



DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-162-2-4-13

УДК611.348 + 616.348–002

Эпителиальный барьер толстой кишки в норме и при язвенном колите

Золотова Н.А.¹, Архиева Х.М.², Зайратьянц О.В.³

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт морфологии человека», 117418, г. Москва, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ингушский государственный университет», 386001, г. Магас, Россия

³ Федеральное Государственное Бюджетное Образовательное Учреждение Высшего Образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127473, г. Москва, Россия

Epithelial barrier of the colon in health and patients with ulcerative colitis

N.A. Zolotova¹, Kh.M. Akhrieva², O.V. Zayratyants³

¹ Research Institute of Human Morphology, 117418, Moscow, Russia

² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education Ingush State University, 386001, Magas, Russia

³ Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, 127473, Moscow, Russia

Для цитирования: Золотова Н.А., Архиева Х.М., Зайратьянц О.В. Эпителиальный барьер толстой кишки в норме и при язвенном колите. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019;162(2): 4–13. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-162-2-4-13

For citation: Zolotova N.A., Akhrieva Kh.M., Zayratyants O.V. Epithelial barrier of the colon in health and patients with ulcerative colitis. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;162(2): 4–13. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-162-2-4-13

✉ **Corresponding author:**

Золотова

Наталья Александровна
Zolotova Natalya A.
natashazltv@gmail.com

Золотова Наталья Александровна, лаборатория иммуноморфологии воспаления, и.о. научного сотрудника, к.б.н.;
ORCID: 0000-0002-0119-9889

Ахриева Хава Мусаевна, заведующая кафедрой факультетской терапии медицинского факультета, к.м.н., доцент
Зайратьянц Олег Вадимович, заведующий кафедрой патологической анатомии, заслуженный врач РФ, д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0003-3606-3823

Nataliya A. Zolotova, Laboratory of Inflammation Immunomorphology, Researcher, PhD; ORCID: 0000-0002-0119-9889

Hava M. Ahrieva, head of the department of faculty therapy of the medical faculty, PhD, Associate Professor

Oleg V. Zayratyants, head of the department of pathological anatomy, honored doctor of the Russian Federation, MD, Professor; ORCID: 0000-0003-3606-3823

Резюме

В толстой кишке присутствует огромное количество комменсальных бактерий и пищевых антигенов, в тоже время в кишечник могут попадать и патогенные микроорганизмы. Макроорганизму необходимо сохранять толерантность к первым и развивать эффективный иммунный ответ на последние. Ведущую роль в реализации этой задачи играет эпителиальный барьер толстой кишки. Нарушение функции эпителиального барьера приводит к развитию воспалительного ответа на нормальные кишечные антигены, что, по мнению ряда авторов, является инициальным механизмом развития язвенного колита. Данный обзор посвящен современным представлениям о строении и функции эпителиального барьера толстой кишки и его нарушениям при язвенном колите.

Ключевые слова: толстая кишка, эпителиальный барьер, слизь, гликокаликс, муцины, плотные контакты, иммунная система, язвенный колит

Summary

There is a huge amount of commensal bacteria and food antigens in the large intestine. At the same time, pathogenic microorganisms can enter the intestine. A macroorganism needs to maintain tolerance to the first and develop an effective immune response to the latter. The epithelial barrier of the colon plays the leading role in the realization of this task.

Dysfunction of the epithelial barrier leads to the development of an inflammatory response to normal intestinal antigens, which, according to some authors, is the initial mechanism of ulcerative colitis development. This review is dedicated to modern concepts of the structure and function of the epithelial barrier of the colon and its alterations in ulcerative colitis.

Keywords: colon, epithelial barrier, mucus, glycocalyx, mucins, tight contacts, immune system, ulcerative colitis

Эпителиальный барьер толстой кишки состоит из слоя слизи, гликокаликса и собственно эпителиальной выстилки [1]. Эпителиальная выстилка толстой кишки представлена одним слоем цилиндрических клеток, среди которых основными типами являются всасывающие каемчатые колоноциты, бокаловидные и энтероэндокринные клетки (ЭЭК). Эпителиоциты связаны между собой комплексом межклеточных контактов, поддерживающих целостность эпителиальной выстилки и препятствующих парацеллюлярному транспорту макромолекул и бактерий [1]. Эпителиальные клетки кишечника (ЭКК) участвуют в регуляции иммунных реакций. Они экспрессируют ряд рецепторов к PAMP (Pathogen-Associated Molecular Patterns), могут выступать в роли непрофессиональных антигенпрезентирующих клеток, секретируют ряд цитокинов, таким образом, регулируя реакции как врожденного, так и адаптивного звена иммунной системы [2]. Апоикальная поверхность всасывающих колоноцитов – преобладающего типа клеток, образующих выстилку люминальной поверхности кишки, покрыта гликокаликсом – плотным слоем

трансмембранных гликопротеинов, выполняющих защитную и сенсорную функции [3]. Бокаловидные клетки продуцируют слизь, образующую 2 слоя на поверхности эпителиальной выстилки. Внутренний слой слизи не проницаем для бактерий, внешний – служит субстратом для прикрепления и питания комменсальной микрофлоры. Также в состав слизи входят бактерицидные вещества, синтезируемые ЭЭК, и секреторные иммуноглобулины, продуцируемые плазмócитами слизистой оболочки [1, 2, 3].

Этот сложный комплекс эпителиального барьера толстой кишки позволяет поддерживать толерантность к комменсальной микрофлоре и пищевым антигенам, эффективно защищая организм от патогенов [4]. Нарушение структуры и функции барьера может приводить к нарушению данного баланса и развитию воспаления. В частности, предполагается, что нарушения эпителиального барьера толстой кишки играют ведущую роль в инициации язвенного колита (ЯК) – широко распространенного хронического рецидивирующего воспалительного заболевания толстой кишки [5,6].

Слой слизи

Первым барьером толстой кишки, защищающим внутреннюю среду организма от бактерий и повреждающих агентов, таких как просветные протеазы и желчные кислоты, является продуцируемая бокаловидными клетками слизь. Кишечная слизь препятствует адгезии и инвазии микроорганизмов, при этом она не мешает транспорту питательных веществ, служит субстратом для прикрепления и питания комменсальной микрофлоры, выступает в качестве смазки, облегчая прохождение химуса по кишечнику [3, 7]. Основными структурными компонентами слизи являются муцины.

Муцины – это высокогликозилированные гликопротеины, состоящие из белковой оси (апомуцина) и множества О-связанных с ней олигосахаридных цепей [3, 8, 9]. Обнаружено свыше 20 различных генов человека, кодирующих белковую часть муцинов, от MUC1 до MUC22. По строению белковой оси выделяют два типа муцинов: секреторные и мембрано-ассоциированные [8–10]. Основную часть всех зрелых муцинов составляют углеводы. Именно они определяют основные физико-химические свойства данных молекул [11]. Гликаны муциновых доменов связывают большое количество воды, придавая муцину гелеобразные свойства. На основе

биохимических свойств периферических регионов гликанов, муцины делятся на нейтральные и кислые, а кислые на сульфатированные (сульфомуцины) и несulfатированные (сиаломуцины) [7, 10].

Основным структурным компонентом слизи, покрывающей эпителиальную выстилку толстой кишки у человека, является муцин MUC2. Слизь формирует 2 слоя: внутренний и внешний. Внутренний слой слизи плотный, не удаляется аспирацией, не проницаем для бактерий и частиц размером более 0,5 мкм. В дистальных отделах толстой кишки у человека он имеет толщину около 200–300 мкм. Внешний слой слизи более рыхлый, легко смывается и обильно заселен бактериями. Он образуется в результате частичной деградации и разрыхления муциновой сети внутреннего слоя слизи. Углеводы муцинов используются комменсальными бактериями в качестве источника питания. Многие бактерии имеют специализированные опероны для различных типов углеводных структур, в связи с чем особенности гликозилирования муцинов могут вносить вклад в селекцию бактерий [3, 11].

В толстой кишке в норме преобладают кислые муцины, которые, как предполагается, лучше, чем нейтральные, защищают от бактериальной

транслокации, так как первые, особенно сульфатированные, менее подвержены разрушению бактериальными гликозидазами [7]. Сниженное содержание сульфатированных муцинов у мышей, дефицитных по сульфатазе GlcNAc6ST-2 (N-Acetylglucosamine 6-O-sulfotransferase-2), приводит к развитию более тяжелого по течению экспериментального колита, чем у мышей дикого типа [12].

Помимо муцинов в состав слизи входят также другие продукты бокаловидных клеток (фактор трилистника 3 (TFF3 – Trefoil factor 3), резистин-подобная молекула β (RELM β), и Fc- γ связывающий белок (FCGBP)), антимикробные пептиды, секретируемые эпителиальными и иммунными клетками, и секреторный IgA, продуцируемый плазмочитами [2, 3, 13].

Показано, что в развитии ЯК важную роль играет нарушение барьерной функции внутреннего слоя слизи. У мышей с нокаутом гена *Muc2* (*Muc2*^{-/-}) отсутствует слой слизи на поверхности эпителиальной выстилки толстой кишки и развивается спонтанный колит [14]. У больных ЯК при обострении заболевания наблюдается повышение проницаемости внутреннего слоя слизи [15].

При ЯК показано значительное уменьшение толщины слоя слизи в левом отделе ободочной и прямой кишке, причем снижение толщины слизи коррелирует с активностью воспалительного процесса: на участках кишки со слабо выраженным воспалением или его отсутствием толщина слизи соответствует норме, а в зонах с более тяжелыми воспалительными изменениями слизи мало или она отсутствует [16]. При ЯК выявлено снижение числа бокаловидных клеток, количества внутриклеточной и внеклеточной слизи, уменьшение в ней углеводных компонентов. Снижение числа бокаловидных клеток коррелирует с тяжестью ЯК у человека и варьирует от незначительного

уменьшения их количества с преобладанием клеток с мелкими, незрелыми вакуолями у больных с легким течением ЯК до выраженного снижения и иногда отсутствия у пациентов со среднетяжелым течением ЯК [17].

Постоянство слоя слизи определяется равновесием процессов секреции ее бокаловидными клетками, разрушения протеазами и гликозидазами, а также механического смывания содержимым кишки [13]. При ЯК значительно возрастает активность бактериальных протеаз [18]. В кале больных ЯК также возрастает активность сульфатаз и сиалат 0-ацетил эстеразы [14,19]. Показано, что фекальные экстракты пациентов с ЯК эффективнее разрушают кишечный муцин по сравнению с экстрактами от здоровых лиц [14].

При гистохимическом исследовании состава гликопротеинов слизи при ЯК выявлено увеличение сиалирования и снижение сульфатирования, снижение О-гликозилирования, укорочение олигосахаридных цепей, снижение О-ацетилирования муцинов [10, 14, 16, 17, 20, 21]. Увеличение при ЯК количества сиаломуцинов, уменьшение О-ацетилирования и снижение сульфатирования муцинов коррелирует с воспалительным индексом [10]. По данным B. J. VanKlinken et al. при активном ЯК выявляется значительное снижение сульфатирования муцина в бокаловидных клетках, однако содержание сульфомуцинов во внеклеточной слизи не изменяется благодаря компенсаторному механизму, обеспечивающему преимущественную секрецию сульфатированной формы [22].

При ЯК снижается биосинтез муцина MUC2 [22, 23], при активном ЯК уменьшается секреция гликопротеина MUC2 [23], однако изменения уровня мРНК MUC2 в бокаловидных клетках при этом заболевании не выявлено [24, 25].

Гликокаликс

Гликокаликс представляет собой плотный слой трансмембранных молекул, расположенных на апикальной поверхности эпителиальных клеток. Основными структурными компонентами гликокаликса толстой кишки являются мембрано-ассоциированные муцины [3, 26]. Эти муцины имеют трансмембранный домен и выступают на 200–1500 нм над поверхностью эпителиальной клетки [13].

В норме в эпителии ободочной кишки у взрослого человека экспрессируются мембрано-ассоциированные муцины MUC1, 3A, 3B, 4, 12, 14, 17, 20, 21 и отсутствует MUC14 [3, 10, 13, 20, 27–29]. Литературные данные о MUC15 и MUC16 противоречивы. В большинстве работ авторы указывают на их отсутствие в толстой кишке [10, 13, 20, 28]. L. T. Pallesen et al. выявили экспрессию в ободочной кишке мРНК MUC15 [30], а J. Yamamoto-Furusho et al. – экспрессию MUC16 [31]. Данные об экспрессии в ободочной кишке у человека недавно открытого MUC22 в литературе не представлены.

Основными компонентами гликокаликса эпителии толстой кишки у человека являются MUC3, MUC12 и MUC17. Их гены локализованы в одном геномном локусе и кодируют трансмембранные

белки, состоящие приблизительно из 5000 аминокислотных остатков. Внеклеточные домены этих муцинов поднимаются над плазматической мембраной на высоту около 1 мкм [11]. Также в состав гликокаликса толстой кишки входит значительное количество муцина MUC13. Его внеклеточный домен короткий и представлен лишь 400 остатками аминокислот. Вероятно, он формирует следующую линию обороны и выступает сенсором бактерий, прошедших через слой длинных трансмембранных муцинов [11]. Муцины MUC1, MUC3, MUC12, MUC13 и MUC17 имеют во внеклеточной области домен SEA, автокаталитически расщепляющийся во время укладки гликопротеина. Образовавшиеся в результате расщепления две части молекулы удерживаются вместе за счет сильных нековалентных связей между четырьмя β -складчатыми слоями (2 в закоренной части муцина, 2 во внешней). Предполагается, что такое строение молекул позволяет защитить апикальную мембрану от механического повреждения, т.к. сила, необходимая для разрыва нековалентных связей SEA-домена ниже, чем сила, необходимая для разрыва плазматической мембраны [26].

Трансмембранные муцины содержат ряд сигнальных и регуляторных доменов. Во внеклеточной области муцинов MUC3, MUC4, MUC12, MUC13 и MUC17 содержатся EGF (Epidermal Growth Factor)-подобные домены. Показано, что MUC4 посредством своего EGF-подобного домена принимает участие в сигнальных путях, регулирующих пролиферацию, миграцию и дифференцировку клеток. Для EGF-подобного домена MUC3 показано антиапоптотическое действие, а для MUC17 – подавление апоптоза и стимуляция миграции [9]. Цитоплазматические участки муцинов MUC3, MUC12 и MUC17 взаимодействуют с различными PDZ-белками, которые являются регуляторами апикальной организации и трансмембранного транспорта [26]. Цитоплазматическая область MUC1 вовлечена во множество сигнальных путей: взаимодействует с Src киназами, проапоптотической киназой ABL, скэффолдовым белком GRB2 (Growth factor Receptor Bound protein 2), вызывающим активацию MAPK (Mitogen-Activated Protein Kinase) пути, белками теплового шока HSP70 и HSP90, β -катенином и другими [9].

При ЯК наблюдаются значительные изменения продукции трансмембранных муцинов. По данным иммуногистохимического исследования у больных ЯК уровень экспрессии MUC1 в толстой кишке возрастает. При тяжелом ЯК выявлено усиление экспрессии мРНК MUC1 в зоне крипт-абсцессов [28]. У пациентов с ЯК обнаружены циркулирующие анти-MUC1 антитела. MUC1 экспрессируется в эпителиальных выстилках многих органов, его физиологическая роль в толстой кишке до конца неясна. Избыточная экспрессия, аномальная внутриклеточная локализация и изменения гликозилирования этого муцина наблюдаются в опухолях. Циркулирующие антитела к MUC1 являются одним из маркеров рака молочной железы [28]. Показано, что проявления экспериментального колита у Muc1-дефицитных мышей менее выражены, чем у животных дикого типа [32].

По данным R. J. Longman et al. экспрессия гена MUC3 при ЯК не изменяется [28]. Одна-

ко А. Э. Дорофеев, И. В. Василенко и О. А. Рассохина с помощью иммуногистохимического метода выявили снижение экспрессии MUC3 у больных ЯК, а при тяжелом течении заболевания – отсутствие MUC3 в бокаловидных клетках [17].

По данным R. J. Longman et al. экспрессия гена MUC4 в ободочной кишке при ЯК не изменяется [28], а результаты С. Moehle et al. [20] и А. Э. Дорофеева И. В. Василенко и О. А. Рассохина [17] указывают на ее снижение.

Экспрессия гена MUC12 в толстой кишке у пациентов с ЯК статистически значимо снижается даже в неповрежденных участках слизистой оболочки [20].

Относительно изменения экспрессии MUC13 и MUC17 в ободочной кишке человека при ЯК данных мало, и они противоречивы даже в рамках одного исследования. Так в работе С. Moehle et al. в слизистой оболочке толстой кишки у больных ЯК методом *micro-array* выявлено снижение уровней мРНК MUC13 и MUC17, а методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени – их повышение [20]. Senapati et al. иммуногистохимическим методом продемонстрировали значительное снижение экспрессии MUC17 на поверхности и в криптах слизистой оболочки толстой кишки [21]. Показано, что у мышей нокаутных по гену муцина 13 (Muc13^{-/-}) развивается более тяжелый экспериментальный колит, чем у животных дикого типа [33].

Данные относительно уровня MUC20 при ЯК также неоднозначны: согласно исследованию методом *micro-array* экспрессия этого гена в ободочной кишке снижается, а согласно ПЦР в режиме реального времени – не изменяется [20]. J. Yamamoto-Furusho et al выявили у больных с обострением ЯК снижение экспрессии генов MUC16 и MUC20 и уменьшение продукции соответствующих гликопротеинов, а в период ремиссии – их повышение [31].

Данные относительно экспрессии при ЯК муцинов MUC14, MUC15, MUC21 и MUC22 в литературе отсутствуют.

Эпителиальные клетки ободочной кишки

Слизистая оболочка толстой кишки выстлана однослойным призматическим эпителием. Все эпителиальные клетки образуются из стволовых клеток, расположенных на дне крипт. Количество стволовых клеток точно неизвестно, по разным версиям их от 1 до 6 на крипту [34, 35]. Стволовые клетки дают начало прогениторным клеткам – бескаёмчатым колоноцитам, которые, продвигаясь вверх по крипте, делятся и дифференцируются. Бескаёмчатые колоноциты содержат отдельные секреторные вакуоли с муцином, в верхней части крипт при дифференцировке в каёмчатые колоноциты они теряют секреторные вакуоли и приобретают щеточную каёмку [35, 36]. На ранних этапах дифференцировки с помощью сигнального пути Notch прогениторные клетки разделяются 2 линии клеток: всасывающие и секреторные. Первая линия в дальнейшем дифференцируется в каёмчатые

колоноциты, вторая – в бокаловидные, ЭЭК и недостаточно хорошо изученные щеточные (tuft) клетки. Кроме того, выделяют еще два типа дифференцированных клеток кишки: М-клетки и «чашевидные» (cup) клетки, пути их дифференцировки еще неясны [37, 38]. Время обновления эпителия толстой кишки составляет около 6 суток для каёмчатых колоноцитов и бокаловидных клеток и около 4 недель для ЭЭК. Эпителиальные клетки, достигшие поверхности слизистой оболочки, вступают в апоптоз и десквамируются [35].

Каёмчатые колоноциты – высокие цилиндрические клетки с базально расположенным ядром, на апикальной поверхности которых локализовано множество плотно расположенных микроворсинок, увеличивающих всасывающую поверхность кишки в 30–40 раз. Это преобладающий тип клеток ободочной кишки. Их микроворсинки покрыты

гликокаликсом. Гликокаликс, микроворсинки и апикальная мембрана вместе образуют исчерпывающую каемку. Каемчатые колоноциты осуществляют всасывание продуктов гидролиза питательных веществ, воды и разнообразных ионов [35–37]. У больных ЯК при ультраструктурном исследовании наблюдается дезорганизация всасывающих клеток и повреждения микроворсинок [39]. При обострении ЯК показано значительное уменьшение всасывания ионов натрия и воды в толстой кишке [40].

Бокаловидные клетки – клетки, имеющие форму бокала, суженные у основания, где находится ядро, с округлой широкой апикальной частью, заполненной секреторными везикулами. В ободочной кишке бокаловидных клеток примерно в 4 раза меньше, чем каемчатых колоноцитов. В апикальной части накапливаются гранулы муциногена, который при секреции связывает воду и образует слизь. Слизь, секретруемая бокаловидными клетками, увлажняет поверхность слизистой оболочки, способствует продвижению химуса, участвует в процессах пристеночного пищеварения, а также является первой линией защиты организма от эндогенных и экзогенных раздражителей, препятствует прикреплению и инвазии микроорганизмов [13, 35–37]. Снижение числа бокаловидных клеток характерно для ЯК у человека, оно коррелирует с тяжестью течения ЯК и варьирует от незначительного уменьшения их количества с преобладанием клеток с мелкими, незрелыми вакуолями у больных ЯК легкой степени до выраженного снижения и иногда полного отсутствия у пациентов со среднетяжелым течением ЯК [13, 41].

ЭЭК – клетки с узкой апикальной и широкой базальной частью, в которой локализованы секреторные гранулы. Они составляют около 1% эпителиальных клеток ободочной кишки. В ответ на стимулы из внешней и внутренней среды организма ЭЭК выделяют биогенные амины и пептидные гормоны, реализуя широкий диапазон биологических реакций. При ЯК у человека показано увеличение числа ЭЭК в толстой кишке [42–44]. Основными типами ЭЭК толстой кишки являются ЕС-, L- и D-клетки. [37, 45]. Энтерохромаффинные (ЕС) клетки – наиболее распространенный тип ЭЭК в желудочно-кишечном тракте. В проксимальном отделе толстой кишки они составляют более 70% всех ЭЭК. В дистальном направлении в толстой кишке их число остается примерно постоянным, но доля снижается (в прямой кишке они составляют 40%) за счет увеличения числа ЭЭК других типов. ЕС-клетки секретируют серотонин, который в пищеварительной системе стимулирует перистальтику и ускоряет транзит содержимого кишечника. Кроме того, показано участие серотонина в регуляции иммунных реакций. Рецепторы к этому гормону выявлены на В- и Т-лимфоцитах, моноцитах, макрофагах, дендритных клетках. Введение серотонина мышам на фоне экспериментального колита усугубляет его течение, а подавление продукции серотонина – наоборот снижает тяжесть течения колита [37, 45–47]. Относительно изменения числа ЕС-клеток при ЯК литературные данные противоречивы:

М. D. Coates et al. выявили снижение числа ЕС-клеток и продукции серотонина в прямой кишке при тяжелом течении ЯК [48]. Однако по данным М. El-Salhy et al. в ободочной кишке у больных ЯК значительно возрастает число хромогранин А- и серотонин-позитивных клеток [43]. L-клетки – вторые по численности ЭЭК толстой кишки. Их количество увеличивается в дистальном направлении, и в прямой кишке они составляют примерно 14% ЭЭК. Их секреторными продуктами являются энтероглюкагоны (глюкагоноподобные пептиды 1 (GLP-1) и 2 (GLP-2), глицентин и оксинтомодулин) и пептид YY. GLP-1 стимулирует выработку инсулина в ответ на поглощение глюкозы и ингибирует секрецию желудочного сока. GLP-2 и глицентин стимулируют пролиферацию эпителия. Оксинтомодулин замедляет опорожнение желудка. Пептид YY подавляет эвакуацию химуса из желудка и перистальтику кишечника, ингибирует секрецию желудочного сока и функцию экзокринных клеток поджелудочной железы, подавляет аппетит, стимулирует пролиферацию эпителия слизистой оболочки [45]. При воспалительных заболеваниях кишечника в L-клетках толстой кишки снижается продукция пептида YY, а продукция энтероглюкагонов либо повышается, либо не изменяется [49]. D-клетки встречаются на протяжении всего желудочно-кишечного тракта, в толстой кишке они составляют 3–5% ЭЭК. Их основной секреторный продукт – соматостатин – гормон, подавляющий экзокринную функцию и секрецию всех гормонов желудочно-кишечного тракта. Также показано, что соматостатин участвует в регуляции иммунных реакций: он ингибирует секрецию провоспалительных цитокинов. При воспалительных заболеваниях кишечника у человека показано снижение числа D-клеток и уровня соматостатина в крови [45].

М-клетки (Мембранные или Микроскладчатые клетки) – клетки, расположенные в участках эпителиальной выстилки, покрывающих лимфоидные фолликулы в собственной пластинке слизистой оболочки. Их базолатеральная мембрана образует глубокие карманообразные углубления, в которых располагаются дендритные клетки, макрофаги, Т- и В-лимфоциты. Апикальная мембрана образует широкие микроскладки, покрытые тонким слоем гликокаликса. М-клетки захватывают просветные антигены и микроорганизмы и переносят их к подлежащим иммунным клеткам [35, 50]. При ЯК увеличивается число лимфоидных узелков и М-клеток [51].

В целом при ультраструктурном исследовании эпителиальной выстилки ободочной кишки при обострении ЯК выявлено значительное повреждение эпителиальных клеток: опустошение бокаловидных клеток, снижение числа или исчезновение микроворсинок, разрушение плотных контактов, вакуолизация и лизис цитоплазмы, пикнотические ядра, повреждения ЭПР, митохондрий, комплекса Гольджи. При ремиссии ЯК, толщина эпителиальной выстилки ниже, чем в норме, микроворсинки деформированы, увеличены межклеточные пространства и встречаются повреждения органелл [52].

Межклеточные контакты в эпителиальном пласте

ЭКК соединены между собой комплексом специальных межклеточных соединений: десмосомами, адгезивными соединениями и плотными контактами [53].

Адгезивные контакты и десмосомы входят в группу закоривающих соединений. Они состоят из белков 2 типов: первые – трансмембранные «линкерные» белки, вторые – внутриклеточные белки, закоривающие мембранные элементы на компоненты цитоскелета. Основная их функция в эпителии – поддержание целостности эпителиального пласта. Адгезивные контакты могут формировать точечные соединения, бляшки или ленты. Последние характерны для однослойных эпителиев. Лента адгезии опоясывает весь периметр эпителиальной клетки ниже плотного соединения. Плазматические мембраны соседних клеток в этой зоне удалены друг от друга на расстояние 25–30 нм, между ними видна плотная зона соединения линкерных белков, представленных в эпителии Е-кадгеринами. Эпителиальный (Е) –кадгерин – это гликопротеин с 1 трансмембранным доменом, его внеклеточный домен образует гомотипные Ca^{2+} -зависимые соединения с кадгеринами соседних клеток, а внутриклеточный содержит катенин-связывающий домен. α - и β -катенины прикрепляют цитоплазматический домен Е-кадгерина к актиновому цитоскелету клетки. β -катенин, помимо формирования адгезивных контактов, выполняет в клетке еще и важную сигнальную функцию, являясь ключевым белком Wnt-сигнального пути. Адгезивные контакты не только механически соединяют соседние клетки, но также участвуют в поддержании клеточной полярности, регуляции миграции и пролиферации. [53]. При ЯК показано снижение содержания Е-кадгерина и β -катенина в эпителии толстой кишки, что указывает на повреждение межклеточных соединений. Кроме того, при ЯК повышается продукция NF- κ B (Nuclear Factor Kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) – транскрипционного фактора Wnt-сигнального пути, что вносит вклад в развитие воспалительного процесса [54]. Десмосомы – межклеточные соединения, имеющие форму бляшек, в межклеточном пространстве в области десмосом виден плотный слой линкерных гликопротеинов, представленных десмоглеинами и десмоколлинами, которые сцепляют клетки друг с другом. Внутриклеточные домены линкерных белков связаны с рядом адаптерных и каркасных белков (плакоглобин, плакофилин, десмоплакин и др.), которые закоривают десмосомы за промежуточные филаменты [55]. Литературные данные об изменении десмосом в эпителиальной выстилке кишечника при ЯК отсутствуют.

Для барьерной функции кишечника наиболее важными являются плотные контакты – соединения,

опоясывающие апикальную часть клеток. Они формируют зону максимального сближения латеральных мембран соседних эпителиальных клеток. Плотные контакты образованы пересекающимися цепочками трансмембранных белков, взаимодействующих с белками соседней клетки и образующих сеть точечных соединений мембран. Трансмембранные белки плотных контактов представлены окклюдинами, клаудинами, JAM (Junctional Adhesion Molecules) и трицеллюлином. Со стороны цитоплазмы трансмембранные белки соединены с сигнальными, адаптерными и каркасными белками, такими как ZO (Zona Occludens) –1, –2, –3 и цингулин, и через них соединены с актиновыми филаментами цитоскелета. Трансмембранные и цитоплазматические белки плотных контактов содержат ряд сигнальных последовательностей, участвующих в путях регуляции пролиферации, поляризации и дифференцировки эпителиальных клеток. Плотные контакты не проницаемы для макромолекул и могут селективно пропускать определенные ионы, в зависимости от состава клаудинов. Таким образом, плотные контакты – главные регуляторы парацеллярного транспорта в эпителиальной выстилке кишечника [53]. Основными структурными компонентами плотных контактов являются клаудины. На данный момент описано 27 клаудинов [1]. В толстой кишке человека и мыши показана экспрессия клаудинов 1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 12, 13, 18 [56, 57]. Клаудины одной клетки гомо- и гетерофильно взаимодействуют с клаудинами соседней клетки, формируя межклеточные соединения с разной проницаемостью для ионов. По этому признаку клаудины разделяют на «запирающие» – препятствующие транспорту ионов через плотный контакт, и «порообразующие» – образующие каналы для анионов или катионов. Однако на данный момент лишь немногие клаудины однозначно классифицированы как «порообразующие» (клаудины 2, 10b и 15 формируют поры для катионов, клаудины 10a и 17 – для анионов). Некоторые клаудины образуют поры только при гетерофильном взаимодействии, например клаудины 4 и 8. Есть данные о том, что в толстой кишке клаудин 4 является «запирающим» [57].

При ЯК наблюдаются значительные изменения плотных контактов. H. Schmitz et al. методом замораживания-скалывания показали, что у больных ЯК по сравнению с нормой значительно снижена толщина плотных контактов и снижено количество горизонтально ориентированных «лент» трансмембранных белков [58]. При обострении ЯК показано повышение продукции клаудина 2 и снижение клаудинов 1, 4 и 7 [1, 59]. Также уменьшается экспрессия окклюдина и трицеллюлина [1].

Роль эпителиального барьера толстой кишки в регуляции иммунных реакций

ЭКК вносят значительный вклад в поддержание толерантности к комменсальной микрофлоре и пищевым антигенам и в развитие иммунного

ответа на патогены. Они продуцируют муцины, механически препятствующие адгезии и инвазии микроорганизмов, ряд антимикробных пептидов,

контролирующих рост микробиоты, транспортируют из собственной пластинки слизистой оболочки в просвет кишки секреторный иммуноглобулин IgA, переносят из просвета кишки к иммунным клеткам антигены и бактерии. Помимо этого, ЭКК экспрессируют ряд рецепторов PRR (Pattern-Recognition Receptors), распознающих PAMP, продуцируют цитокины и могут выступать в роли непрофессиональных антигенпредставляющих клеток.

PRR – эволюционно древние компоненты иммунной системы. Они представляют собой трансмембранные и внутриклеточные белки, способные специфически связываться с PAMP – группой эволюционно консервативных молекул, характерных для патогенов, но отсутствующих в организме-хозяине. PRR позволяют распознавать все возможные типы патогенов (вирусы, бактерии, грибы, простейшие, паразиты) и представлены у всех многоклеточных, включая растения [60]. TLR (Toll-Like Receptors) являются основной и наиболее изученной группой PRR. Помимо PAMP, TLR могут распознавать молекулярные структуры, характерные для комменсальных микроорганизмов – CAMP (Commensal-Associated Molecular Patterns) и некоторые эндогенные молекулы «опасности» – DAMP (Danger-Associated Molecular Patterns) [61]. Активация TLR, как правило, приводит к запуску NF-κB сигнального пути, экспрессии генов цитокинов и хемокинов и развитию воспалительной реакции. В ЭКК у человека показана экспрессия генов *TLR1-TLR10* и продукция белков TLR2-TLR5 и TLR9 [61]. При ЯК значительно повышается экспрессия *TLR2* и *TLR4* в слизистой оболочке толстой кишки [2].

Показано, что ЭКК могут выступать в роли непрофессиональных антигенпрезентирующих клеток. ЭКК экспрессируют неклассические молекулы МНС (Major Histocompatibility Complex) класса Ib и костимулирующие молекулы семейства B7. ЭКК преимущественно активируют CD8⁺ регуляторные Т-клетки. В этом процессе ключевую роль играет уникальный комплекс, образованный GP-180 (гликопротеином семейства CEA) и CD1d (неклассические молекулы МНС), которые связываются соответственно с CD8 и Т-клеточным рецептором (TCR) на поверхности Т-лимфоцитов. При ЯК наблюдается нарушение экспрессии GP-180, а ЭКК преимущественно стимулируют пролиферацию CD4⁺ Т-клеток и секрецию интерферона γ (IFN-γ) через МНСII [2].

ЭКК секретируют многочисленные иммунорегуляторные молекулы. В ответ на сигналы от

комменсальных микроорганизмов, ЭКК продуцируют TSLP (Thymic Stromal Lymphopoietin), TGFβ, ретиноевую кислоту, которые способствуют образованию дендритных клеток и макрофагов с толерантными свойствами, вызывающих дифференцировку FOXP3⁺ (forkhead box P3) регуляторных Т-клеток и поступление их в слизистую оболочку кишки, способствующих выживанию и локальной экспансии ранее праймированных регуляторных Т-клеток и дифференцировке IgA-продуцирующих В-клеток. Образование IgA стимулируется продуцируемыми ЭКК молекулами APRIL (A Proliferation-Inducing Ligand) и BAFF (B cell-Activating Factor) [62]. В норме ЭКК также конститутивно секретируют TGFα, IL-1, IL-10, IL-15, IL-18, поддерживающие приток иммунных клеток в кишку, пролиферацию и дифференцировку эпителия [63]. При бактериальных инфекциях значительно возрастает продукция цитокинов IL-1α и β, IL-6, IL-8, TNF-α, MCP-1 (Monocyte Chemoattractant Protein 1), CCL20 (C-C motif chemokine Ligand 20) и GM-CSF в ЭКК [63]. TSLP и IL-25, продуцируемые ЭКК, участвуют в развитии Th2-типа иммунного ответа при заражении гельминтами [62]. При ЯК установлено увеличение продукции цитокинов IL-1β, IL-5, IL-6, IL-8, IL-13, IL-17A, IL-18, IL-33, TNFα [64].

Микрофлора и иммунная система кишечника также влияют на структуру и функцию эпителиального барьера. У мышей, лишенных микрофлоры, снижена толщина слоя слизи, но она восстанавливается после обработки лигандами TLR. Экспрессия многих антимикробных пептидов усиливается или зависит от присутствия комменсальных бактерий. Транспорт IgA через эпителиальный барьер регулируется, в частности, экспрессией pIgR (polymeric Immunoglobulin Receptor) на базолатеральной мембране ЭКК, которая возрастает при активации NF-κB сигнального пути. Активация TLR2 приводит к повышению продукции TFF3. Активные формы кислорода, продуцируемые в ответ на комменсальные или патогенные бактерии, способствуют образованию ЭКК фокальных контактов и их миграции в зону повреждения. Провоспалительные цитокины, такие как IFNγ и TNFα, приводят к реорганизации множества белков плотных контактов, включая ZO-1, окклюдин, клаудины 1 и 4 и другие, и повышению проницаемости плотных контактов. TGFβ напротив, поддерживает целостность плотных контактов, а также способствует восстановлению эпителия при повреждении [2,62].

Заключение

Таким образом, основными компонентами эпителиального барьера являются слизь, препятствующая адгезии и инвазии микроорганизмов, гликокаликс, выполняющий барьерную и сенсорную роль, и собственно эпителиальные клетки, связанные между собой комплексом межклеточных контактов. Эпителиальные клетки могут распознавать широкий спектр патоген-ассоциированных молекул и регулировать иммунные реакции в толстой кишке за счет секреции иммунорегуляторных

молекул и контактных взаимодействий с лимфоцитами, макрофагами и дендритными клетками. В норме эпителиальный барьер толстой кишки способствует поддержанию толерантности организма к комменсальной микрофлоре и пищевым антигенам, а при попадании в кишечник патогенов – запуску воспалительного ответа. Нарушение баланса между толерантностью и провоспалительными сигналами, возможно, приводит к развитию язвенного колита.

Снижение количества слизи, изменения ее физических и биохимических свойств, наблюдаемые при ЯК, приводят к повышению проницаемости слоя слизи для бактерий и способствуют их адгезии и инвазии. При ЯК наблюдаются изменения экспрессии трансмембранных муцинов, входящих в состав гликокаликса, нарушается целостность эпителиальной выстилки, уменьшается всасывание ионов и воды, снижается число бокаловидных клеток и изменяется

число энтероэндокринных, наблюдаются изменения структуры плотных контактов в эпителиальном пласте, повышение в них экспрессии «порообразующего» клаудина 2, снижение экспрессии «запирающих» клаудинов 1, 4 и 7, а также уменьшение экспрессии окклюдина и трицеллюлина. Поиск методов коррекции нарушений эпителиального барьера при язвенном колите может способствовать разработке эффективных лекарственных средств.

Литература | References

- Merga Y., Campbell B. J., Rhodes J. M. Mucosal barrier, bacteria and inflammatory bowel disease: possibilities for therapy. *Dig Dis.* 2014;32(4):475–83. doi: 10.1159/000358156.
- Roda G., Sartini A., Zamboni E., Calafiore A., Marocchi M., Caponi A., Belluzzi A., Roda E. Intestinal epithelial cells in inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol.* 2010; 16(34):4264–71.
- Zolotova N. A., Makarova O. V. Barrier function of colonic mucins in health and ulcerative colitis. *Clinical and experimental morphology.* 2016; 3(19): 69–74.
- Geremia A., Biancheri P., Allan P., Corazza GR, Di Sabatino A. Innate and adaptive immunity in inflammatory bowel disease. *Autoimmun Rev.* 2014; 13(1):3–10. doi: 10.1016/j.autrev.2013.06.004.
- Tkachev A. V., Mkrtchyan L. S., Nikitina K. E. Features of epidemiology and etiopathogenesis of inflammatory bowel disease: state of the problem. *Nauchnaya mysl' Kavkaza.* 2001; 2: 175–180.
- Coskun M. Intestinal epithelium in inflammatory bowel disease. *Front Med (Lausanne).* 2014; 1:24. doi: 10.3389/fmed.2014.00024.
- Deplancke B., Gaskins H. R. Microbial modulation of innate defense: goblet cells and the intestinal mucus layer. *Am J Clin Nutr.* 2001; 73(6):1131S–1141S.
- Mogilnaja G. M., Mogilnaja V. L. A gastrointestinal protective barrier. *Morphologiya.* 2007; 132(6): 9–16
- Jonckheere N., Skrypek N., Frénois F., Van Seuningen I. Membrane-bound mucin modular domains: from structure to function. *Biochimie.* 2013; 95(6):1077–86. doi: 10.1016/j.biochi.2012.11.005.
- Corfield A. P., Carroll D., Myerscough N., Probert C. S. Mucins in the gastrointestinal tract in health and disease. *Front Biosci.* 2001; 6: D1321–57.
- Pelaseyed T., Bergström J. H., Gustafsson J. K., Ermund A., Birchenough G. M., Schütte A., van der Post S., Svensson F., Rodríguez-Piñero A. M., Nyström E. E., Wising C., Johansson M. E., Hansson G. C. The mucus and mucins of the goblet cells and enterocytes provide the first defense line of the gastrointestinal tract and interact with the immune system. *Immunol Rev.* 2014; 260(1):8–20. doi: 10.1111/imr.12182.
- Tobisawa Y., Imai Y., Fukuda M., Kawashima H. Sulfation of colonic mucins by N-acetylglucosamine 6-O-sulfotransferase-2 and its protective function in experimental colitis in mice. *J Biol Chem.* 2010; 285(9):6750–60. doi: 10.1074/jbc.M109.067082.
- Kim Y. S., Ho S. B. Intestinal goblet cells and mucins in health and disease: recent insights and progress. *Curr Gastroenterol Rep.* 2010; 12(5):319–30. doi: 10.1007/s11894-010-0131-2.
- Corfield A. P., Wagner S. A., O'Donnell L. J., Durdey P., Mountford R. A., Clamp J. R. The roles of enteric bacterial sialidase, sialate O-acetyl esterase and glycosulfatase in the degradation of human colonic mucin. *Glycoconj J.* 1993; 10(1):72–81
- Johansson M. E., Gustafsson J. K., Sjöberg K. E., Petersson J., Holm L., Sjövall H., Hansson G. C. Bacteria penetrate the inner mucus layer before inflammation in the dextran sulfate colitis model. *PLoS One.* 2010; 5(8): e12238. doi: 10.1371/journal.pone.0012238
- Pullan R. D., Thomas G. A., Rhodes M., Newcombe R. G., Williams G. T., Allen A., Rhodes J. Thickness of adherent mucus gel on colonic mucosa in humans and its relevance to colitis. *Gut.* 1994; 35(3):353–9.
- Dorofeev A. E., Vasilenko I. V., Rassokhina O. A. Изменения экспрессии MUC2, MUC3, MUC4, TFF3 в слизистой оболочке толстого кишечника у больных неспецифическим язвенным колитом [Changes in the expression of MUC2, MUC3, MUC4, TFF3 in the mucous membrane of the large intestine in patients with ulcerative colitis]. *Gastroenterologiya – [Gastroenterologiya],* 2013; 1(47): 80–84.
- Bustos D., Negri G., De Paula JA, Di Carlo M, Yapur V, Facente A, De Paula A. Colonic proteinases: increased activity in patients with ulcerative colitis. *Medicina (B Aires).* 1998;58(3):262–4.
- Tsai H. H., Dwarakanath AD, Hart CA, Milton JD, Rhodes JM. Increased faecal mucin sulphatase activity in ulcerative colitis: a potential target for treatment. *Gut.* 1995 Apr;36(4):570–6.
- Moehle C., Ackermann N, Langmann T, Aslanidis C, Kel A, Kel-Margoulis O, Schmitz-Madry A, Zahn A, Stremmel W, Schmitz G. Aberrant intestinal expression and allelic variants of mucin genes associated with inflammatory bowel disease. *J Mol Med (Berl).* 2006; 84(12):1055–66
- Senapati S., Ho SB, Sharma P, Das S, Chakraborty S, Kaur S, Niehans G, Batra SK. Expression of intestinal MUC17 membrane-bound mucin in inflammatory and neoplastic diseases of the colon. *J Clin Pathol.* 2010; 63(8):702–7. doi: 10.1136/jcp.2010.078717.
- Van Klinken B. J., Van der Wal JW, Einerhand AW, Büller HA, Dekker J. Sulphation and secretion of the predominant secretory human colonic mucin MUC2 in ulcerative colitis. *Gut.* 1999; 44(3):387–93.
- Tytgat K. M., van der Wal JW, Einerhand AW, Büller HA, Dekker J. Quantitative analysis of MUC2 synthesis in ulcerative colitis. *Biochem Biophys Res Commun.* 1996; 224(2):397–405.
- Hanski C., Born M, Foss HD, Marowski B, Mansmann U, Arastéh K, Bachler B, Papenfuss M, Niedobitek F. Defective post-transcriptional processing of MUC2 mucin in ulcerative colitis and in Crohn's disease increases detectability of the MUC2 protein core. *J Pathol.* 1999; 188(3):304–11.
- Weiss A. A. Babyatsky MW, Ogata S, Chen A, Itzkowitz SH. Expression of MUC2 and MUC3 mRNA in

- human normal, malignant, and inflammatory intestinal tissues. *J Histochem Cytochem.* 1996; 44(10):1161–6.
26. Johansson M. E., Sjövall H., Hansson G. C. The gastrointestinal mucus system in health and disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013; 10(6):352–61. doi: 10.1038/nrgastro.2013.35
 27. Higuchi T., Orita T., Nakanishi S., Katsuya K., Watanabe H., Yamasaki Y., Waga I., Nanayama T., Yamamoto Y., Munger W., Sun HW, Falk RJ, Jennette JC, Alcorta DA, Li H, Yamamoto T, Saito Y, Nakamura M. Molecular cloning, genomic structure, and expression analysis of MUC20, a novel mucin protein, up-regulated in injured kidney. *J Biol Chem.* 2004; 279(3):1968–79.
 28. Longman R. J., Poulson R., Corfield AP, Warren BF, Wright NA, Thomas MG. Alterations in the composition of the supramucosal defense barrier in relation to disease severity of ulcerative colitis. *J Histochem Cytochem.* 2006; 54(12):1335–48.
 29. Itoh Y., Kamata-Sakurai M., Denda-Nagai K., Nagai S., Tsuiji M., Ishii-Schrade K., Okada K., Goto A., Fukayama M., Irimura T. Identification and expression of human epiglycanin/MUC21: a novel transmembrane mucin. *Glycobiology.* 2008; 18(1): 74–83.
 30. Pallesen L. T., Berglund L., Rasmussen LK, Petersen TE, Rasmussen JT. Isolation and characterization of MUC15, a novel cell membrane-associated mucin. *Eur J Biochem.* 2002; 269(11): 2755–2763.
 31. Yamamoto-Furusho J., Ascaño-Gutiérrez I., Furuzawa-Carballeda J., Fonseca-Camarillo G. Mucin 16 (MUC16) and mucin 20 (MUC20) over-expression in colonic mucosa is associated with histological remission in patients with ulcerative colitis. *J Crohns Colitis.* First published online. 2014; 8(Issue Supplement 1): S139. doi: [https://doi.org/10.1016/S1873-9946\(14\)60306-8](https://doi.org/10.1016/S1873-9946(14)60306-8)
 32. Petersson J., Schreiber O., Hansson GC, Gendler SJ, Velcich A, Lundberg JO, Roos S, Holm L, Phillipson M. Importance and regulation of the colonic mucus barrier in a mouse model of colitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2011; 300(2): G327–33. doi: 10.1152/ajpgi.00422.2010.
 33. Sheng Y. H., Lourie R., Lindén SK, Jeffery PL, Roche D, Tran TV, Png CW, Waterhouse N, Sutton P, Florin TH, McGuckin MA. The MUC13 cell-surface mucin protects against intestinal inflammation by inhibiting epithelial cell apoptosis. *Gut.* 2011; 60(12):1661–70. doi: 10.1136/gut.2011.239194.
 34. Bach S. P., Renehan A. G., Potten C. S. Stem cells: the intestinal stem cell as a paradigm. *Carcinogenesis.* 2000; 21(3): 469–476.
 35. Ross M. H., Pawlina W. *Histology: A text and atlas: with correlated cell and molecular biology.* – Baltimore: MD: Lippincott Williams & Wilkins, 2006. 906 p.
 36. Ham A. W., Cormack D. H. *Histology* [Russian translation], Vol.4, Moscow.1983. 246 p.
 37. Noah T. K., Donahue B., Shroyer N. F. Intestinal development and differentiation. *Exp Cell Res.* 2011; 317(19):2702–10. doi: 10.1016/j.yexcr.2011.09.006.
 38. Treuting P. M., Dintzis S. M., Frevert C. W. et al. Comparative anatomy and histology: a mouse and human atlas. Amsterdam: Elsevier/Academic Press. XII, 2012. 461 p.
 39. Myllärniemi H., Nickels J. Scanning electron microscopy of Crohn's disease and ulcerative colitis of the colon. *Virchows Arch A Pathol Anat Histol.* 1980; 385(3): 343–350.
 40. Barkas F., Liberopoulos E., Kei A., Elisaf M. Electrolyte and acid-base disorders in inflammatory bowel disease // *Ann Gastroenterol.* 2013; 26(1): 23–28.
 41. Parfenov A. I. Inflammatory bowel diseases in the XXI century. *EkspKlinGastroenterol.* 2012; (3):3–6.
 42. Gledhill A., Hall P. A., Cruse J. P., Pollock D. J. Enterendocrine cell hyperplasia, carcinoid tumours and adenocarcinoma in long-standing ulcerative colitis. *Histopathology.* 1986; 10(5): 501–508.
 43. El-Salhy M., Danielsson A., Stenling R., Grimelius L. Colonic endocrine cells in inflammatory bowel disease. *J Intern Med.* 1997; 242(5): 413–419.
 44. Rybakova M. G., Botina A. V., Solov'eva O. I. [Immunomorphological characteristics of mucosal and endocrine cells of the colon in patients with chronic ulcerative colitis]. *Arkh Patol.* 2005; 67(2): 30–33.
 45. Gunawardene A. R., Corfe B. M., Staton C. A. Classification and functions of enteroendocrine cells of the lower gastrointestinal tract. *Int J Exp Pathol.* 2011; 92(4):219–31. doi: 10.1111/j.1365-2613.2011.00767.x.
 46. Manocha M., Khan W. I. Serotonin and GI Disorders: An Update on Clinical and Experimental Studies. *Clin Transl Gastroenterol.* 2012; 3: e13. doi: 10.1038/ctg.2012.8
 47. Chen M, Gao L, Chen P, Feng D, Jiang Y, Chang Y, Jin J, Chu FF, Gao Q. Serotonin-exacerbated DSS-induced colitis is associated with increase in MMP-3 and MMP-9 expression in the mouse colon. *Mediators Inflamm.* 2016; 2016:5359768. doi: 10.1155/2016/5359768.
 48. Coates M. D., Mahoney CR, Linden DR, Sampson JE, Chen J, Blaszyk H, Crowell MD, Sharkey KA, Gershon MD, Mawe GM, Moses PL. Molecular defects in mucosal serotonin content and decreased serotonin reuptake transporter in ulcerative colitis and irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2004; 126(7): 1657–1664.
 49. El-Salhy M., Mazzawi T, Gundersen D, Hatlebakk JG, Hausken T. The role of peptide YY in gastrointestinal diseases and disorders (review). *Int J Mol Med.* – 2013; 31(2):275–82. doi: 10.3892/ijmm.2012.1222.
 50. Yarilin A. A. *Immunologiya: uchebnik* [Immunology: a textbook]. Moscow, GEOTAR Media, 2010. 752 p.
 51. Bennett K. M., Parnell E. A., Sanscartier C, Parks S., Chen G., Nair M. G., Lo D. D. Induction of Colonic M Cells during Intestinal Inflammation. *Am J Pathol.* 2016; 186(5):1166–79. doi: 10.1016/j.ajpath.2015.12.015
 52. Fratila O., Ilias T., Maghiar T. T., Puscasiu M., Puscasiu D. Ultrastructural aspects of the colonic epithelium in ulcerative colitis. *Studia Universitatis "Vasile Goldiș", Seria Științele Vieții (Life Sciences Series).* 2008; 18: 215–218
 53. Groschwitz K. R., Hogan S. P. Intestinal barrier function: molecular regulation and disease pathogenesis. *J Allergy Clin Immunol.* 2009; 124(1):3–20; quiz 21–2. doi: 10.1016/j.jaci.2009.05.038.
 54. Delva E., Tucker D. K., Kowalczyk A. P. The desmosome. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2009; 1(2): a002543. doi: 10.1101/cshperspect.a002543.
 55. Zhang C., Liu L. W., Sun W. J., Qin S. H., Qin L. Z., Wang X. Expressions of E-cadherin, p120ctn, β -catenin and NF- κ B in ulcerative colitis. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci.* 2015; 35(3):368–373. doi: 10.1007/s11596-015-1439-9.
 56. Lu Z., Ding L., Lu Q., Chen Y. H. Claudins in intestines: Distribution and functional significance in health and diseases. *Tissue Barriers.* 2013; 1(3): e24978. doi: 10.4161/tisb.24978.

57. Günzel D., Yu A. S. Claudins and the modulation of tight junction permeability. *Physiol Rev.* 2013; 93(2):525–69. doi: 10.1152/physrev.00019.2012.
58. Schmitz H., Barmeyer C., Fromm M., Runkel N, Foss HD, Bentzel CJ, Riecken EO, Schulzke JD. Altered tight junction structure contributes to the impaired epithelial barrier function in ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 1999; 116(2): 301–309.
59. Oshima T., Miwa H., Joh T. Changes in the expression of claudins in active ulcerative colitis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2008; 23 Suppl 2: S146–50. doi: 10.1111/j.1440–1746.2008.05405.x.
60. Brubaker S. W., Bonham K. S., Zaroni I., Kagan J. C. Innate immune pattern recognition: a cell biological perspective. *Annu Rev Immunol.* 2015; 33:257–90. doi: 10.1146/annurev-immunol-032414–112240
61. McClure R., Massari P. TLR-Dependent Human Mucosal Epithelial Cell Responses to Microbial Pathogens. *Front Immunol.* 2014; 5:386. doi: 10.3389/fimmu.2014.00386.
62. Peterson L. W., Artis D. Intestinal epithelial cells: regulators of barrier function and immune homeostasis. *Nat Rev Immunol.* 2014; 14(3):141–53. doi: 10.1038/nri3608.
63. Oswald I. P. Role of intestinal epithelial cells in the innate immune defence of the pig intestine. *Vet Res.* 2006; 37(3): 359–368.
64. Bamias G., Kaltsa G., Ladas S. D. Cytokines in the Pathogenesis of Ulcerative Colitis. *Discov Med.* 2011; 11(60): 459–467.