panikov N. et al. The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis. *Science*. 2013 Aug 2;341(6145):569–73. doi: 10.1126/science.1241165.
59. Kim C. H. Immune regulation by microbiome metabolites. *Immunology*. 2018 Jun;154(2):220–229. doi: 10.1111/imm.12930.
60. Gonçalves P., Martel F. Regulation of colonic epithelial butyrate transport: Focus on colorectal cancer. *Porto Biomed J*. 2016 Jul-Aug;1(3):83–91. doi: 10.1016/j.pbj.2016.04.004.
61. Larsen N., Cahú T. B., Isay Saad S. M., Blennow A., Jespersen L. The effect of pectins on survival of probiotic *Lactobacillus* spp. in gastrointestinal juices is related to their structure and physical properties. *Food Microbiol*. 2018 Sep;74:11–20. doi: 10.1016/j.fm.2018.02.015.
62. Gómez B., Gullón B., Yáñez R., Schols H., Alonso, J. L. Prebiotic potential of pectins and pectic oligosaccharides derived from lemon peel wastes and sugar beet pulp: a comparative evaluation. *J. Funct. Foods*. 2016;20:108–121. doi: 10.1016/j.jff.2015.10.029.
63. Li W., Zhang K., Yang H. Pectin Alleviates High Fat (Lard) Diet-Induced Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Mice: Possible Role of Short-Chain Fatty Acids and Gut Microbiota Regulated by Pectin. *J Agric Food Chem*. 2018 Aug 1;66(30):8015–8025. doi: 10.1021/acs.jafc.8b02979.
64. Paturi G., Butts C. A., Stoklosinski H., Herath T. D., Monro J. A. Short-term feeding of fermentable dietary fibres influences the gut microbiota composition and metabolic activity in rats. *Int. J. Food Sci. Technol*. 2017. doi: 10.1002/mnfr.201600186.
65. Tian L., Bruggeman G., van den Berg M. et al. Effects of pectin on fermentation characteristics, carbohydrate utilization, and microbial community composition in the gastrointestinal tract of weaning pigs. *Mol Nutr Food Res*. 2017 Jan;61(1). doi: 10.1002/mnfr.201600186.
66. Grondin J.M., Tamura K., Déjean G., Abbott D. W., Brumer H. Polysaccharide Utilization Loci: Fueling Microbial Communities. *J Bacteriol*. 2017 Jul 11;199(15): e00860–16. doi: 10.1128/JB.00860-16.
67. Mao G., Li S., Orfila C. et al. Depolymerized RG-I-enriched pectin from citrus segment membranes modulates gut microbiota, increases SCFA production, and promotes the growth of *Bifidobacterium* spp., *Lactobacillus* spp. and *Faecalibaculum* spp. *Food Funct*. 2019 Dec 11;10(12):7828–7843. doi: 10.1039/c9fo01534e.
68. Levy M., Thaiss C. A., Elinav E. Metabolites: messengers between the microbiota and the immune system. *Genes Dev*. 2016 Jul 15;30(14):1589–97. doi: 10.1101/gad.284091.116.
69. den Besten G., van Eunen K., Groen A. K., Venema K., Reijngoud D. J., Bakker B. M. The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism. *J Lipid Res*. 2013 Sep;54(9):2325–40. doi: 10.1194/jlr.R036012.
70. Tian L., Scholte J., Borewicz K. et al. Effects of pectin supplementation on the fermentation patterns of different structural carbohydrates in rats. *Mol Nutr Food Res*. 2016 Oct;60(10):2256–2266. doi: 10.1002/mnfr.201600149.
71. Di R., Vakkalanka M. S., Onumpai C. et al. Pectic oligosaccharide structure-function relationships: Prebiotics, inhibitors of *Escherichia coli* O157: H7 adhesion and reduction of Shiga toxin cytotoxicity in HT29 cells. *Food Chem*. 2017 Jul 15;227:245–254. doi: 10.1016/j.foodchem.2017.01.100.
72. Wilkowska A., Nowak A., Antczak-Chrobot A., Motyl I., Czyżowska A., Paliwoda A. Structurally Different Pectic Oligosaccharides Produced from Apple Pomace and Their Biological Activity In Vitro. *Foods*. 2019 Aug 26;8(9):365. doi: 10.3390/foods8090365.
73. Kavanaugh D.W., O'Callaghan J., Buttó L. F. et al. Exposure of *Bifidobacterium longum* subsp. *infantis* to Milk Oligosaccharides Increases Adhesion to Epithelial Cells and Induces a Substantial Transcriptional Response. *PLoS One*. 2013 Jun 21;8(6): e67224. doi: 10.1371/journal.pone.0067224.
74. Leclere L., Cutsem P. V., Michiels C. Anti-cancer activities of pH- or heat-modified pectin. *Front Pharmacol*. 2013 Oct 8;4:128. doi: 10.3389/fphar.2013.00128.
75. Courts F. L. Profiling of modified citrus pectin oligosaccharide transport across Caco-2 cell monolayers. *PharmaNutrition*. 2013;1(1):22–31. doi: 10.1016/j.phanu.2012.12.001.
76. Eliaz I., Raz A. Pleiotropic Effects of Modified Citrus Pectin. *Nutrients*. 2019 Nov 1;11(11):2619. doi: 10.3390/nu11112619.

77. Park S.H., Min B., Kim S. A. et al. Pectin as an alternative feed additive and effects on microbiota. *Safety Pract Org Food*. 2019;305–19. doi: 10.1016/B978-0-12-812060-6.00015-5.
78. Ramachandran C., Wilk B., Melnick S. J., Eliaz I. Synergistic Antioxidant and Anti-Inflammatory Effects between Modified Citrus Pectin and Honokiol. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2017;2017:8379843. doi: 10.1155/2017/8379843.
79. Scaiola E., Sartini A., Bellanova M. et al. Eicosapentaenoic Acid Reduces Fecal Levels of Calprotectin and Prevents Relapse in Patients With Ulcerative Colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018 Aug;16(8):1268–1275.e2. doi: 10.1016/j.cgh.2018.01.036.
80. do Prado S. B.R., Castro-Alves V.C., Ferreira G. F., Fabi J. P. Ingestion of Non-digestible Carbohydrates From Plant-Source Foods and Decreased Risk of Colorectal Cancer: A Review on the Biological Effects and the Mechanisms of Action. *Front Nutr*. 2019 May 15;6:72. doi: 10.3389/fnut.2019.00072.
81. Hara A., Niwa M., Noguchi K. et al. Galectin-3 as a Next-Generation Biomarker for Detecting Early Stage of Various Diseases. *Biomolecules*. 2020 Mar 3;10(3):389. doi: 10.3390/biom10030389.
82. Sun L., Sun M., Ma K., Liu J. Let-7d-5p suppresses inflammatory response in neonatal rats with necrotizing enterocolitis via LGALS3-mediated TLR4/NF- κ B signaling pathway. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2020 Dec 1;319(6):C967-C979. doi: 10.1152/ajpcell.00571.2019.
83. de Boer R. A., van der Velde A. R., Mueller C. et al. Galectin-3: a modifiable risk factor in heart failure. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2014 Jun;28(3):237–46. doi: 10.1007/s10557-014-6520-2.
84. Ferenc K., Jarmakiewicz-Czaja S., Filip R. Components of the Fiber Diet in the Prevention and Treatment of IBD-An Update. *Nutrients*. 2022 Dec 29;15(1):162. doi: 10.3390/nu15010162.
85. Ishisono K., Mano T., Yabe T., Kitaguchi K. Dietary Fiber Pectin Ameliorates Experimental Colitis in a Neutral Sugar Side Chain-Dependent Manner. *Front Immunol*. 2019 Dec 19;10:2979. doi: 10.3389/fimmu.2019.02979.
86. Llewellyn S.R., Britton G. J., Contijoch E. J. et al. Interactions Between Diet and the Intestinal Microbiota Alter Intestinal Permeability and Colitis Severity in Mice. *Gastroenterology*. 2018 Mar;154(4):1037–1046.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2017.11.030.
87. Ananthkrishnan A.N., Khalili H., Konijeti G. G. et al. A prospective study of long-term intake of dietary fiber and risk of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2013 Nov;145(5):970–7. doi: 10.1053/j.gastro.2013.07.050.
88. Ananthkrishnan A.N., Khalili H., Song M. et al. High School Diet and Risk of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2015 Oct;21(10):2311–9. doi: 10.1097/MIB.0000000000000501.
89. Wu D., Chen S., Ye X. et al. Protective effects of six different pectic polysaccharides on DSS-induced IBD in mice. *Food Hydrocoll*. 2021; 127:107209. doi: 10.1016/j.foodhyd.2021.107209.
90. Wójcik-Pastuszka D., Potempa A., Musiał W. Bipolymeric Pectin Millibeads Doped with Functional Polymers as Matrices for the Controlled and Targeted Release of Mesalazine. *Molecules*. 2020 Dec 3;25(23):5711. doi: 10.3390/molecules25235711.
91. Svagan A.J., Kusic A., De Gobba C. et al. Rhamnogalecturonan-I Based Microcapsules for Targeted Drug Release. *PLoS One*. 2016 Dec 19;11(12): e0168050. doi: 10.1371/journal.pone.0168050.
92. Fukunaga T., Sasaki M., Araki Y. et al. Effects of the soluble fibre pectin on intestinal cell proliferation, fecal short chain fatty acid production and microbial population. *Digestion*. 2003;67(1–2):42–9. doi: 10.1159/000069705.
93. Mao Y., Kasravi B., Noback S. et al. Pectin-supplemented enteral diet reduces the severity of methotrexate induced enterocolitis in rats. *Scand J Gastroenterol*. 1996 Jun;31(6):558–67. doi: 10.3109/00365529609009128.
94. Markov P.A., Popov S. V., Nikitina I. R., Ovodova R. G., Ovodov Y. S. Anti-inflammatory activity of pectins and their galacturonan backbone. *Russ J Bioorganic Chem*. 2011;37:817–21.
95. Satoh H., Hara T., Murakawa D., Matsuura M., Takata K. Soluble dietary fiber protects against nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced damage to the small intestine in cats. *Dig Dis Sci*. 2010 May;55(5):1264–71. doi: 10.1007/s10620-009-0893-2.