

между уровнем гликемии и содержанием ряда незаменимых аминокислот в сыворотке пуповинной крови, лейцина ($\gamma=0,39$) и фенилаланина ($\gamma=0,36$), указывает на существование метаболических взаимосвязей и активацию процессов глюконеогенеза при рождении ребенка [1,2].

Таким образом, учитывая значимость обеспечения аминокислотами в период максимального напряжения метаболизма, каким является перинатальный период, следует максимально эффективно проводить коррекцию их баланса. При использовании различных вариантов питания у новорожденных полагается учитывать возрастные особенности потребности в аминокислотах и наиболее эффективные пути их поступления в организм. Многие из заменимых аминокислот являются функционально значимыми у новорожденных, и потребность в них не может быть полностью обеспечена только путем эндогенного синтеза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шейбак Л.Н., Каткова Е.В., Афанасьева Т.И. Содержание свободных аминокислот в сыворотке пуповинной крови у недоношенных новорожденных детей // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2012. – Т.23, №5. – С.585-588.
2. Шейбак Л.Н. Особенности обеспечения и потребность в аминокислотах в периоде новорожденности. // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2015. – Т.14, №2. – С.23-30.
3. Lambert I.H., Kristensen D.M., Holm J.B., Mortensen O.H. Physiological role of taurine--from organism to organelle // Acta Physiol. – 2015. – V.213. – P.191–212.
4. Tochitani S. Taurine: a maternally derived nutrient linking mother and offspring // Metabolites. – 2022. – М.12, №3. – P.228.
5. Tochitani S. Functions of maternally-derived taurine in fetal and neonatal brain development // Adv. Exp. Med. Biol. – 2017. – V.975. – P.17–25.

КИШЕЧНЫЙ БАРЬЕР И ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ЕГО ПРОНИЦАЕМОСТЬ

Шейбак В.М., Павлюковец А.Ю.

УО «Гродненский государственный медицинский университет»,

¹УЗ ГК БСМП, отделение новорожденных,

г. Гродно, Республика Беларусь

Кишечный барьер представляет собой функциональное образование, отделяющее просвет кишечника от внутренней среды организма. Проницаемость является функциональной характеристикой, измеряемой путем анализа скорости потока через стенку кишечника в целом или через компоненты барьера. Существует два основных пути транспорта веществ через кишечный барьер: трансцеллюлярный путь, включающий трансмембранный

перенос, опосредованный переносчиками, эндоцитоз, а также парацеллюлярный путь. Последний регулируется соединительными комплексами, группой белков плотных контактов, адгезивных контактов, десмосом и щелевых контактов [1]. Белки плотных контактов играют ключевую роль в проницаемости кишечного барьера. Они состоят из трех групп трансмембранных белков (семейства клаудинов, белков, содержащих домен MARVEL, и суперсемейства иммуноглобулинов), которые взаимодействуют с актомиозиновым кольцом цитоскелета [2].

У взрослого человека кишечный эпителий образует монослой клеток, покрывающий площадь около 250–300 м². Тонкая кишка организована в виде единиц крипта-ворсинка. В основании каждой ворсинки инвагинации образуют крипты, в которой находятся кишечные стволовые клетки. Эпителий тонкой и толстой кишки обновляется каждые 5–6 дней за счет митотического деления стволовых клеток и ранних транзитно-амплифицирующихся клеток-предшественников. Под эпителием находится сосудистая и лимфатическая сеть, необходимая для транспорта питательных веществ и насыщения тканей кислородом. Кроме того, оксигенация кишечной ткани регулируется люминальными источниками кислорода, локальным метаболизмом и васкуляризацией кишечника [3].

Кишечный барьер млекопитающих состоит из нескольких слоев. Внешний - слизь, которую можно разделить на просветную и пристеночную, микробиота кишечника, обитающая, главным образом, в пристеночном слое и защитные белки, такие как антимикробные пептиды и секреторный IgA. Клетки кишечника составляют средний слой, а внутренняя часть барьера в основном представлена клетками иммунной системы [4].

Поверхность слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта покрыта муцином, который продуцируется бокаловидными клетками. В тонком кишечнике компоненты микробиоты контактируют с эпителиальными клетками верхушек ворсинок. Слой слизи тонкий и более проницаем для бактерий и токсинов в тонком кишечнике. В толстом кишечнике микробиота колонизирует наружный пристеночный слой слизи, минимально вступая в контакт с эпителиальными клетками. Многие клетки кишечника секретируют защитные антимикробные пептиды [5].

Энтероциты представляют собой гиперполяризованные эпителиальные клетки, соединенные друг с другом белками плотных контактов и составляют примерно 80% клеток эпителиального слоя кишечника. Основной функцией энтероцитов является абсорбция и метаболизм нутриентов, секреция антимикробных соединений, а также формирование физического барьера.

Бокаловидные клетки синтезируют муцины и разбросаны по всей поверхности ворсинки, вплоть до средней части крипты. Основной аминокислотой необходимой для синтеза муцинов является треонин. Количество бокаловидных клеток увеличивается по ходу кишечника и составляет примерно 4-12% всех эпителиальных клеток.

Клетки Панета продуцируют широкий спектр антимикробных соединений, регулируя численность и качественный состав микробных

популяций в кишечнике. Основной функцией является синтез антимикробных пептидов, которые накапливаются и при появлении патогенов высвобождаются в просвет крипт. В их число входят лизоцим, α -дефензины и катепсин G. Антимикробные соединения не позволяют патогенам размножаться в криптах и предотвращают воспаление. Клетки Панета располагаются в нижней трети крипт и составляют 3,3-6,6% клеток.

Пучковые клетки - сигнальные хемосенсорные клетки, которые контролируют просвет кишечника на наличие вредных или инфекционных агентов. Их основной функцией является продукция ИЛ-25, который активирует лимфоидные клетки врожденного иммунитета 2 типа, секретирующие ИЛ-13, что индуцирует накопление в ткани эозинофилов и переключение В-лимфоцитов на синтез IgE, что, в свою очередь, способствует гиперплазии бокаловидных клеток и повышению продукции муцина, особенно при паразитарных заболеваниях. Пучковые клетки составляют ~ 0,5% клеток в тонком и толстом кишечнике.

Энтероэндокринные клетки, обособленные интраэпителиальные клетки, встречаются на всём протяжении кишечника. Энтероэндокринные клетки продуцируют кишечные гормоны: глюкагоноподобный пептид 1, холецистокинин и глюкозозависимый инсулинотропный полипептид, которые быстро секретируются после приема пищи в кровоток. Глюкагоноподобный пептид индуцирует синтез белков плотных контактов, такие как zonula occludens-1 (ZO-1), который ослабляет вызванные ФНО- α изменения проницаемости в толстом кишечнике, а также усиливает пролиферацию эпителиальных клеток. В тонком кишечнике их больше в криптах, чем в ворсинках и в целом они составляют ~ 0,5% всех клеток кишечника.

Микроскладчатые клетки (M-клетки) является составной частью фолликуло-ассоциированного эпителия, который покрывает просветные поверхности пейеровых бляшек]. Эпителий в области пейеровой бляшки содержит 5–10% M-клеток. M-клетки в отличие от соседних энтероцитов имеют меньший объем цитоплазмы. Они участвуют в воспалительных реакциях путем захвата антигенов из просвета и транспортируют их в пейеровы бляшки посредством трансцитоза, что необходимо для модуляции секреции IgA.

Пейеровы бляшки являются локусами индукции IgA-положительных плазматических клеток и регулируют передачу сигналов иммунным клеткам.

Основная функция кишечного эпителиального барьера заключается в защите хозяина от просветных антигенов, патогенов и токсинов. В частности, трансклеточная проницаемость, участвующая в транспорте растворенных веществ через эпителиальные клетки, обеспечивается селективными транспортерами аминокислот, электролитов, короткоцепочечных жирных кислот и сахаров. Парацеллюлярная проницаемость осуществляется через комплексы межклеточных соединений, включающие слипчивые соединения (AJ), плотные соединения (TJ) и десмосомы. Эти трансмембранные белки, локализованные как на границе апикально-латеральной мембраны, так и вдоль латеральной мембраны, осуществляют контакт между соседними клетками, тем самым герметизируя межклеточные пространства. AJ (например, катенины,

кадгеринны) и десмосомы (например, десмоглеин, десмоколлины) осуществляют механическую связь соседних клеток, в то время как TJ (например, ZO-1, клаудин-2, окклюдины) образуют апикальное соединение, действующий комплекс, который запечатывает межклеточное пространство и модулирует селективную парацеллюлярную проницаемость [1].

Кишечный барьер разделяет микробиом кишечника и внутреннюю среду макроорганизма. Что касается человека и животных, в настоящее время формируется понимание того, что существует тонкое взаимодействие между кишечником и печенью, кишечником и ЦНС, кишечником и нейроиммуногормональным статусом макроорганизма. Огромный генетический потенциал микробиоты кишечника позволяет ей продуцировать сотни метаболитов и белков, которые модулируют развитие иммунной системы, переваривание питательных веществ, поддержание энергетического гомеостаза и влияют на функциональное состояние ЦНС. Некоторые бактериальные метаболиты играют важную роль в регуляции функций клеток кишечника и поддержании эпителиального барьера кишечника [6].

Метаболизм аминокислот кишечной микробиотой высвобождает многочисленные метаболиты в просвет кишечника. Эти биологически активные соединения являются ключевыми молекулярными промежуточными звеньями между микробиотой и ее хозяином. Подобно углеводам, аминокислоты могут служить предшественниками для производства основных короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК), включая ацетат и бутират, которые являются хорошо известными регуляторами состояния кишечника. Более того, некоторые КЦЖК производятся исключительно из аминокислот (изобутират, изовалерат, 2-метилбутират), но их влияние на здоровье кишечника подробно не изучалось. Недавние исследования выявили благотворное влияние на состояние кишечника бактериальных метаболитов, полученных из триптофана (индольных соединений).

Катаболизм аминокислот микробиотой кишечника также приводит к образованию аминов и полиаминов, таких как путресцин, кадаверин и 5-аминовалерат. Влияние этих метаболитов на кишечник оказывает как положительные, так и отрицательные эффекты. Так, распад аминокислот микробиотой может высвобождать токсичные соединения, такие как аммиак, полученный в результате дезаминирования, сероводород, полученный из цистеина, и п-крезол, полученный из тирозина [7].

КЦЖК обеспечивают регуляцию экспрессии клеток кишечника и кишечный гомеостаз. Пропионат может способствовать миграции, обновлению и восстановлению эпителия за счет повышения скорости регенерации и повышения жизнеспособности клеток. Бутират может усиливать экспрессию генов, связанных с арилуглеводородным рецептором (AhR), за счет изменения активности гистондеацетилаз (бутират является лигандом AhR в эпителиальных клетках кишечника). Бутират, образуемый микробиотой, подавляет экспрессию гексокиназы 2 и снижает митохондриальное дыхание, что подавляет процессы воспаления в ЖКТ. Повышенная доступность КЦЖК

снижает проницаемость кишечного барьера, в том числе путем активации ряда сигнальных путей, таких как mTOR, STAT3 и AhR [8].

Доказано, что метаболиты триптофана, продуцируемые микробиотой, улучшают барьерную функцию кишечника. Микробиота кишечника может использовать триптофан в качестве предшественника для большого количества микробных метаболитов, и примерно 4–6% триптофана метаболизируется в индол, индикан, триптами́н, скатол и производные индоловой кислоты [9]. Триптофан может быть преобразован в индол с помощью триптофаназы, которая экспрессируется в *Escherichia coli* и *Lactobacilli*, или в триптами́н с помощью триптофандекарбоксилазы, обнаруженной в *Clostridium sporogenes*. Он также может быть преобразован в индолуксусную кислоту или в индолпропионовую кислоту с участием фениллактатдегидратазы, обнаруженной в *C. sporogenes*, *Peptostreptococcus anaerobius* CC14N и трех штаммах *Clostridium cadaveris*.

Многие производные индола являются лигандами для AhR. Передача сигналов AhR имеет решающее значение для гомеостаза кишечника, поскольку она влияет на обновление эпителия, целостность барьера и активность иммунных клеток. AhR опосредует активацию врожденных лимфоидных клеток 3 типа для продукции IL-22, который играет важную роль в поддержании слизистого барьера и регуляции метаболических функций хозяина. Индолпропионовая кислота индуцирует рецептор IL-10, активируя AhR, тем самым оказывая противовоспалительное действие на слизистую оболочку кишечника и тормозит эффекты ЛПС. Метаболизм триптофана микробиотой кишечника снижается при потреблении жирной пищи и у пациентов с метаболическим синдромом, а добавление штамма *Lactobacillus*, продуцирующего лиганды AhR, приводит к улучшению метаболического статуса [10].

Индолацетат укрепляет кишечный барьер за счет увеличения количества продуктов секреции бокаловидных клеток и муцинов (MUC2 и MUC4). Кроме того, индол-3-этанол, индол-3-пируват и индол-3-альдегид, могут защищать кишечный барьер, поддерживая соединительный комплекс и связанные с ним регуляторные белки и эти эффекты опосредованы AhR. Производные индола защищают и восстанавливают кишечный барьер от повреждения, препятствуя трансэпителиальной бактериальной транслокации посредством передачи сигналов интерферона I типа (IFN1) при реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ). Индол может также усиливать экспрессию молекул, связанных с клеточными соединениями (клаудины, окклюдины), путем активации X-рецептора прегнана (PXR).

Индолпропионовая кислоты действует как лиганд для PXR. In vivo сигналы PXR регулируют целостность слизистой оболочки через толл-подобный рецептор 4. Индол и индолальдегид также могут активировать энтероэндокринные клетки. Триптами́н, продуцируемый кишечной микробиотой, активирует кишечный рецептор серотонина GPCR-4 (5-HT4R), повышая уровень цАМФ и стимулируя секрецию жидкости в толстой кишке. В

совокупности метаболиты Trp, продуцируемые микробиотой, могут повышать барьерные функции кишечника [9].

Микробные метаболиты тирозина, фенилаланина и триптофана имеют общий путь декарбоксилирования с образованием аминов, включая фенилэтиламин, тирамин и триптамин, соответственно. Тирамин и триптамин являются лигандами с высоким сродством к рецептору, который экспрессируется в желудке, нейроэндокринных клетках кишечника и β -клетках поджелудочной железы и регулирует энергетический обмен и модулирует иммунный гомеостаз. Дезаминотирозин (4-гидроксифенилпропионовая кислота) представляет собой продукт микробного метаболизма тирозина и флавоноидов. Он защищает хозяина от заражения вирусом гриппа, усиливая сигналы IFN I типа [11].

В желудочно-кишечном тракте человека существует уникальный кислородный градиент. Эпителиальные клетки, выстилающие слизистую оболочку кишечника, существуют в среде с относительно низким pO_2 . Оно резко падает вдоль радиальной оси от подслизистой оболочки кишечника к просвету, где обитают триллионы анаэробных микробов. Отличительной особенностью просвета толстого кишечника является низкая концентрация кислорода, при которой облигатная анаэробная микробиота метаболизирует неперевариваемые углеводы в КЦЖК, которые могут быть использованы колоноцитами в качестве источника энергии. Синтезируемый микроорганизмами бутират активирует митохондриальное β -окисление, которое вносит вклад в создание анаэробных условий в толстом кишечнике. Низкое содержание O_2 не только способствует выработке КЦЖК, но и предъявляют необычные метаболические требования к эпителию толстой кишки. При ряде патологических состояний равновесие между процессами β -окисления и гликолиза нарушается, что ведет к увеличению диффузии кислорода в просвет кишки. При повышении концентрации кислорода усиливается рост факультативной анаэробной микрофлоры, что является одним из признаков дисбиоза [12]. Эпителий толстой кишки уникально адаптирован к этой среде и клеточное программирование «физиологической гипоксией» регулирует функцию кишечного барьера. Бутират стабилизирует и активирует гипоксия-индуцибельный фактор, что снижает проницаемость эпителиального барьера в толстом кишечнике.

Параметрами, характеризующими состояние кишечника, являются высота ворсинок (VH), глубина крипт (CD) и соотношение VH/CD (VCR). Увеличение VH может привести к большей абсорбционной способности, тогда как снижение CD указывает на снижение метаболических затрат на обновление эпителия. Таким образом, более высокое значение CD предполагает более быстрое обновление эпителия ворсинок по мере необходимости в ответ на воспаление. Увеличение глубины крипт указывает на повышенную пролиферацию энтероцитов, увеличение площади поверхности ворсинок, повышенную секрецию муцина (поскольку бокаловидные клетки в основном присутствуют в криптах). Снижение VH и увеличение CD или снижение VCR в тонкой кишке связано с атрофией ворсин, что, в свою очередь, приведет к

снижению специфической активности ферментов щеточной каемки. Состояние кишечника характеризуется четырьмя взаимосвязанными характеристиками: эпителиальной барьерной функцией и абсорбцией иммунной устойчивостью, стабильностью при окислительном стрессе и балансом микробиоты.

Таким образом, хорошими маркерами для мониторинга эпителиального барьера и пищеварения являются: высота ворсинок, экспрессия генов и/или уровень белка в плотных соединениях, количество бокаловидных клеток или муцинов, активность пищеварительных ферментов, переносчики питательных веществ, пролиферация клеток, возникновение диареи, кишечная проницаемость, клеточный апоптоз.

Аминокислоты являются мощными регуляторами морфологии кишечника. Добавки глутамин могут снижают апоптоз энтероцитов, увеличивают VH, снижают CD и, как следствие, повышается VCR). Добавление в рацион питания глутамата (2%) повышало массу слизистой тощей кишки и барьерную функцию. Биосинтез аргинина в кишечнике может тормозить недостаточное потребление других аминокислот (например, глн, глу и про). Добавление 0,6% аргинина к рациону увеличивало VH в тонком кишечнике поросят.

Серосодержащие аминокислоты, такие как метионин (мет) и цистеин (цис), также улучшают морфологию кишечника [13]. Наблюдали более высокую VH в тощей кишке и более глубокие CD в двенадцатиперстной кишке, а также увеличение VCR во всех отделах тонкой кишки у поросят, получавших Met. Добавки мет снижали окислительный стресс и улучшали продукцию GSH в клетках слизистой оболочки. Известно, что кишечник поросят использует 25% поступающего с пищей цис на синтез GSH.

Треонин (тре) с высокой скоростью утилизируется в кишечнике, поскольку является основным компонентом муцинов (40% гликопротеинов слизи) [13]. Добавки тре улучшают морфологию кишечника, что отражается в VH, CD и VCR. При добавлении в пищу тре плотность бокаловидных клеток в ворсинках и криптах тощей кишки также увеличивалась. Дефицит или избыток тре в рационе оказывает неблагоприятное воздействие на синтез белков слизистой оболочки кишечника. Пищевые добавки триптофана снижали потребление корма и рост поросят, но улучшали VCR в тонком кишечнике. Пищевые добавки аспартата (0,5-1,0%) положительно влияли на проницаемость кишечного барьера после введения ЛПС. Пероральное введение пролина (25 мг/кг массы тела) повышало массу слизистой оболочки, морфологию кишечника, а также экспрессию белков плотных соединений и функцию калиевых каналов.

Аминокислоты являются модуляторами микробиоты. Исследования *in vitro*, основанные на отдельных штаммах и смешанном микробном сообществе, показали, что аминокислоты могут регулировать состав и активность кишечной микробиоты. Так, добавление 0,4% триптофана в течение 4 недель увеличивало количество лактобацилл и клостридий в тощей кишке. Показатели альфа-разнообразия также были повышены в ответ на добавление триптофана поросятам. Добавка триптофана увеличила популяцию полезных бактерий

(энтерококков, бифидобактерий и лактобацилл) и уменьшила популяцию патогенных бактерий (клостридий, энтеробактерий и кампилобактеров) в пищеварительной системе слепой кишки, что свидетельствует о положительном эффекте этой АК на микробный баланс. Добавка 1,0% аргинина в течение 60 дней свиньям увеличила количество *Canobacteria*, а в сочетании с 1,0% лейцином увеличила количество *Bacteriodes* и уменьшила *Clostridium*, *Terrisporobacter* и *Escherichia-Shigella* в толстой кишке. У свиноматок добавление аргинина увеличивало как семейство *Bacteroidaceae*, так и род *Bacteroides* в фекалиях. Добавление аргинина может уменьшить повреждение кишечника и нормализовать микробиоту подвздошной кишки при заражении *C. Perfringens* [14].

Нарушения метаболизма, как правило, сопровождаются окислительным стрессом. Показана корреляция между окислительным стрессом и снижением видового разнообразия микробиоты кишечника. АФК активируют перекисное окисление липидов, что приводит к разрушению клеточных мембран и выходу лизосомальных ферментов из клеток в межклеточное пространство и повреждению тканей. АФК не только инактивирует белки, необходимые для клеточных функций, но также вызывает ряд внутриэпителиальных реакций, которые приводят к нарушению целостности кишечного барьера.

Таким образом, клетки кишечника представлены широким набором функционально различающихся клеток. Эти клетки задействованы в контакте с нутриентами (энтероциты и М-клетки), выполняют защитную роль (клетки Панета и пучковые клетки), являются представителями иммунной и нервной системы. Благодаря разнообразию метаболитов, которые образуются в результате пищеварительных процессов, синтезируются кишечной микробиотой или являются чужеродными для организма, они способны взаимодействовать со своими специальными рецепторами. Благодаря этому кишечник выполняет интегративную роль, которая обеспечивает взаимодействие организма с окружающей средой. Очевидно, что изменение проницаемости кишечного барьера будет выполнять негативную роль, нарушая гомеостатическое равновесие между факторами внешней среды и организмом.

Изменения в формировании/распределении межклеточных соединительных комплексов в ответ на пищевые факторы и бактериальные инфекции, могут приводить к нарушению кишечного эпителиального барьера и перемещению содержимого просвета в *lamina propria*, что приводит к неконтролируемым иммунным/воспалительным реакциям и к патологическим состояниям [15].

Ряд пищевых факторов могут способствовать повышению проницаемости кишечника и вызывать/усиливать патологические состояния. Например, глютен, который, в дополнение к его негативному влиянию на целостность барьера и функцию TJ при глютеновой болезни, может активно способствовать нарушению регуляции барьерной функции кишечника. У мышей, получавших богатую глютеном диету, наблюдались изменения в адгезивных соединениях и десмосомах, что приводило к повышенной проницаемости кишечника и восприимчивости к экспериментальному колиту. Избыток фруктозы (15% в

воде в течение 3 недель) индуцировал транскрипционную экспрессию фруктокиназы, изменения TJ, дефицит энергии, окислительный стресс и хроническое воспаление. Потребление повышенного количества углеводов нарушает экспрессию клаудина-1 с последующим увеличением уровня эндотоксина в сыворотке и развитию дисбиоза кишечника. Потребление даже умеренных количеств этанола приводило к нарушению парацеллюлярной проницаемости из-за изменений в ZO-1 и локализации окклюдина [16].

Эпителий толстой кишки играет ключевую роль в модуляции состава кишечной микробиоты, а изменения в метаболизме колоноцитов могут быть частым фактором дисбактериоза толстой кишки. увеличение концентрации люминального бутирата приводило к более высокой скорости пролиферации крипт тонкой кишки, тогда как лишение бутирата было связано с повышенной экспрессией проапоптотических белков в эпителиальных клетках. Бутират обеспечивает связь между микробиомом и кишечником хозяина. Трансэпителиальный транспорт бутирата и активация мембраносвязанных рецепторов в толстом кишечнике связаны процессами ауторегуляции в ответ на изменения микробиома.

Толстая кишка существенно более гипоксична, чем тонкая кишка, и в значительной степени зависит от комменсально полученных источников топлива в виде КЦЖК. Бутират может достигать концентрации 30 мМ в толстой кишке и служит идеальным метаболическим субстратом для эпителиальных клеток толстой кишки, поскольку ацетил-КоА, полученный из бутирата, легко становится доступным для окислительного фосфорилирования.

На проницаемость кишечного барьера может влиять инвазия патогенов и секреция токсинов. *Salmonella typhimurium* активирует экспрессию в толстой кишке клаудина-2, тем самым способствуя бактериальной инвазии. *Vibrio cholerae*, продуцируя токсин zonula occludens (ZO), влияет на парацеллюлярную проницаемость в тонком кишечнике, открывая TJ через протеинкиназа С-зависимую реорганизацию актина.

Лечение антибиотиками негативно влияет на проницаемость кишечника, нарушая микробную экологию хозяина. Дисбактериоз характеризуется снижением продукции бутирата комменсалами. Более того, лечение антибиотиками нарушало функцию TJ кишечника и увеличивало проницаемость кишечника за счет снижения экспрессии ZO-1, окклюдина и клаудина-1. У стерильных мышей, получавших антибиотики, изменяется морфология микроворсинок и снижена скорость оборота кишечных эпителиальных клеток [17, 18].

Клетки Панета способны продуцировать и секретировать гранулы, содержащие антимикробные пептиды (например, α -дефензин, лектины, лизоцим и секреторную фосфолипазу A2), которые формируют состав комменсалов и защищают хозяина от колонизации патогенами. Дисфункция клеток Панета, вызванная как внутренними, так внешними факторами, приводит к дисбактериозу кишечника и обычно ассоциируются с хроническими воспалительными патологическими процессами, такими как болезнь Крона и повышают восприимчивость к инфекциям. Эффективное

взаимодействие/взаимодействие между хозяином и комменсалами на уровне кишечного барьера возможно вследствие возможности различать эндогенные и экзогенные антигены просвета и соответствующим образом модулировать иммунный ответ. Эти механизмы включают специфические «рецепторы распознавания образов», которые инициируют врожденные воспалительные иммунные реакции, сохраняя при этом иммунную толерантность к резидентной кишечной микробиоте [19].

Повышенная проницаемость кишечного барьера вызывает сдвиг в микробном сообществе, в результате чего комменсальные бактерии в эпителиальных клетках могут стать патогенными путем приобретения факторов вирулентности. Они могут нарушить структуру эпителия и дестабилизировать плотные соединения, вызывая проникновение в подслизистый слой бактериальных штаммов. Как бактериальная инвазия, так и повреждение барьера способствуют бактериальной транслокации и гиперактивации иммунной системы в слизистой оболочке толстой кишки. Это состояние может вызвать дальнейшее изменение состава микробиоты, что может привести к хроническому воспалению и возникновению колоректального рака [20].

Таким образом, становится все более очевидным необходимость комплексного изучения состояния метаболизма в кишечнике и вклад продуцируемых микробиотой соединений в поддержание гомеостатических параметров макроорганизма. Состояние кишечного барьера является определяющим в функционировании оси кишечник-печень, кишечник-ЦНС и кишечник-нейроэндокринная система организма животных и человека. Важный вклад в понимание происходящих процессов может внести определение биохимических параметров к микробно-тканевым комплексам тонкого и толстого кишечника.

ЛИТЕРАТУРА

1. Buckley, A. Cell Biology of Tight Junction Barrier Regulation and Mucosal Disease. / A. Buckley, J.R. Turner // Cold Spring Harb Perspect Biol. – 2018. – Vol. 10, N1. – P. 9-14.
2. Tight junction pore and leak pathways: a dynamic duo. / L. Shen [et al] // Annu Rev Physiol. – 2011. – Vol.73. – P. 283-309.
3. Singhal, R. Oxygen battle in the gut: Hypoxia and hypoxia-inducible factors in metabolic and inflammatory responses in the intestine. / R. Singhal, Y.M. Shah // J Biol Chem. – 2020. – Vol.295, N 30. – P. 10493-10505.
4. Vancamelbeke, M. The intestinal barrier: a fundamental role in health and disease. / M. Vancamelbeke, S. Vermeire // Expert Rev Gastroenterol Hepatol. – 2017. – Vol.11, N 9. – P. 821-834.
5. Muniz, L.R. Intestinal antimicrobial peptides during homeostasis, infection, and disease. / L.R. Muniz, C. Knosp, G. Yeretssian // Front Immunol. – 2012. – Vol.3. – P. 3-10.
6. Fung, T.C. Interactions between the microbiota, immune and nervous systems in health and disease. / T.C. Fung, C.A. Olson, E.Y. Hsiao // Nat Neurosci. – 2017. – Vol.20, N2. – P. 145-155.

7. Beaumont, M. Amino Acids in Intestinal Physiology and Health./ M. Beaumont, F. Blachier // *Adv Exp Med Biol.* – 2020. – Vol.1265. – P. 1-20.
8. The protective role of short-chain fatty acids acting as signal molecules in chemotherapy- or radiation-induced intestinal inflammation. / T. Tian [et al] // *Am J Cancer Res.* – 2020. – Vol.10, N 11. – P. 3508-3531.
9. Impact of the Gut Microbiota on Intestinal Immunity Mediated by Tryptophan Metabolism. / J. Gao [et al] // *Front Cell Infect Microbiol.* – 2018. – Vol.6. – P. 8-13.
10. Wang, B. Gut Microbiota Regulation of AHR Signaling in Liver Disease. / B. Wang, Z. Zhou, L. Li // *Biomolecules.* – 2022. – Vol.12, N9. – P. 12-44.
11. Zhang, M. The relationship between intestinal goblet cells and the immune response. / M. Zhang, C. Wu // *Biosci Rep.* – 2020. – Vol.40, N10. – P. 14-71.
12. Correlation between intraluminal oxygen gradient and radial partitioning of intestinal microbiota. / L. Albenberg [et al]. // *Gastroenterology.* – 2014. – Vol.147, N5. – P. 1055-1063.
13. The effects of dietary sulfur amino acids on growth performance, intestinal morphology, enzyme activity, and nutrient transporters in weaning piglets. / E. Zong [et al] // *J. Anim. Sci.* – 2018. – Vol.96. – P. 1130–1139.
14. Gut microbiota functions: metabolism of nutrients and other food components. / I. Rowland [et al] // *Eur J Nutr.* – 2018. – Vol.57, N 1. – P. 1-24.
15. Implication of Intestinal Barrier Dysfunction in Gut Dysbiosis and Diseases. / C. Stolfi [et al] // *Biomedicines.* – 2022. – Vol.10, N 2. – P. 2-9.
16. Ethanol impairs intestinal barrier function in humans through mitogen activated protein kinase signaling: a combined in vivo and in vitro approach. / E. Elamin [et al] // *PLoS One.* – 2014. – Vol.9, N 9. – P. 7-21.
17. Promotion of Intestinal Epithelial Cell Turnover by Commensal Bacteria: Role of Short-Chain Fatty Acids. / J.H. Park [et al] // *PLoS One.* – 2016 – Vol.11, N 5. – P. 15-34.
18. The composition of the gut microbiota shapes the colon mucus barrier. / H.E. Jakobsson [et al] // *EMBO Rep.* – 2015 – Vol.16, N 2. – P. 164-177.
19. Suresh R. Pattern recognition receptors in innate immunity, host defense, and immunopathology. / R. Suresh, D.M. Mosser // *Adv Physiol Educ.* – 2013 – Vol.37, N 4. – P. 284-291.
20. Bacterial translocation and barrier dysfunction enhance colonic tumorigenesis. / Y. Zhang [et al] // *Neoplasia.* – 2023. – Vol.35.– P. 10-47.

ДЕМИНЕРАЛИЗАЦИЯ КАК НАЧАЛЬНЫЙ ЭТАП РАЗРУШЕНИЯ ЭМАЛИ ЗУБОВ

Амелина Э.Д., Полежаева А.С., Юзефович О.Н.

*УО «Белорусский государственный медицинский университет»,
г. Минск, Республика Беларусь*

К сожалению, большинство людей, которые обращаются за помощью к стоматологу по поводу самого распространённого заболевания зубов кариеса,