

УДК 616.33-018.25-003.972

## Местный иммунитет и микробиоценоз при заболеваниях кишечника

В.Т. Ивашкин<sup>1</sup>, Н.Л. Денисов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко  
Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова,

<sup>2</sup>Северо-западный окружной медицинский центр Росздрава)

### Local immunodefence and microbiocenosis at bowel diseases

V.T. Ivashkin, N.L. Denisov

**Цель исследования.** Изучить при хронических заболеваниях тонкой и толстой кишки концентрацию иммуноглобулинов в кишечном содержимом, оценить гистологическую структуру и выраженность лимфоплазматической инфильтрации собственной пластинки слизистой оболочки проксимального отдела тонкой кишки, исследовать состояние микробиоценоза кишечника.

**Материал и методы.** В исследование были включены 287 больных хроническими заболеваниями кишечника: у 73 диагностирован синдром раздраженного кишечника (СРК), у 55 – синдром раздраженного кишечника с диареей (СРКсД), у 48 – синдром мальабсорбции (СМ), у 60 – глютенная энтеропатия (ГЭ) и у 51 – язвенный колит (ЯК). Всем проведено исследование концентрации sIgA, IgA, IgG и IgM в кишечном содержимом. Гистологические исследования слизистой оболочки тонкой кишки (СОТнК) были выполнены у 155 пациентов. Группа контроля состояла из 27 практически здоровых людей. Микробиоценоз кишечника изучен у 37 практически здоровых и у 177 больных хроническими заболеваниями кишечника (СРК – 36, СРКсД – 36, СМ – 35, ГЭ – 38 и ЯК – 32).

Исследования концентрации иммуноглобулинов в содержимом тонкой кишки, оценка морфологической структуры проксимального отдела тощей кишки, а также микробиологические исследования содержимого тонкой кишки и кала выполнены по стандартным методикам.

**Результаты.** Принципиальным различием между группами пациентов послужило наличие разной степени атрофических изменений в СОТнК, концентрации иммуноглобулинов в кишечном содержимом и нарушений в микробиоценозе. У лиц, страдающих ЯК, ГЭ и СМ, наблюдалась нарастающая депрессия

**Aim of investigation.** To study at chronic diseases of small and large intestine the concentration of immunoglobulins in intestinal contents, to estimate histological structure and severity of lymphoplasmacytic infiltration of lamina propria of proximal small intestine mucosa, to investigate a state of microbiocenosis of intestine.

**Material and methods.** Overall 287 patients with chronic bowel diseases have been included in original study: 73 with *irritable bowel syndrome* (IBS), 55 – with *irritable bowel syndrome with diarrhea* (IBAD), 48 – with *malabsorption syndrome* (MS), 60 – with *celiac disease* (CeID) and 51 – with *ulcerative colitis* (UC). Concentration sIgA, IgA, IgG and IgM in intestinal contents was assessed in all patients. Histological investigations of *mucosa of small intestine* (MSI) have been carried out at 155 patients. The group of control consisted of 27 generally healthy people. Microbiocenosis of intestine was investigated at 37 generally healthy and at 177 patients with chronic bowel diseases (IBS – 36, IBDD – 36, MS – 35, CeID – 38 and UC – 32).

Tests for concentration of immunoglobulins in small intestine contents, evaluation of morphology of proximal region of jejunum, and microbiologic study of contents of the small intestine and stool were executed according to standard procedures.

**Results.** Atrophy of MSI, concentration of immunoglobulins in intestinal contents and disorders in microbiocenosis present in the different degree were the basic difference between groups of patients. At patients having UC, CeID and the MS, growing depression of secretion sIgA (from UC to CeID and MS) which severity coincided with depth of atrophy and density of infiltration of MSI by mononuclear cells was observed.

Signs of bacterial overgrowth and change of microbial landscape of the intestine were present at all

секреции sIgA (от ЯК к ГЭ и СМ), выраженность которой совпала с глубиной атрофии и плотностью инфильтрации мононуклеарными клетками СОТнК.

Признаки избыточного бактериального роста и изменения микробного пейзажа кишечника присутствовали во всех исследованных группах и тесно коррелировали с активностью функции иммунного исключения тонкой кишки (sIgA) и уровнем атрофических изменений в СОТнК. При СРК и СРКсД изменения количественных и качественных параметров кишечной микрофлоры были минимальными или умеренно выраженными. Для этих больных оказалась характерной взаимосвязь между активностью секреции СОТнК sIgA как со степенью ее обсемененности аэробными бактериями, так и с концентрацией в кале лактобактерий, которая в том числе находилась в обратной зависимости с IgG. Заболевания тонкой кишки и ЯК характеризовались значительно более выраженной обсемененностью проксимального отдела тонкой кишки по сравнению с СРК.

Достоверное ослабление функции иммунного исключения при СМ, ГЭ и ЯК сопровождалось избыточным ростом условно-патогенной флоры и депрессией симбиотических микроорганизмов. При этом возникали принципиально новые взаимоотношения между инфекционным и иммунным факторами.

**Заключение.** Сопоставляя результаты собственных исследований и многочисленные данные литературы можно постулировать положение о том, что именно нарушения в единой трехмерной системе взаимодействий между эпителиальной выстилкой пищеварительного тракта, его микрофлорой и местной иммунной системой лежат в основе формирования хронической патологии кишечника.

**Ключевые слова:** болезни кишечника, местный иммунитет, микробиоценоз, атрофические изменения слизистой оболочки.

studied groups and intimately correlated with activity of function of immune elimination of the small intestine (sIgA) and grade of MSI atrophic changes. At IBS and IBSД changes of quantitative and qualitative parameters of intestinal microflora were mild or moderately severe. For these patients interrelation between activity of sIgA secretion at MSI both with degree of its bacterization by aerobic bacteria and with concentration in feces of lactobacilli (which was in inverse correlation to IgG) was characteristic. Diseases of the small intestine and UC were characterized by considerably more severe bacterization of proximal region of the small intestine in comparison to IBS.

Significant decrease of function of immune elimination at the MS, CelD and UC was accompanied by overgrowth of opportunistic flora and depression of symbiotic microorganisms. Thus there were essentially new mutual relations between infectious and immune factors.

**Conclusion.** Comparing to results of original study and numerous literature data it is possible to postulate that disorders in unite three-dimensional interaction system between epithelial lining of the gut, its microflora and local immune system underlie development of chronic intestinal disease.

**Key words:** diseases of the intestine, local immunodefence, microbiocenosis, atrophic changes of mucosa.

Исследования последних лет позволили добиться заметного прогресса в изучении патогенеза воспалительных заболеваний кишечника. По своей сути все усилия сконцентрированы на трех главных направлениях. Это – поиск этиотропного инфекционного агента или изменений в микробиоценозе кишечника, вызывающих патологический иммунный ответ на микробные антигены [4, 5]. Это – попытки найти генетические аномалии, обуславливающие поломки в регулировании иммунного ответа на различные антигены [1, 14]. И, наконец, это – исследование самой иммунной системы, ее звеньев и функций [3, 6, 7, 11].

Возникновение и прогрессирование хронических заболеваний кишечника предполагает безусловное включение в сферу патологического процесса локальной иммунной системы, что закономерным образом основывается на структурном единстве слизистой оболочки и местной иммунной защиты пищеварительного тракта [7]. В целом эффективная защита слизистой оболочки опре-

деляется сбалансированным ответом всех звеньев местного иммунитета, однако ведущим фактором, по мнению всех исследователей, является sIgA [12, 13]. Недостаточность этого компонента влечет за собой колонизацию слизистых оболочек микробами [9], повышение потока аллергенов через эпителиальный барьер [8] и, как следствие, повышение нагрузки на «вторую линию» защиты [10].

Известно, что синтез sIgA напрямую связан с состоянием эпителия, и поэтому развитие дистрофических или атрофических изменений в слизистой оболочке вызывает ослабление ее барьерной функции из-за снижения концентрации этого иммуноглобулина [2].

Обобщая высказанные положения, следует признать высокую актуальность исследований, посвященных одновременному изучению инфекционного, иммунного и морфологического факторов в патогенезе хронических заболеваний кишечника.

**Цель исследования:** изучить при хронических заболеваниях тонкой и толстой кишки концентрацию иммуноглобулинов в кишечном содержи-

мом, оценить гистологическую структуру и выраженность лимфоплазмочитарной инфильтрации собственной пластинки слизистой оболочки проксимального отдела тонкой кишки, исследовать состояние микробиоценоза кишечника.

### Материал и методы исследования

В исследование были включены 287 больных хроническими заболеваниями кишечника: у 73 диагностирован синдром раздраженного кишечника (СРК), у 55 – синдром раздраженного кишечника с диареей (СРКсД), у 48 – синдром мальабсорбции (СМ), у 60 – глютенная энтеропатия (ГЭ) и у 51 – язвенный колит (ЯК). Всем было проведено исследование концентрации sIgA, IgA, IgG и IgM в кишечном содержимом. Гистологические исследования слизистой оболочки тонкой кишки (СОТнК) были выполнены у 155 пациентов. Группа контроля состояла из 27 практически здоровых людей. Микробиоценоз кишечника изучен у 37 практически здоровых и у 177 больных хроническими заболеваниями кишечника (СРК – 36, СРКсД – 36, СМ – 35, ГЭ – 38 и ЯК – 32).

Исследования концентрации иммуноглобулинов в содержимом тонкой кишки, оценка мор-

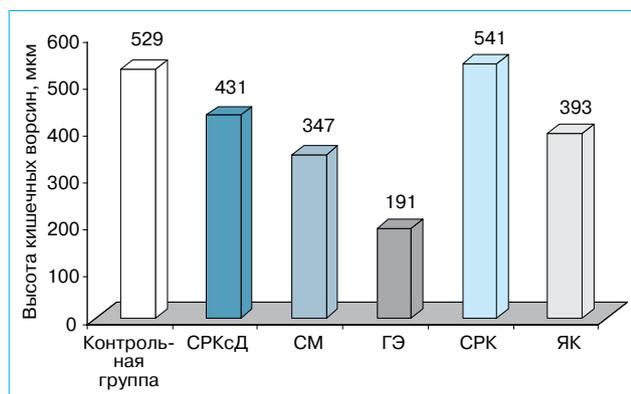


Рис. 1. Высота кишечных ворсин у больных хроническими заболеваниями кишечника и в группе контроля

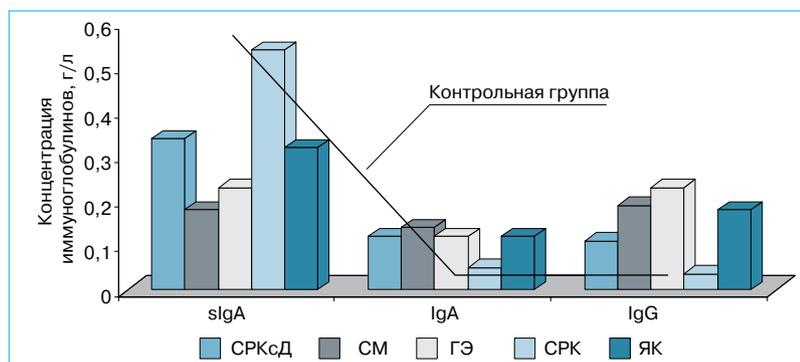


Рис. 2. Концентрация иммуноглобулинов в содержимом тонкой кишки у больных хроническими заболеваниями кишечника и в группе контроля

фологической структуры проксимального отдела тощей кишки, а также микробиологические исследования содержимого тонкой кишки и кала выполнены по стандартным методикам.

### Результаты исследования и их обсуждение

Принципиальным различием между группами пациентов с хроническими заболеваниями кишечника послужило наличие разной степени выраженности атрофических изменений в СОТнК (рис. 1).

В группах исследования активность функции иммунного исключения, оцененная по величине концентрации sIgA в соке тонкой кишки, колебалась в широких пределах (рис. 2).

У больных с СРК на фоне нормальной слизистой оболочки концентрация sIgA была близка к контрольному значению. Активность секреции sIgA находилась в положительных корреляционных взаимоотношениях с ее морфометрическими параметрами. При этом наблюдалось тесное сопряжение процессов синтеза мономерного IgA и его секреторной формы ( $r=0,40$ ,  $p=0,008$ ), а также реципроктные взаимоотношения с продукцией IgG. Указанные взаимосвязи, но выраженные в большей степени, были характерны и для пациентов с СРКсД ( $r=0,51$ ,  $p=0,006$  и  $r=-0,54$ ,  $p=0,003$ ), что совпадало с появлением достоверной тенденции к снижению относительно контроля синтеза sIgA ( $0,34\pm 0,02$  vs.  $0,60\pm 0,045$  г/л).

У больных, страдающих ЯК, ГЭ и СМ, отмечалась нарастающая депрессия секреции sIgA от ЯК ( $0,32\pm 0,02$  г/л) к ГЭ ( $0,23\pm 0,012$  г/л) и СМ ( $0,18\pm 0,015$  г/л), выраженность которой совпадала с глубиной атрофии СОТнК. У этих пациентов было зафиксировано ослабление или исчезновение коррелятивных связей между концентрацией sIgA и морфометрическими характеристиками СОТнК, отсутствовало сопряжение между синтезом мономерного IgA и его секреторной формой. Кроме того, при ЯК, СМ и ГЭ достоверно нарастала продукция IgG ( $0,18\pm 0,014$ ,  $0,19\pm 0,011$  и  $0,23\pm 0,016$  г/л), который у больных СМ и ГЭ, находясь в реципроктных взаимоотношениях с продукцией sIgA ( $r=-0,70$ ,  $p=0,001$  и  $r=-0,68$ ,  $p=0,001$ ), утрачивал подобную взаимосвязь с мономерным IgA. В группе больных ЯК какая-либо взаимосвязь между указанными иммуноглобулинами отсутствовала.

Развивающаяся параллельно с атрофией СОТнК депрессия синтеза sIgA сопровождалась не только дезорганизацией его сопряжения с синтезом IgA и нарастанием продукции IgG, но и усилением выра-

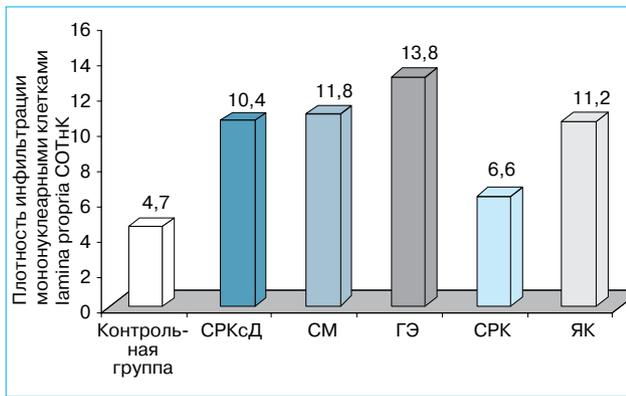


Рис. 3. Плотность инфильтрации мононуклеарными клетками слизистой оболочки тонкой кишки у больных хроническими заболеваниями кишечника и в группе контроля

женности хронического иммунного воспаления в СОТнК.

Достоверное увеличение по сравнению с контролем концентрации IgA и IgG было характерно для всех групп исследования за исключением СРК. Значительное повышение содержания IgA и IgG совпадало с достоверным усилением инфильтрации собственной пластинки слизистой оболочки тонкой кишки мононуклеарными клетками. Наиболее высокие показатели роста концентрации IgG и плотности *мононуклеарной инфильтрации* (МнКИ) наблюдались в группах пациентов, страдающих ГЭ, СМ и ЯК (рис. 3).

При хронических заболеваниях кишечника было отмечено смещение изотипической дифференцировки в сторону продукции IgG. Во всех группах за исключением СРК наблюдалось снижение индекса IgA/IgG относительно контроля ( $1,21 \pm 0,27$ ), однако достоверным оно было лишь у пациентов с ГЭ и ЯК ( $0,51 \pm 0,12$  и  $0,78 \pm 0,14$ ,  $p < 0,05$ ). При этом, положительная коррелятивная связь между sIgA и плотностью МнКИ у больных с СРК ( $r = 0,03$ ,  $p > 0,05$ ) трансформировалась в отрицательную при СРКсД и ЯК ( $r = -0,24$ ,  $p > 0,05$  и  $r = -0,33$ ,  $p > 0,05$ ), усиливалась и становилась достоверной при СМ и ГЭ ( $r = -0,56$ ,  $p = 0,002$  и  $r = -0,69$ ,  $p = 0,001$ ).

Признаки избыточного бактериального роста и изменения микробного пейзажа кишечника присутствовали во всех группах исследования и были тесно взаимосвязаны с активностью функции иммунного исключения тонкой кишки и выраженностью атрофических изменений в СОТнК. При СРК и СРКсД изменения количественных и качественных параметров кишечной микрофлоры были минимальными или умеренно выраженными. Для этих больных оказалось характерным наличие взаимосвязи между активностью секреции слизистой оболочкой тонкой кишки sIgA как со степенью ее обсемененности аэробными бактериями ( $r = 0,29$ ,  $p > 0,05$ ), так и с концентрацией в кале

лактобактерий ( $r = 0,47$ ,  $p = 0,006$ ), которая в том числе находилась в обратной зависимости с IgG ( $r = -0,50$ ,  $p = 0,003$ ). При заболеваниях тонкой кишки и ЯК отмечалась значительно более выраженная обсемененность проксимального отдела тонкой кишки по сравнению с СРК. Ее максимально высокие значения наблюдались в группе больных, страдающих СМ ( $3,9 \pm 0,27$  lg КОЕ/мл против  $2,87 \pm 0,3$ ,  $3,08 \pm 0,28$ ,  $2,88 \pm 0,35$  и  $1,47 \pm 0,21$  lg КОЕ/мл соответственно при СРКсД, ГЭ, ЯК и СРК). Подобное разделение пациентов с хроническими заболеваниями кишечника совпадало с активностью функции иммунного исключения тонкой кишки и выраженностью атрофических изменений в СОТнК.

Достоверное ослабление функции иммунного исключения при СМ, ГЭ и ЯК сопровождалось избыточным ростом условно-патогенной флоры и депрессией симбиотических микроорганизмов. При этом возникали принципиально новые взаимоотношения между инфекционным и иммунным факторами. *Во-первых*, при СМ, ГЭ и ЯК происходила замена положительной на отрицательную корреляционную связь между микробным числом сока тонкой кишки и концентрацией sIgA ( $r = -0,63$ ,  $p = 0,001$ ;  $r = -0,73$ ,  $p = 0,001$  и  $r = -0,74$ ,  $p = 0,001$ ). *Во-вторых*, ярко проявилась только намечившаяся при СРК и СРКсД зависимость МнКИ СОТнК от степени ее обсемененности бактериями ( $r = 0,33$ ,  $p > 0,05$ ;  $r = 0,28$ ,  $p > 0,05$ ;  $r = 0,55$ ,  $p = 0,002$ ;  $r = 0,54$ ,  $p = 0,001$  и  $r = 0,66$ ,  $p = 0,001$ ), а также прямое влияние последней на уровень продукции IgG ( $r = 0,36$ ,  $p > 0,05$ ;  $r = 0,51$ ,  $p = 0,002$  и  $r = 0,53$ ,  $p = 0,002$ ) у пациентов с СМ, ГЭ и ЯК. *В-третьих*, при СМ и ГЭ происходила утрата положительных коррелятивных связей титра лактофлоры с sIgA, причем усиление пролиферации условно-патогенной флоры становилось взаимосвязанным как с нарастанием продукции IgG, так и со снижением концентрации sIgA в тонкокишечном соке. При ЯК какие-либо взаимосвязи между указанными параметрами отсутствовали, что с учетом выраженных нарушений в кишечной микрофлоре свидетельствовало о тяжелых патологических сдвигах в функциях иммунной регуляции и иммунной элиминации. *В-четвертых*, для больных с СРКсД, СМ и ГЭ оказалось характерным наличие зависимости между пролиферацией условно-патогенной флоры в кишечнике и бактериальной обсемененностью проксимальных отделов тонкой кишки.

## Заключение

В нашей работе было установлено, что признаки избыточного бактериального роста и изменения микробного пейзажа кишечника наблюдались во всех группах исследования. Выраженность обнаруженных изменений зависела от локализации и

тяжести патологического процесса. У больных с СРК без диареи на фоне нормальной СОТнК концентрация sIgA была близка к контрольной. Активность секреции sIgA находилась в положительных корреляционных взаимоотношениях с морфометрическими показателями СОТнК. При этом отмечено тесное сопряжение процессов синтеза мономерного IgA и его секреторной формы, а также реципроктные взаимоотношения с продукцией IgG. Указанные взаимосвязи, но выраженные в большей степени, были характерны и для больных с СРКсД. Усиление данных коррелятивных связей в этой группе совпадало с появлением достоверной тенденции к снижению синтеза sIgA.

При СРК и СРКсД изменения количественных и качественных параметров кишечной микрофлоры были минимальными или умеренно выраженными. Для этих больных оказалось характерным наличие взаимосвязи между активностью секреции СОТнК sIgA как со степенью ее обсемененности аэробными бактериями, так и с концентрацией в кале лактобактерий, которая в том числе находилась в обратной зависимости с IgG. При заболеваниях тонкой кишки и ЯК отмечалась значительно более выраженная обсемененность проксимального отдела тонкой кишки по сравнению с СРК. Ее максимально высокие значения наблюдались в группе больных, страдающих СМ. Подобное разделение пациентов с хроническими заболеваниями кишечника совпадало с активностью функции иммунного исключения тонкой кишки и выраженностью атрофических изменений в СОТнК.

У пациентов, страдающих ЯК, ГЭ и СМ, отмечалась нарастающая депрессия секреции sIgA, выраженность которой совпадала с глубиной атрофии СОТнК. У них было зафиксировано ослабление или исчезновение коррелятивных связей между концентрацией sIgA и морфометрическими характеристиками СОТнК, отсутствовало сопряжение между синтезом мономерного IgA и его секреторной формой. Кроме того, при ЯК, СМ и ГЭ достоверно нарастала продукция IgG, который у больных СМ и ГЭ, находясь в реципроктных взаимоотношениях с продукцией sIgA, утрачивал подобную взаимосвязь с мономерным IgA. В группе больных ЯК какая-либо взаимосвязь между указанными иммуноглобулинами отсутствовала.

Развивающаяся параллельно с атрофией СОТнК депрессия синтеза sIgA сопровождалась не только дезорганизацией его сопряжения с синтезом IgA и нарастанием продукции IgG, но и усилением выраженности хронического иммунного воспаления в СОТнК. При этом положительная коррелятивная связь между sIgA и плотностью МнКИ у больных с СРК трансформировалась в отрицательную при СРКсД и ЯК, а затем усиливалась и становилась достоверной при СМ и ГЭ.

Выраженное ослабление функции иммунного исключения у больных СМ, ГЭ и ЯК сопровождалось избыточным ростом условно-патогенной флоры и депрессией симбиотических микроорганизмов. При этом возникали принципиально новые взаимоотношения между инфекционным и иммунным факторами. *Во-первых*, при СМ, ГЭ и ЯК происходила замена положительной корреляционной связи на отрицательную между микробным числом сока тонкой кишки и концентрацией sIgA. *Во-вторых*, ярко проявилась только наметившаяся при СРК и СРКсД зависимость МнКИ СОТнК от степени ее обсемененности бактериями, а также прямое влияние последней на уровень продукции IgG. *В-третьих*, у больных СМ и ГЭ происходила утрата положительных коррелятивных связей титра лактофлоры с sIgA, причем усиление пролиферации условно-патогенной флоры становилось взаимосвязанным как с нарастанием продукции IgG, так и со снижением концентрации sIgA в тонкокишечном соке. При ЯК какие-либо взаимосвязи между указанными параметрами отсутствовали, что с учетом выраженных нарушений в кишечной микрофлоре свидетельствовало о тяжелых патологических сдвигах в функциях иммунной регуляции и иммунной элиминации. *В-четвертых*, для больных с СРКсД, СМ и ГЭ оказалось характерным наличие зависимости между пролиферацией условно-патогенной флоры в кишечнике и бактериальной обсемененностью проксимальных отделов тонкой кишки.

Сопоставляя результаты собственных исследований и многочисленные данные литературы можно постулировать положение о том, что именно нарушения в единой трехмерной системе взаимодействий между эпителиальной выстилкой пищеварительного тракта, его микрофлорой и местной иммунной системой лежат в основе формирования хронической патологии кишечника.

#### Список литературы

1. Валуйских Е.Ю., Светлова И.О., Курилович С.А. и др. Клинико-генетические аспекты воспалительных заболеваний кишечника // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2008. — Т. 18, № 6. — С. 68–74.
2. Денисов Н.Л. Клинико-иммунологические аспекты патогенеза, диагностики и лечения хронических воспа-

- лительных заболеваний кишечника (хронического энтерита и хронического колита): Дис. ... канд. мед. наук. — Л., 1990. — 177 с.
3. Ивашкин В.Т. Основные понятия и положения фундаментальной иммунологии // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2008. — Т. 18, № 3. — С. 4–13.
4. Лягина И.А., Корнева Т.К., Головенко О.В., Веселов А.В. Характеристика кишечной микрофлоры у

- больных язвенным колитом // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2008. – Т. 18, № 2. – С. 48–54.
5. Acheson D.W., Luccioli S. Microbial-gut interactions in health and disease. Mucosal immune responses // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* – 2004. – Vol. 18, N 2. – P. 387–404.
  6. Bamias G., Cominelli F. Immunopathogenesis of inflammatory bowel disease: current concepts // *Curr. Opin. Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 23, N 4. – P. 365–369.
  7. Brandtzaeg P., Valnes K., Scott H. et al. The human gastrointestinal secretory immune system in health and disease // *Scand. J. Gastroenterol.* – 1985. – Vol. 20 (suppl. 114). – P. 17–38.
  8. Macdonald T.T., Monteleone G. Immunity, inflammation, and allergy in the gut // *Science.* – 2005. – Vol. 307, N 5717. – P. 1920–1925.
  9. Nagura H., Ohtani H. Mucosal immune system and mucosal inflammation // *Bioregulation and its disorders in the gastrointestinal tract.* – Tokyo: Blackwell Science, 1998. – P. 95–104.
  10. Powrie F. Immune regulation in the intestine: a balancing act between effector and regulatory T cell responses // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2004. – N 1029. – P. 132–141.
  11. Shih D.Q., Targan S.R. Immunopathogenesis of inflammatory bowel disease // *World J. Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 14, N 3. – P. 390–400.
  12. Tsuji M., Suzuki K., Kinoshita K., Fagarasan S. Dynamic interactions between bacteria and immune cells leading to intestinal IgA synthesis // *Semin. Immunol.* – 2008. – Vol. 20, N 1 – P. 59–66.
  13. Wines B.D., Hogarth P.M. IgA receptors in health and disease // *Tissue Antigens.* – 2006. – Vol. 68, N 2. – P. 103–114.
  14. Xavier R.J., Podolsky D.K. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease // *Nature.* – 2007. – Vol. 448, N 7152. – P. 427–434.