

DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-5-7

## Гистион эпителиального кишечного барьера при воспалительных заболеваниях кишечника: морфофункциональная характеристика и клиническое значение

М.И. Скалинская<sup>1</sup>, Р.В. Деев<sup>1</sup>, Е.В. Пресняков<sup>2</sup>, И.А. Чекмарева<sup>3</sup>, Е.В. Сказываева<sup>1</sup>, И.Г. Бакулин<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup>ООО «Гистографт», Москва, Россия

<sup>3</sup>ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России, Москва, Россия

### РЕЗЮМЕ

С современных позиций теоретической гистологии под термином «гистион» принято подразумевать временную или постоянную клеточную ассоциацию, чья совокупная функциональная активность направлена на достижение значимого структурного и иных видов гомеостаза. Модельное понятие «гистион» может быть успешно применено для анализа структуры, функции и их нарушений, в том числе для характеристики так называемого кишечного эпителиального барьера. Имеющиеся научные данные свидетельствуют об участии синдрома повышенной эпителиальной проницаемости в патоморфогенезе ряда заболеваний, в том числе при язвенном колите и болезни Крона, относящихся к воспалительным заболеваниям кишечника (ВЗК), что делает проблему регуляции проницаемости кишечного барьера одной из самых актуальных и для патоморфологов, и для клиницистов. В обзоре объединены и упорядочены представления о гистиионе эпителиального кишечного барьера, особенностях механизмов его регуляции у пациентов с ВЗК, а также о методах оценки кишечной проницаемости у этой категории больных.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** гистион, кишечный эпителиальный барьер, синдром повышенной эпителиальной проницаемости, болезнь Крона, язвенный колит, воспалительные заболевания кишечника.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Скалинская М.И., Деев Р.В., Пресняков Е.В., Чекмарева И.А., Сказываева Е.В., Бакулин И.Г. Гистион эпителиального кишечного барьера при воспалительных заболеваниях кишечника: морфофункциональная характеристика и клиническое значение. *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2023;7(5):292–299. DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-5-7.

## Histione of the intestinal epithelial barrier in inflammatory bowel diseases: morphofunctional characteristics and clinical significance

M.I. Skalinskaya<sup>1</sup>, R.V. Deev<sup>1</sup>, E.V. Presnyakov<sup>2</sup>, I.A. Chekmareva<sup>3</sup>, E.V. Skazyvaeva<sup>1</sup>, I.G. Bakulin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

<sup>2</sup>Histograff LLC, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup>A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow, Russian Federation

### ABSTRACT

From the modern standpoint of theoretical histology, the term "histione" is commonly understood to mean a temporary or permanent cellular association, whose combined functional activity is aimed at achieving significant structural and other types of homeostasis. The model concept of histione can be successfully applied to analyze the structure, function and their disorders, including characterizing the so-called intestinal epithelial barrier. The available scientific data indicate the involvement of increased intestinal permeability syndrome in the pathomorphogenesis of a number of diseases, including ulcerative colitis and Crohn's disease, related to inflammatory bowel diseases (IBD), which makes the problem of regulating the intestinal barrier permeability one of the most urgent for pathologists and clinicians. The article combines and organizes ideas about the histione of the intestinal epithelial barrier, the patterns of its regulation mechanisms in patients with IBD, as well as methods for assessing intestinal permeability in this patient cohort.

**KEYWORDS:** histione, intestinal epithelial barrier, increased intestinal permeability, Crohn's disease, ulcerative colitis, inflammatory bowel diseases.

**FOR CITATION:** Skalinskaya M.I., Deev R.V., Presnyakov E.V., Chekmareva I.A., Skazyvaeva E.V., Bakulin I.G. Histione of the intestinal epithelial barrier in inflammatory bowel diseases: morphofunctional characteristics and clinical significance. *Russian Medical Inquiry.* 2023;7(5):292–299 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-5-7.

### ВВЕДЕНИЕ

С современных позиций теоретической гистологии под термином «гистион» принято подразумевать временную или постоянную клеточную ассоциацию, чья совокуп-

ная функциональная активность направлена на достижение значимого структурного и иных видов гомеостаза [1, 2]. Среди исследователей нет единого мнения относительно иерархического положения гистиона. Часть специалистов

относят его к промежуточному уровню — между клеточным и тканевым, некоторые — к уровню между тканевым и органным. Модельное понятие «гистион» может быть успешно применено для анализа структуры, функции и их нарушений, в том числе для характеристики так называемого кишечного эпителиального барьера. Эпителиальный барьер желудочно-кишечного тракта, его проницаемость, механизм его регуляции и вклад отклонений в развитие патологических состояний — все это предмет обсуждения мировым профессиональным сообществом на протяжении многих лет, по мере получения новых знаний с нарастающей интенсивностью. В 2020 г. был разработан первый мультидисциплинарный национальный консенсус по проблеме синдрома повышенной эпителиальной проницаемости, в котором не только структурированы и обобщены имеющиеся сведения о проблеме, но и утверждено определение «синдром повышенной проницаемости слизистых оболочек» [3]. Однако в зарубежной литературе более часто используется термин «повышенная кишечная проницаемость».

Кишечный барьер — это гистион со сложной многоуровневой морфофункциональной, физико-химической и иммунобиологической структурой, обеспечивающий протективную функцию организма, регулирующий поступление веществ из внешней среды (рис. 1). Структурными основами ряда заболеваний с преимущественным поражением кишечника считают повреждение элементов эпителиальной выстилки и супраэпителиального аппарата (эпителиальная слизь и гликокаликс), белков межклеточной адгезии, формирующих простые, плотные, адгезионные контакты и десмосомы (окклюдин, клаудин, E-кадгерин, десмоколин-1 и др.), базальной мембраны, гистиоцитов, интра- и субэпителиальных лимфоцитов.

Повышение эпителиальной проницаемости приводит к парацеллюлярному переносу липосахаридов и антигенов из люминального пространства, что влечет за собой активацию иммунных клеток и повышение продукции провоспалительных цитокинов, а также хемокинов, ферментов, эйкозаноидов, адгезивных молекул и свободных радикалов.

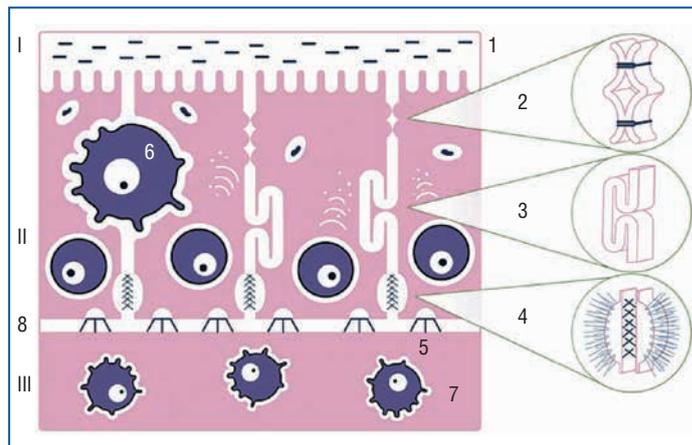
Механические свойства эпителиальной ткани обеспечиваются зоной адгезии и десмосомами, а непосредственное соединение клеток происходит посредством взаимодействия трансмембранных белков (рис. 2). Многокомпонентность межэпителиальных контактов определяет селективность и степень проницаемости слизистой оболочки кишки и обеспечивает обмен низкомолекулярными веществами непосредственно между эпителиоцитами [4, 5].

### НАРУШЕНИЕ ПРОНИЦАЕМОСТИ КИШЕЧНОГО БАРЬЕРА ПРИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ КИШЕЧНИКА (ВЗК)

Изучение проницаемости кишечного барьера у больных ВЗК важно для подтверждения или опровержения гипотезы о том, что ее нарушение, наряду с триггером неадекватного иммунного ответа, имеет решающее значение в патогенезе заболевания.

### ВЛИЯНИЕ ИЗМЕНЕНИЙ МИКРОБИОМА НА ЭПИТЕЛИАЛЬНЫЙ БАРЬЕР ПРИ ВЗК

Состояние слизи в составе кишечного барьера подвергается управляющему влиянию ряда факторов. Продукты метаболизма бактерий, такие как липополисахарид

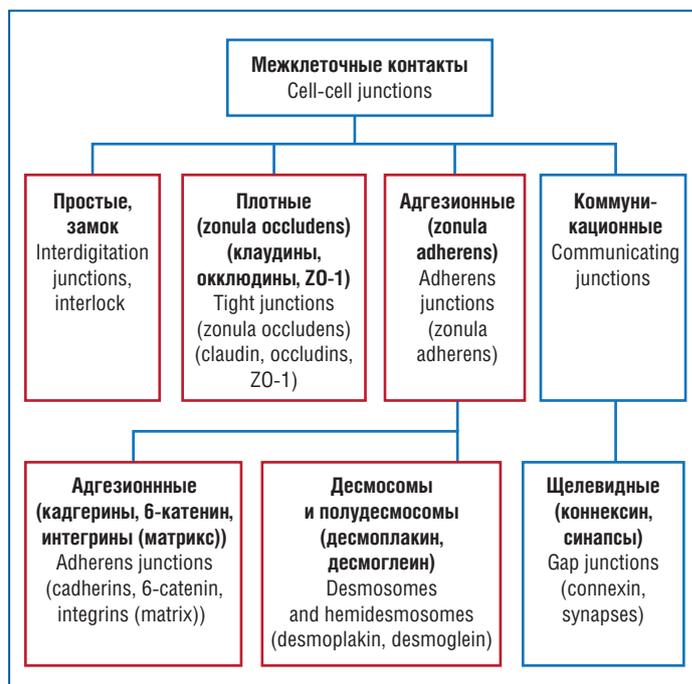


**Рис. 1.** Схема гистиона кишечного барьера (рис. авторов).

I — надэпителиальная (супраэпителиальная) часть — слизистый барьер; II — эпителиальный барьер; III — субэпителиальная часть — иммунный барьер; 1 — слизь, 2 — плотные контакты, 3 — простые контакты — интердигитации, 4 — десмосомы, 5 — полудесмосомы, 6 — интраэпителиальный лимфоцит, 7 — лимфоциты и гистиоциты рыхлой волокнистой соединительной ткани, 8 — базальная мембрана

**Fig. 1.** Schematic figure of the intestinal barrier histone (fig. of authors).

I — supraepithelial layer — mucous barrier; II — epithelial barrier; III — subepithelial layer — immune barrier; 1 — mucus, 2 — tight junctions, 3 — interdigitation junctions, 4 — desmosomes, 5 — hemidesmosomes, 6 — intraepithelial lymphocyte, 7 — lymphocytes and histiocytes of loose connective tissue, 8 — basal membrane



**Рис. 2.** Классификация межклеточных контактов человека (рис. авторов)

**Fig. 2.** Classification of intercellular junctions (fig. of authors)

(ЛПС) и пептидогликан, стимулируют секрецию слизи и восстанавливают свойства слизи [6]. Отдельные представители микробиоты — *Akkermansia muciniphila*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bacteroides fragilis* и *Ruminococcus gnavus* — разлагают слизь для собственного метаболизма, наиболее интенсивно при низ-

ком содержании клетчатки в рационе [7, 8]. Высказываются предположения, что некоторые бактерии (класс *Erysipelotrichia*, *Allobaculum*) обладают способностью увеличивать степень вязкости, что приводит к непроницаемости внутреннего слоя слизи толстой кишки, в то время как другие типы (*Proteobacteria* и *TM7*) имеют противоположные эффекты [9].

Иммунные клетки контактируют с представленными на поверхности бактериальных клеток углеводными структурами — гликоформами на основе различных моносахаридов, распознающихся посредством толл-подобных рецепторов (TLR). Рецепторы TLR2, TLR1, TLR6 и TLR4 распознают компоненты клеточной стенки бактерий; TLR5 распознает флагеллин: TLR2 и TLR4 в основном находятся в тонкой кишке, а TLR5 — в толстой кишке человека (рис. 3) [10, 11].

По данным исследований, микробиота кишечника лиц с ВЗК характеризуется низким микробным разнообразием, сниженным содержанием *Bifidobacterium spp.* [12, 13], *Lactobacillus spp.* [14] и *F. prausnitzii*, продуцирующих бутират [12, 13] с увеличением относительной численности *Bacteroidetes* [15], *Proteobacteria* [16], *Enterobacteriaceae* [15, 17]. Результаты проведенных исследований позволяют сделать вывод, что изменения микробиоты более выражены при болезни Крона (БК), чем при язвенном колите (ЯК) [18–20].

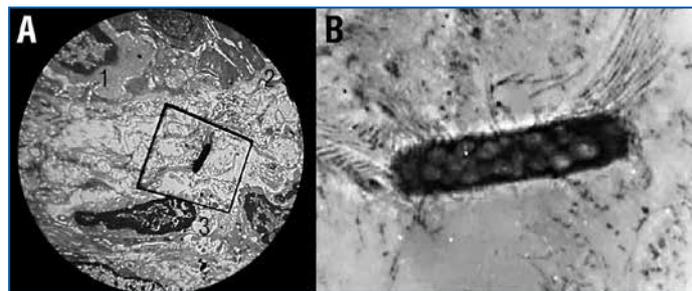
Помимо антигенной стимуляции иммунной системы, лежащей в основе индукции воспалительного процесса, изменение состава микробиома влияет на качество плотности кишечного барьера: расширяется представительство первичных деградантов муцина и снижение бутиратпродуцирующих видов бактерий. Между тем бутират ингибирует активацию NF- $\kappa$ B, что приводит к подавлению провоспалительных цитокинов у пациентов с ЯК, путем индукции апоптоза Т-клеток приводит к ингибированию ИНФ- $\gamma$ -индуцированной активации STAT1, регулирующей экспрессию медиаторов воспаления в колоноцитах (синтаза оксида азота, ЦОГ-2) [21–23].

### ОСОБЕННОСТИ ЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ КОНТАКТОВ ПРИ ВЗК

Функционально белки клаудинов делятся на 2 группы: «герметизирующие» («плотные») и порообразующие («дырявые») клаудины. Избыточная экспрессия «герметизирующих» клаудинов увеличивает трансэпителиальное электрическое сопротивление, а экспрессия «дырявых» клаудинов увеличивает проницаемость эпителиального барьера. У пациентов с БК снижена экспрессия «герметизирующих» клаудинов (-3, -5 и -8), в то время как экспрессия порообразующего клаудина-2 повышена [24–26].

N. Gassler et al. [27] продемонстрировали, что экспрессия ZO-1 была снижена в слизистой оболочке пациентов с активным ВЗК. У пациентов с БК ZO-1, который обычно находится в апикальной части эпителиоцита кишки в плотных соединениях, транслоцируется на базолатеральную сторону, а также обнаруживается во внеклеточном матриксе собственной пластинки [28]. В то же время известно, что неправильная локализация белков плотных контактов может способствовать повышению проницаемости эпителиального барьера [28].

Сообщается о снижении уровня окклюдина и его перераспределении из плотных контактов при ЯК и БК [26, 29]. S.M. Krug et al. [30] продемонстрировали, что экспрессия трицеллюлина снижена в сигмовидной кишке у пациентов с ЯК, такие же результаты были получены в недав-



**Рис. 3.** Кишечная палочка в собственной соединительнотканной пластинке слизистой оболочки при обострении БК (собственные данные авторов).

1 — базальная часть эпителиоцитов; 2 — отечная базальная мембрана и собственная соединительнотканная пластинка слизистой оболочки; 3 — фибробласты. ТЭМ. А:  $\times 4000$ , В:  $\times 25\ 000$

**Fig. 3.** *E. coli* within its lamina propria in exacerbation of Crohn's disease (authors data).

1 — epithelium basal cell; 2 — basement membrane and its lamina propria; 3 — fibroblasts. TEM. A:  $\times 4000$ , B:  $\times 25\ 000$

нем исследовании J.-С.Е. Hu et al. [31] с дополнением того факта, что в период ремиссии экспрессия трицеллюлина нормализуется.

Установлено, что экспрессия JAM-A снижается в воспаленной слизистой оболочке при активном ВЗК [32, 33], что также может быть причиной изменения функционирования плотных контактов кишечного эпителия.

Роль десмосомального кадгерина десмоколлина-2 (Dsc2) в регуляции барьерной функции эпителиальных клеток кишечника изучена недостаточно. A. Raya-Sandino et al. [34] сообщили, что низкий уровень десмоколлина-2 ассоциирован с повышением кишечной проницаемости, снижением межклеточной адгезии и нарушением барьерной функции. Многолетние исследования авторского коллектива *in vivo* и *in vitro* продемонстрировали важную роль десмоколлина-2 в регуляции образования межклеточных соединений кишечного эпителия, адгезии и функции эпителиального барьера путем контроля сил растяжения десмосом [34].

Современные научные обзоры, посвященные эпителиальной проницаемости при ВЗК, фокусируются на изменениях функции плотных контактов, однако кишечный барьер может быть нарушен на любом уровне гистиона, кроме того, тесные взаимодействия элементов барьера приводят к формированию замкнутой цепи, взаимно потенцируя и усугубляя увеличение проницаемости. Количество, структура и состав плотных контактов при повреждении либо воспалении модулируются, неизбежно влияя на микробиом и каскад иммунных реакций в подслизистом слое.

### ОСОБЕННОСТИ СУБЭПИТЕЛИАЛЬНОГО СЛОЯ КИШЕЧНОГО БАРЬЕРА ПРИ ВЗК

Иммунные клетки, в том числе регулирующие кишечный барьер, в большинстве случаев функционируют в собственной пластинке или в эпителии слизистой оболочки кишечника и контактируют с люминальными антигенами непосредственно при нарушении эпителиального барьера. Цитокины и хемокины, растворимые белковые медиаторы, важные для межклеточной коммуникации, поддерживают гомеостаз слизистой оболочки кишечника, но также могут быть ключевыми факторами воспаления кишечника и связанных с воспалением повреждений. На-

пример, известно, что интерлейкин (ИЛ) 6, фактор некроза опухоли, ИЛ-18, ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-17 гиперэкспрессируются в воспаленном кишечнике и участвуют в повреждении его слизистой [35]. Пролиферация кишечного эпителия и гибель клеток могут быть индуцированы или ограничены цитокинами [36].

В исследованиях последних лет показано, что ряд цитокинов оказывает влияние на функцию кишечного барьера [37–39]. Так, ингибирование ИЛ-17А ассоциировалось в экспериментальной модели с повышенной проницаемостью эпителия, выявляемой по повышенным концентрациям в сыворотке растворимого CD14 и белка, связывающего ЛПС, а также повышенным концентрациям в плазме перорально вводимых сукралозы, лактулозы и маннитола [39]. С. Andrews et al. [37] указывают на связь повышения эпителиальной проницаемости при инактивации ИЛ-17 с нарушениями структуры плотных контактов в результате нарушения внутриклеточной локализации окклюдина и потери его взаимосвязи с F-актином. Некоторые исследования показали положительные эффекты, оказываемые ИЛ-10 на поддержание функционирования эпителиального барьера. Ингибирование рецептора ИЛ-10 в линиях эпителиальных клеток кишечника человека нарушало формирование барьера, что оценивалось по трансэпителиальному электрическому сопротивлению и усилению парацеллюлярного потока [38].

К.А. Kuhn et al. [39] представили данные, свидетельствующие о важной роли ИЛ-6 в поддержании эпителиального гомеостаза и защите при нарушении барьера. Механизм заключается в передаче сигналов ИЛ-6 через STAT3 для индукции экспрессии клаудина-1. Однако в работе R. Al-Sadi et al. [40], напротив, ИЛ-6 приписывается негативное воздействие на кишечную проницаемость за счет повышения экспрессии клаудина-2. Исследования *in vivo* демонстрировали защитную роль ИЛ-6 за счет высокого уровня пролиферации кишечного эпителия [38]. Подобные противоречия в результатах исследований указывают на динамичность ИЛ-6, который при продуцировании различными типами клеток и в отличающихся условиях может по-разному модулировать барьерную функцию.

А. Waddell et al. [41] исследовали взаимосвязь ИЛ-33 с нарушениями эпителиального барьера. В основе идеи проведенного эксперимента на мышах лежал известный факт того, что ректальные биоптаты пациентов с ЯК имеют повышенную экспрессию ИЛ-33 по сравнению с образцами без воспаления. По данным авторов, у мышей с генетической делецией ST2 рецептора ИЛ-33 было снижено трансэпителиальное электрическое сопротивление толстой кишки и повышена проницаемость для FITC-декстрана, что свидетельствует о том, что ИЛ-33 способствует барьерной функции эпителия толстой кишки. Однако авторы не полностью охарактеризовали механизм, с помощью которого ИЛ-33 способствовал целостности эпителиального барьера, и потенциальные эффекты ИЛ-33 на комплексы межэпителиальных соединений не оценивали [41].

Противоречащая этим результатам работа W.I. Ryu et al. [42], напротив, сообщает о снижении трансэпителиального электрического сопротивления и экспрессии клаудина-1, индуцированных стимулированной ИЛ-33 передачей сигналов в кератиноцитах человека.

В поддержку данных, представленных А. Waddell et al. [41], S. Sattler et al. [43] продемонстрировали способ-

ность ИЛ-33 к индукции защитных ИЛ-10-продуцирующих регуляторных В-клеток [41, 43]. Введение ИЛ-33 ускорило спонтанный колит у мышей с дефицитом ИЛ-10, но не вызывало воспаления кишечника у мышей дикого типа. Кроме того, перенос индуцированных ИЛ-33 регуляторных В-клеток, продуцирующих ИЛ-10, мышам с дефицитом ИЛ-10 снижал тяжесть колита и отсрочивал начало заболевания [43].

Одним из механизмов длительного активного воспаления при ВЗК считается чрезмерная активация иммунных клеток слизистой оболочки, в том числе за счет повышенного антигенного воздействия микробиоты в результате нарушения проницаемости кишечника. Однако что первично — нарушение проницаемости и затем антигенная стимуляция с индукцией воспалительного процесса либо активация клеток воспаления, «цитокиновая атака» с последующим нарушением барьерной функции эпителия — в настоящий момент еще строго не доказано. Так или иначе, повышение эпителиальной проницаемости поддерживает и усугубляет воспалительный процесс в кишке, является основой для антигенной диссеминации, что, в свою очередь, ассоциировано с появлением внекишечных симптомов ВЗК.

## Методы оценки эпителиальной проницаемости кишечного барьера

Большая часть методов исследования эпителиальной проницаемости в рутинной клинической практике не применяется, а стандартизация диагностических методов отсутствует. Некоторые из методов возможно применять только *ex vivo*, в частности оценку электрического сопротивления и потока специфических веществ с использованием культур эпителиальных клеток (наиболее часто — клеточная линия CaCo-2) [44].

## Лабораторные методы оценки эпителиальной проницаемости кишечного барьера

Функциональные методы оценки эпителиальной проницаемости представляют собой измерение экскреции перорально введенных разнообразных молекул (лактоулоза, маннитол, сукралоза, сахароза, полиэтиленгликоль-4000/400 (PEG-4000/400) и др.) [45]. Наиболее распространенный метод — **двойной сахарный тест**, позволяющий на основании уровня экскреции с мочой двух неметаболизируемых сахаров (лактоулоза и маннитол), введенных перорально, сделать выводы о проницаемости эпителиального барьера [46]. Основой теста является предположение, что лактулоза проникает парацеллюлярно при нарушении кишечного барьера, в то время как более мелкие молекулы, такие как маннитол, проникают как трансцеллюлярно, так и парацеллюлярно, поэтому соотношение этих двух сахаров в плазме или моче отражает эпителиальную проницаемость с учетом различий в площади поверхности. Преимущества этого теста заключаются в неинвазивности, однако его проведение достаточно трудоемко, и на результат, несомненно, может повлиять функция мочевого выделительной системы.

Д.Д. Мухаметова и соавт. [47] описали применение «**тройного сахарного теста**», в котором отношение лактулоза/маннитол указывает на барьерную функцию тонкой кишки, а содержание сукралозы в моче — толстой кишки. В ряде работ описана возможность использования пяти

сахаров для оценки целостности кишечного барьера: сахарозы, лактулозы, l-рамнозы, эритрита и сукралозы [48]. Сахароза используется в качестве маркера гастродуоденальной проницаемости, а соотношение эритрита и сукралозы — для оценки проницаемости кишечного барьера толстой кишки [48].

Один из валидизированных биомаркеров синдрома повышенной эпителиальной проницаемости (СПЭП) ЛПС — структурный компонент клеточной стенки грамотрицательных бактерий. Для изучения динамики и кинетики ЛПС кишечных бактерий применяются иммуноферментный анализ, латекс-агглютинация, коаггутинация, LAL-тест (*Limulus amoebocyte lysate*), полимеразная цепная реакция [49].

В норме ЛПС не проникает через кишечный барьер, но при нарушении проницаемости, в частности при поражении плотных контактов, происходит парацеллюлярный перенос ЛПС и других антигенов из люминального пространства [50]. Однако есть сведения о том, что в небольших количествах ( $\leq 5$  пг) ЛПС обнаруживаются в кровотоке здоровых людей [49], а диета с высоким содержанием жиров временно увеличивает уровень ЛПС в крови у здоровых людей [49]. Методологии, используемые для обнаружения ЛПС в крови, подвергаются критике за неточность и противоречивые результаты [49], кроме того, источником ЛПС, идентифицированного в крови, могут быть бактерии ротовой полости, локальных инфекций, а не желудочно-кишечного тракта, поэтому полученные результаты следует интерпретировать с осторожностью и использовать в сочетании с другими маркерами СПЭП.

В качестве альтернативы определения ЛПС предлагается измерение уровня **циркулирующих антител к ядру эндотоксина** (*Endotoxin core antibodies*, EndoCAb) в сыворотке крови. Можно отметить ряд работ, демонстрирующих взаимосвязь между высокими уровнями ЛПС либо EndoCAb и гистологическими признаками неалкогольной жировой болезни печени, ожирением, сахарным диабетом 2 типа [51]. Исследования в группе пациентов с ВЗК немногочисленны, часть из них не демонстрирует значимости этих показателей в дифференциальной диагностике ВЗК и синдрома раздраженного кишечника (СРК), что не снижает их диагностической ценности как метода оценки СПЭП, а подчеркивает возможность повреждения кишечного барьера и при ВЗК, и при СРК.

Определение уровня **D-лактата** в плазме крови, являющегося бактериальным метаболитом, также может отражать утрату барьерной функции кишки. Есть работы, показывающие, что при БК повышение концентрации D-лактата статистически значимо выше, чем в группе контроля [52].

**Белок, связывающий жирные кислоты в кишечнике (I-FABP), и диаминооксидаза (DAO)** представляют собой цитозольные белки в эпителиальных клетках кишечника, которые немедленно поступают в кровоток при разрушении эпителиального барьера. I-FABP в большей степени выступают в качестве биомаркеров гибели энтероцитов и атрофии слизистой оболочки кишечника [53]. Повышение уровня этих белков выявлялось у пациентов с ишемией кишки, синдромом системного воспалительного ответа, некротизирующим энтероколитом, а также у пациентов с ВЗК, ожирением и целиакией [53].

**Диаминооксидаза** экспрессируется преимущественно на кончиках ворсинок эпителиоцитов слизистой кишки, в меньшем количестве — в почках и тимусе. По данным

литературы, уровень фермента в сыворотке крови снижен у пациентов с ВЗК независимо от уровня активности заболевания [54].

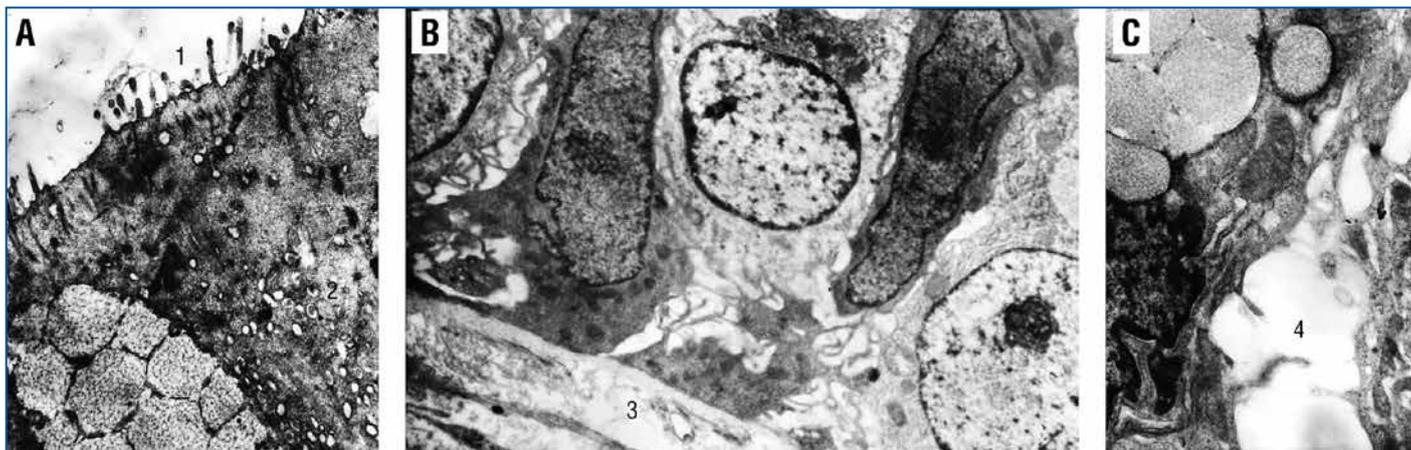
Как потенциальный биомаркер СПЭП рассматривается **липокалин-2**, преимущественно экспрессирующийся нейтрофилами и эпителиальными клетками пищеварительной трубки. Усиление экспрессии происходит при активации TLR в процессе иммунного воспалительного ответа [55]. Показано, что сывороточный уровень липокалина-2 в комплексе с металлопротеазой-9 коррелирует с активностью заболевания при ВЗК [55], что может быть использовано в качестве маркеров заживления слизистой оболочки.

Высказывается предположение, что уровни **зонулина** в сыворотке или плазме отражают функциональную состоятельность кишечного барьера, и несколько состояний были связаны с повышенными уровнями зонулина [56]. Опубликованы результаты исследований, указывающих на то, что уровень сывороточного зонулина статистически значимо отличается у пациентов с целиакией, ВЗК и СРК по сравнению с группой контроля [56, 57]. Кроме того, уровень не только сывороточного, но и фекального зонулина у пациентов с ВЗК был статистически значимо выше по сравнению с группой контроля [57]. Интересны недавние сообщения о том, что тест-системы, направленные на выявление уровня зонулина (прегаптоглобин-2), перекрестно реагируют на гаптоглобин и фактор комплемента C3 [57], что требует осторожности в оценке наличия СПЭП при высоком уровне зонулина до тех пор, пока методология не будет полностью усовершенствована.

Предполагается, что **цитруллин** является маркером снижения массы энтероцитов [58]. Недавний систематический обзор продемонстрировал, что цитруллин отрицательно коррелирует с тяжестью кишечных заболеваний при энтеропатиях, возникающих, например, при целиакии и БК [58, 59]. Считается, что потеря эпителиальной массы тонкой кишки приводит к повышению ее проницаемости. Так, было обнаружено, что уровень циркулирующего цитруллина снижается у пациентов, перенесших трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток из-за оральной и желудочно-кишечного мукозита (приводящего к потере эпителиальной массы) в результате интенсивной миелоаблативной терапии [59]. Одно из первых клинических исследований, проведенное N.M. Blijlevens et al. [60], показало, что низкий уровень цитруллина в сыворотке крови соответствует тяжелому повреждению слизистой оболочки кишечника у пациентов, перенесших трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток.

Уровень цитруллина в плазме предположительно может зависеть от всасывания из пищи [58]. Однако стоит отметить, что содержится он практически только в арбузе (1 г цитруллина на 780 г мякоти арбуза), но при этом по результатам исследований увеличение потребления арбуза в течение трех недель не увеличило концентрацию цитруллина в плазме [58].

**Глюкагоноподобный пептид 2 (GLP-2)** представляет собой продукт расщепления глюкагона и трофический фактор, специфичный для кишечника, секретирующийся энтероэндокринными клетками эпителия кишечника [58, 59]. В опубликованном обзоре D.J. Drucker et al. [61] показано, что GLP-2 у мышей снижает парацеллюлярный транспорт ионов и малых молекул и ингибирует эндоцитозное поглощение макромолекул, следовательно, снижение уровня GLP-2 может указывать на нарушение барьерной функции кишки.



**Рис. 4.** Ультраструктура апикального (А), базального (В) и латерального (С) компартментов эпителия (сигмовидная/подвздошная кишка) при обострении БК (собственные данные авторов).

1 — атрофия микроворсинок на апикальной поверхности энтероцита; 2 — многочисленные везикулы с электроннопрозрачным содержимым в цитоплазме; 3 — отек базальной мембраны; 4 — расширенные межклеточные пространства. ТЭМ. А, В, С:  $\times 8000$

**Fig. 4.** Ultrastructure of the apical (A), basal (B) and lateral (C) epithelial compartments (sigmoid/ileum) in exacerbation of Crohn's disease (authors data).

1 — microvillus atrophy on the apical surface of the enterocyte; 2 — cytoplasmic vesicles with electron-light contents; 3 — basement membrane edema; 4 — expansion of intercellular spaces. TEM. A, B, C:  $\times 8000$

Косвенным маркером СПЭП может служить **кальпротектин**, поскольку его уровень зависит от интенсивности воспалительного процесса в кишечнике. Кальпротектин высвобождается при активации клеток или их гибели. Фекальный кальпротектин показал диагностическую точность для дифференциального диагноза ВЗК и СРК и был предложен для контроля эффективности терапии [59].

Помимо кальпротектина в качестве маркеров эпителиальной проницаемости были предложены секреторный IgA и дефензины. Выявлено повышение секреторного IgA у пациентов с целиакией, изменение уровня дефензинов — у пациентов с ВЗК [59]. Одним из наиболее распространенных ингибиторов сериновых протеаз в кровотоке является  **$\alpha 1$ -антитрипсин (ААТ)** [59], который в основном продуцируется гепатоцитами, но также секретируется макрофагами, энтероцитами и клетками Панета [59].

Известно, что уровень ААТ коррелирует с активностью БК, а клиренс ААТ в кале является маркером тяжести клинического заболевания при ВЗК [59]. Вследствие нарушения слизистого барьера ААТ проникает из сыворотки в кишечник, где он устойчив к деградации под влиянием пищеварительных ферментов, и определение его в кале может отражать степень нарушения кишечного барьера [59].

#### МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ОЦЕНКИ ЭПИТЕЛИАЛЬНОЙ ПРОНИЦАЕМОСТИ КИШЕЧНОГО БАРЬЕРА

Поскольку кишечный барьер — это гистион, несущий строгую организационную структуру, то, безусловно, морфологические методы исследования — это ключевое звено в визуализации его повреждений, свидетельствующих о воспалении и, соответственно, нарушении целостности барьера (рис. 4). С помощью иммуногистохимического исследования возможно выполнить оценку топической локализации и плотности белков плотных контактов, например клаудинов и окклюдинов, и их распределение в клетке, а также оценить плотность и секреторную активность бокаловидных клеток. В целом данные методики представляют большой научный интерес, но ограничены или не применимы в рутинной клинической практике.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Целостность кишечного барьера имеет большое значение для лимитирования контакта патогенных антигенов с иммунными клетками собственной соединительнотканной пластинки слизистой оболочки. Кроме того, эпителиальные клетки кишки способны эндоцитировать бактерии, изолировать и нейтрализовать токсины и обнаруживать патоген-ассоциированные молекулярные паттерны, секретировать факторы, способствующие восстановлению эпителия. Регулируемый кишечный барьер необходим также для контролируемого транспорта антигена к резидентным иммунным клеткам в ассоциированной с кишечником лимфоидной ткани и тем самым для поддержания обучения иммунной системы. Нарушение кишечного барьера приводит к хроническому воспалению кишки и чрезмерной стимуляции иммунной системы слизистой оболочки.

#### Литература / References

1. Клочков Н.Д. Гистион как элементарная морфофункциональная единица. Морфология. 1997;112(5):87–88. [Klochkov N.D. Histion as an elementary morphofunctional unit. Morfologiya. 1997;112(5):87–88 (in Russ.).]
2. Данилов Р.К., Боровая Н.Д., Клочков Т.Г. Экспериментально-гистологический анализ гистогенеза и регенерации тканей (некоторые итоги XX века и перспективы дальнейших исследований). Морфология. 2000;118(4):7–16. [Danilov R.K., Borovaya N.D., Klochkov T.G. Experimental and histological analysis of histogenesis and tissue regeneration (some results of the 20<sup>th</sup> century and prospects for further research). Morfologiya. 2000;118(4):7–16 (in Russ.).]
3. Симаненков В.И., Маев И.В., Ткачева О.Н. и др. Синдром повышенной эпителиальной проницаемости в клинической практике. Мультидисциплинарный национальный консенсус. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(1):121–278. DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2758. [Simanenkov V.I., Maev I.V., Tkacheva O.N. et al. Syndrome of increased epithelial permeability in clinical practice. Multidisciplinary national Consensus. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2021;20(1):121–278 (in Russ.). DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2758.]
4. Rosenthal R., Günzel D., Piontek J. et al. Claudin-15 forms a water channel through the tight junction with distinct function compared to claudin-2. Acta Physiol (Oxf). 2020;228(1):e13334. DOI: 10.1111/apha.13334.

5. Shukla P.K., Gangwar R., Manda B. et al. Rapid disruption of intestinal epithelial tight junction and barrier dysfunction by ionizing radiation in mouse colon in vivo: protection by N-acetyl-L-cysteine. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2016;310(9):G705–G715. DOI: 10.1152/ajpgi.00314.2015.
6. Petersson J., Schreiber O., Hansson G.C. et al. Importance and regulation of the colonic mucus barrier in a mouse model of colitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2011;300(2):G327–G333. DOI: 10.1152/ajpgi.00422.2010.
7. Makki K., Deehan E.C., Walter J., Bäckhed F. The Impact of Dietary Fiber on Gut Microbiota in Host Health and Disease. *Cell Host Microbe.* 2018;23(6):705–715. DOI: 10.1016/j.chom.2018.05.012.
8. Paone P., Cani P.D. Mucus barrier, mucins and gut microbiota: the expected slimy partners? *Gut.* 2020;69(12):2232–2243. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-322260.
9. Johansson M.E., Jakobsson H.E., Holmén-Larsson J. et al. Normalization of Host Intestinal Mucus Layers Requires Long-Term Microbial Colonization. *Cell Host Microbe.* 2015;18(5):582–592. DOI: 10.1016/j.chom.2015.10.007.
10. Chassaing B., Gewirtz A.T. Identification of inner mucus-associated bacteria by laser capture microdissection. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* 2019;7:157–160. DOI: 10.1016/j.jcmgh.2018.09.009.
11. Hug H., Mohajeri M.H., La Fata G. Toll-Like Receptors: Regulators of the Immune Response in the Human Gut. *Nutrients.* 2018;10:203. DOI: 10.3390/nu10020203.
12. Andoh A., Kuzuoka H., Tsujikawa T. et al. Multicenter analysis of fecal microbiota profiles in Japanese patients with Crohn's disease. *J Gastroenterol.* 2012;47(12):1298–1307. DOI: 10.1007/s00535-012-0605-0.
13. Joossens M., Huys G., Cnockaert M. et al. Dysbiosis of the faecal microbiota in patients with Crohn's disease and their unaffected relatives. *Gut.* 2011;60(5):631–637. DOI: 10.1136/gut.2010.223263.
14. Ott S.J., Musfeldt M., Wenderoth D.F. et al. Reduction in diversity of the colonic mucosa associated bacterial microflora in patients with active inflammatory bowel disease. *Gut.* 2004;53(5):685–693. DOI: 10.1136/gut.2003.025403.
15. Lo Presti A., Zorzi F., Del Chierico F. et al. Fecal and Mucosal Microbiota Profiling in Irritable Bowel Syndrome and Inflammatory Bowel Disease. *Front Microbiol.* 2019;10:1655. DOI: 10.3389/fmicb.2019.01655.
16. Zuo T., Ng S.C. The Gut Microbiota in the Pathogenesis and Therapeutics of Inflammatory Bowel Disease. *Front Microbiol.* 2018;9:2247. DOI: 10.3389/fmicb.2018.02247.
17. Aldars-García L., Chaparro M., Gisbert J.P. Systematic Review: The Gut Microbiome and Its Potential Clinical Application in Inflammatory Bowel Disease. *Microorganisms.* 2021;9(5):977. DOI: 10.3390/microorganisms9050977.
18. Pascal V., Pozuelo M., Borrue N. et al. A microbial signature for Crohn's disease. *Gut.* 2017;66(5):813–822. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-313235.
19. Ryan F.J., Ahern A.M., Fitzgerald R.S. et al. Colonic microbiota is associated with inflammation and host epigenomic alterations in inflammatory bowel disease. *Nat Commun.* 2020;11(1):1512. DOI: 10.1038/s41467-020-15342-5.
20. Mei L., Zhou J., Su Y. et al. Gut microbiota composition and functional prediction in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterol.* 2021;21(1):105. DOI: 10.1186/s12876-021-01693-w.
21. Luhrs H., Gerke T., Muller J.G. et al. Butyrate inhibits NF-kappaB activation in lamina propria macrophages of patients with ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol.* 2002;37(4):458–466. DOI: 10.1080/003655202317316105.
22. Zimmerman M.A., Singh N., Martin P.M. et al. Butyrate suppresses colonic inflammation through HDAC1-dependent Fas upregulation and Fas-mediated apoptosis of T cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2012;302(12):G1405–G1415. DOI: 10.1152/ajpgi.00543.2011.
23. Hudcovic T., Kolinska J., Klepetar J. et al. Protective effect of *Clostridium tyrobutyricum* in acute dextran sodium sulphate-induced colitis: differential regulation of tumour necrosis factor-alpha and interleukin-18 in BALB/c and severe combined immunodeficiency mice. *Clin Exp Immunol.* 2012;167(2):356–365. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2011.04498.x.
24. Rosenthal R., Milatz S., Krug S. et al. Claudin-2, a component of the tight junction, forms a paracellular water channel. *J Cell Sci.* 2010;123(Pt 11):1913–1921. DOI: 10.1242/jcs.060665.
25. Zeissig S., Bürgel N., Günzel D. et al. Changes in expression and distribution of claudin 2, 5 and 8 lead to discontinuous tight junctions and barrier dysfunction in active Crohn's disease. *Gut.* 2007;56(1):61–72. DOI: 10.1136/gut.2006.094375.
26. Bischoff S.C., Barbara G., Buurman W. et al. Intestinal permeability—a new target for disease prevention and therapy. *BMC Gastroenterol.* 2014;14:189. DOI: 10.1186/s12876-014-0189-7.
27. Gassler N., Rohr C., Schneider A. et al. Inflammatory bowel disease is associated with changes of enterocytic junctions. *Am J Physiol Liver Physiol.* 2001;281:G216–G228. DOI: 10.1152/ajpgi.2001.281.1.G216.
28. Oshitani N., Watanabe K., Nakamura S. et al. Dislocation of tight junction proteins without F-actin disruption in inactive Crohn's disease. *Int J Mol Med.* 2005;15:407–410. PMID: 15702229.
29. Poritz L.S., Harris L.R., Kelly A.A., Koltun W.A. Increase in the Tight Junction Protein Claudin-1 in Intestinal Inflammation. *Dig Dis Sci.* 2011;56(10):2802–2809. DOI: 10.1007/s10620-011-1688-9.
30. Krug S.M., Bojarski C., Fromm A. et al. Tricellulin in Crohn's disease and ulcerative colitis. *FASEB J.* 2010;24:998.1. DOI: 10.1096/fasebj.24.1\_supplement.998.1.
31. Hu J.E., Weiß F., Bojarski C. et al. Expression of tricellular tight junction proteins and the paracellular macromolecule barrier are recovered in remission of ulcerative colitis. *BMC Gastroenterol.* 2021;21(1):141. DOI: 10.1186/s12876-021-01723-7.
32. Vetrano S., Rescigno M., Cera M.R. et al. Unique Role of Junctional Adhesion Molecule-A in Maintaining Mucosal Homeostasis in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology.* 2008;135:173–184. DOI: 10.1053/j.gastro.2008.04.002.
33. Kucharzik T., Walsh S.V., Chen J. et al. Neutrophil Transmigration in Inflammatory Bowel Disease Is Associated with Differential Expression of Epithelial Intercellular Junction Proteins. *Am J Pathol.* 2001;159(6):2001–2009. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)63051-9.
34. Raya-Sandino A., Luissint A.C., Kusters D.H.M. et al. Regulation of intestinal epithelial intercellular adhesion and barrier function by desmosomal cadherin desmocollin-2. *Mol Biol Cell.* 2021;32(8):753–768. DOI: 10.1091/mbc.E20-12-0775.
35. 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.
36. Grabinger T., Bode K.J., Demgenski J. et al. Inhibitor of Apoptosis Protein-1 Regulates Tumor Necrosis Factor-Mediated Destruction of Intestinal Epithelial Cells. *Gastroenterology.* 2017;152(4):867–879. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.11.019.
37. Andrews C., McLean M.H., Durum S.K. Cytokine Tuning of Intestinal Epithelial Function. *Front Immunol.* 2018;9:1270. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01270.
38. Kominsky D.J., Campbell E.L., Ehrentraut S.F. et al. IFN-γ-mediated induction of an apical IL-10 receptor on polarized intestinal epithelia. *J Immunol.* 2014;192(3):1267–1276. DOI: 10.4049/jimmunol.1301757.
39. Kuhn K.A., Schulz H.M., Regner E.H. et al. Bacteroidales recruit IL-6-producing intraepithelial lymphocytes in the colon to promote barrier integrity. *Mucosal Immunol.* 2018;11(2):357–368. DOI: 10.1038/mi.2017.55.
40. Al-Sadi R., Ye D., Boivin M. et al. Interleukin-6 modulation of intestinal epithelial tight junction permeability is mediated by JNK pathway activation of claudin-2 gene. *PLoS One.* 2014;9(3):e85345. DOI: 10.1371/journal.pone.0085345.
41. Waddell A., Vallance J.E., Moore P.D. et al. IL-33 Signaling Protects from Murine Oxazolone Colitis by Supporting Intestinal Epithelial Function. *Inflamm Bowel Dis.* 2015;21(12):2737–2746. DOI: 10.1097/MIB.0000000000000532.
42. Ryu W.I., Lee H., Bae H.C. et al. IL-33 down-regulates CLDN1 expression through the ERK/STAT3 pathway in keratinocytes. *J Dermatol Sci.* 2018;90(3):313–322. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2018.02.017.
43. Sattler S., Ling G.S., Xu D. et al. IL-10-producing regulatory B cells induced by IL-33 (Breg(IL-33)) effectively attenuate mucosal inflammatory responses in the gut. *J Autoimmun.* 2014;50(100):107–122. DOI: 10.1016/j.jaut.2014.01.032.
44. Hartssock A., Nelson W.J. Adherens and tight junctions: Structure, function and connections to the actin cytoskeleton. *Biochim Biophys Acta.* 2008;1778(3):660–669. DOI: 10.1016/j.bbame.2007.07.012.
45. Stephan C.B., Giovanni B., Wim B. et al. Intestinal permeability — a new target for disease prevention and therapy. *BMC Gastroenterol.* 2014;14:189. DOI: 10.1186/s12876-014-0189-7.
46. Grootjans J., Thuijls G., Verdam F. et al. Noninvasive assessment of barrier integrity and function of the human gut. *World J Gastrointest Surg.* 2010;2(3):61. DOI: 10.4240/wjgs.v2.i3.61.
47. Мухаметова Д.Д., Абдулганиева Д.И., Кошкин С.А. и др. Оценка кишечной проницаемости у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. *Лечебное дело.* 2016;1:46–51.
- [Mukhametova D.D., Abdulganiyeva D.I., Koshkin S.A. et al. Evaluation of intestinal permeability in patients with inflammatory bowel disease. *Lechebnoye delo.* 2016;1:46–51 (in Russ.).]
48. Van Wijck K., Verlinden T.J.M., van Eijk H.M.H. et al. Novel multi-sugar assay for site-specific gastrointestinal permeability analysis: A randomized controlled crossover trial. *Clin Nutr.* 2013;32(2):245–251. DOI: 10.1016/j.clnu.2012.06.014.

49. Marshall J.C. Lipopolysaccharide: an endotoxin or an exogenous hormone? *Clin Infect Dis.* 2005;41 Suppl 7:S470–S480. DOI: 10.1086/432000.
50. Rossignol D., Lynn M., Wittek A., Rose J. Elevated plasma levels of limulus amoebocyte lysate — reactive material. *J Infect Dis.* 2006;194(9):1340. DOI: 10.1086/508223.
51. Kitabatake H., Tanaka N., Fujimori N. et al. Association between endotoxemia and histological features of nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol.* 2017;23(4):712–722. DOI: 10.3748/wjg.v23.i4.712.
52. Cai J., Chen H., Weng M. et al. Diagnostic and Clinical Significance of Serum Levels of D-Lactate and Diamine Oxidase in Patients with Crohn's Disease. *Gastroenterol Res Pract.* 2019;2019:8536952. DOI: 10.1155/2019/8536952.
53. Funaoka H., Kanda T., Fujii H. Intestinal fatty acid-binding protein (I-FABP) as a new biomarker for intestinal diseases. *Rinsho Byori.* 2010;58(2):162–168. PMID: 20229815.
54. Meng Y., Zhang Y., Liu M. et al. Evaluating Intestinal Permeability by Measuring Plasma Endotoxin and Diamine Oxidase in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia Treated with High-dose Methotrexate. *Anticancer Agents Med Chem.* 2016;16(3):387–392. DOI: 10.2174/1871520615666150812125955.
55. Moschen A.R., Adolph T.E., Gerner R.R. et al. Lipocalin-2: A Master Mediator of Intestinal and Metabolic Inflammation. *Trends Endocrinol Metab.* 2017;28(5):388–397. DOI: 10.1016/j.tem.2017.01.003.
56. Aasbrenn M., Lydersen S., Farup P.G. Changes in serum zonulin in individuals with morbid obesity after weightloss interventions: a prospective cohort study. *BMC Endocr Disord.* 2020;20(1):108. DOI: 10.1186/s12902-02000594-5.
57. Wang X., Memon A.A., Palmér K. et al. The association of zonulin-related proteins with prevalent and incident inflammatory bowel disease. *BMC Gastroenterol.* 2022;22(1):3. DOI: 10.1186/s12876-021-02075-y.
58. Crenn P., Messing B., Cynober L. Citrulline as a biomarker of intestinal failure due to enterocyte mass reduction. *Clin Nutr.* 2008;27(3):328–339. DOI: 10.1016/j.clnu.2008.02.005.
59. Schoultz I., Keita Å.V. The Intestinal Barrier and Current Techniques for the Assessment of Gut Permeability. *Cells.* 2020;9(8):1909. DOI: 10.3390/cells9081909.
60. Blijlevens N.M., Lutgens L.C., Schattnerberg A.V., Donnelly J.P. Citrulline: a potentially simple quantitative marker of intestinal epithelial damage following myeloablative therapy. *Bone Marrow Transplant.* 2004;34(3):193–196. DOI: 10.1038/sj.bmt.1704563.
61. Drucker D.J., Yusta B. Physiology and pharmacology of the enteroendocrine hormone glucagon-like peptide-2. *Annu Rev Physiol.* 2014;76:561–583. DOI: 10.1146/annurev-physiol-021113-170317.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Скалинская Мария Игоревна** — к.м.н., доцент, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России; 191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; ORCID iD 0000-0003-0769-8176.

**Деев Роман Вадимович** — к.м.н., доцент, заведующий кафедрой патологической анатомии ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России; 191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; ORCID iD 0000-0001-8389-3841.

**Пресняков Евгений Валерьевич** — научный сотрудник ООО «Гистографт»; 121205, Россия, г. Москва, территория инновационного центра «Сколково», Большой б-р, д. 42, стр. 1, эт. 1, пом. 334, раб. 28; ORCID iD 0000-0003-1546-5129.

**Чекмарева Ирина Александровна** — д.б.н., ведущий научный сотрудник, заведующая лабораторией электронной микроскопии ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России, 115093, Россия, г. Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27; ORCID iD 0000-0003-0126-4473.

**Сказываева Екатерина Васильевна** — к.м.н., доцент, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней,

гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России; 191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; ORCID iD 0000-0002-8563-6870.

**Бакулин Игорь Геннадьевич** — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России; 191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; ORCID iD 0000-0002-6151-2021.

**Контактная информация:** Скалинская Мария Игоревна, e-mail: mskalinskaya@yahoo.com.

**Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

**Конфликт интересов отсутствует.**

**Статья поступила 03.04.2023.**

**Поступила после рецензирования 24.04.2023.**

**Принята в печать 22.05.2023.**

#### ABOUT THE AUTHORS:

**Maria I. Skalinskaya** — C. Sc. (Med.), Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine, Gastroenterology and Nutrition named after S.M. Ryss, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University; 41, Kirochnaya str., St. Petersburg, 191015, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-0769-8176.

**Roman V. Deev** — C. Sc. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Pathological Anatomy, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University; 41, Kirochnaya str., St. Petersburg, 191015, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-8389-3841.

**Evgeny V. Presnyakov** — research worker of the Histograft LLC; 42, bldg. 1, 1st floor, room 334-28, Skolkovo Innovation Center, Moscow, 121205, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-1546-5129.

**Irina A. Chekmareva** — Dr. Sc. (Bio.), leading research worker, Head of the Laboratory of Electron Microscopy, A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; 27, Bol'shaya Serpuhovskaya str., Moscow, 115093, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-0126-4473.

**Ekaterina I. Skazyvayeva** — C. Sc. (Med.), Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine, Gastroenterology and Nutrition named after S.M. Ryss, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University; 41, Kirochnaya str., St. Petersburg, 191015, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-8563-6870.

**Igor G. Bakulin** — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine, Gastroenterology and Nutrition named after S.M. Ryss, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University; 41, Kirochnaya str., St. Petersburg, 191015, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-6151-2021.

**Contact information:** Maria I. Skalinskaya, e-mail: mskalinskaya@yahoo.com.

**Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

**There is no conflict of interests.**

**Received 03.04.2023.**

**Revised 24.04.2023.**

**Accepted 22.05.2023.**