



Роль макрофагов в патогенезе целиакии

А.И. Хавкин^{1,4*}, Е.В. Лошкова^{1,2}, Е.И. Кондратьева^{1,3}, Н.С. Шаповалова¹,
И.Р. Гришкевич³, И.В. Дорошенко³, Г.Н. Янкина³

¹ ГБУЗ Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области», Москва, Российская Федерация

² ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова», Москва, Российская Федерация

³ ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Томск, Российская Федерация

⁴ ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, Российская Федерация

Цель: представить данные об участии макрофагов в патогенезе целиакии и разработке возможных методов лечения этого заболевания, направленных на изменение функции макрофагов.

Основные положения. Целиакия — это аутоиммунное заболевание с характерным серологическим (анти-тела к тканевой трансглутаминазе, эндомизию, деамидированным пептидам глиадина) и гистологическим профилем (воспалительная инфильтрация эпителия ворсинок лимфоцитами и их атрофия, гиперплазия крипт), вызванным употреблением глютена у генетически предрасположенных лиц. Макрофаги как ключевые клетки, обеспечивающие связь врожденного и адаптивного иммунитета, имеют существенное значение в патогенезе целиакии. Пептиды глиадина стимулируют активацию макрофагов по провоспалительному фенотипу с продукцией цитокинов, что служит причиной иммунного ответа Т-хелперов 1 и Т-хелперов 17. Результатом этих процессов служит развитие воспалительной реакции и повреждение слизистой оболочки кишечника за счет продукции макрофагами матриксных металлопротеиназ и активных форм кислорода. Терапевтическая тактика целиакии на сегодняшний день включает безглютеновую диету, которая не так проста в соблюдении. Интерес представляет изучение возможности применения при целиакии полифенолов, которые способны осаждать глиадины и ингибировать поляризацию макрофагов в сторону провоспалительного фенотипа, одновременно стимулируя увеличение популяции макрофагов противовоспалительного фенотипа, ассоциированного с уменьшением тканевого повреждения.

Заключение. Нарушение функции/дифференцировки макрофагов приводит либо к неадекватной, чрезмерной активации иммунитета, либо к неспособности индуцировать эффективные защитные иммунные реакции против патогенов, в результате чего возможно развитие заболеваний желудочно-кишечного тракта. Изучение участия макрофагов на разных этапах прогрессирования целиакии является важным для разработки новых методов лечения данного заболевания.

Ключевые слова: целиакия, макрофаги, комплекс гистосовместимости, аутоиммунное заболевание

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Хавкин А.И., Лошкова Е.В., Кондратьева Е.И., Шаповалова Н.С., Гришкевич И.Р., Дорошенко И.В., Янкина Г.Н. Роль макрофагов в патогенезе целиакии. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024;34(4):86–93. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-4-86-93>

The Role of Macrophages in the Pathogenesis of Celiac Disease

Anatoly I. Khavkin^{1,4*}, Elena V. Loshkova^{1,2}, Elena I. Kondratieva^{1,2}, Natalia S. Shapovalova¹, Ivan R. Grishkevich³,
Ivan V. Doroshenko³, Galina N. Yankina³

¹ Research Clinical Institute of Childhood of the Ministry of Healthcare of the Moscow Region, Moscow, Russian Federation

² Research Center for Medical Genetics, Moscow, Russian Federation

³ Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

⁴ Belgorod State National Research University, Belgorod, Russian Federation

Aim: to present data on the involvement of macrophages in the pathogenesis of celiac disease and the development of possible treatment methods for this disease aimed at changing the function of macrophages.

Key points. Celiac disease is an autoimmune disease with a characteristic serological (antibodies to tissue transglutaminase, endomysium, deamidated gliadin peptides) and histological profile (inflammatory infiltration of the villous epithelium by lymphocytes and their atrophy, crypt hyperplasia) caused by gluten consumption in genetically predisposed individuals. Macrophages, as key cells that provide a link between innate and adaptive immunity, are of significant importance in the pathogenesis of celiac disease. Gliadin peptides stimulate the activation of macrophages according to the proinflammatory phenotype with the production of cytokines, which causes the immune response

of T-helpers 1 and T-helpers 17. The result of these processes is the development of an inflammatory reaction and damage to the intestinal mucosa due to the production of matrix metalloproteinases and reactive oxygen species by macrophages. Therapeutic tactics for celiac disease today include a gluten-free diet, which is not so easy to follow. Of interest is the study of the possibility of using polyphenols in celiac disease, which are capable of precipitating gliadins and inhibiting the polarization of macrophages towards a proinflammatory phenotype, while simultaneously stimulating an increase in the population of macrophages of an anti-inflammatory phenotype associated with a decrease in tissue damage.

Conclusion. Impaired macrophage function/differentiation results in either inadequate, excessive immune activation or failure to mount effective protective immune responses against pathogens, which may result in the development of gastrointestinal diseases. Studying the involvement of macrophages at different stages of celiac disease progression is important for the development of new treatments for this disease.

Keywords: celiac disease, monocytes, macrophages, intestine, histocompatibility complex, autoimmune disease

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Khavkin A.I., Loshkova E.V., Kondratieva E.I., Shapovalova N.S., Grishkevich I.R., Doroshenko I.V., Yankina G.N. The Role of Macrophages in the Pathogenesis of Celiac Disease. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2024;34(4):86–93. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-4-86-93>

Введение

Целиакия — это аутоиммунное заболевание, характеризующееся специфическим серологическим (носительство антител к тканевой трансглутаминазе, эндомизию, деамидированным пептидам глиадина) и гистологическим профилем (воспалительная инфильтрация эпителия ворсинок лимфоцитами и их атрофия, гиперплазия крипт), вызванным употреблением глютена у генетически предрасположенных лиц [1]. Термин «глютен» обозначает спирторастворимые белки, присутствующие в различных злаках, включая пшеницу, рожь, ячмень, полбу и камут [1]. При этом генетический фон — наличие классического HLA-гаплотипа, увеличивающего риск реализации целиакии (HLA-DQ2/DQ8 [1]), и не связанные с HLA-системой гены — является необходимой детерминантой развития заболевания, которое происходит при участии экзогенных факторов: кишечных инфекций (в том числе вирусных), нарушения кишечной микробиоты, употребления глютена и т. д. [2]. Непереносимость глютена является одним из основных предрасполагающих факторов данного врожденного заболевания.

Распространенность целиакии, по оценкам разных авторов, составляет приблизительно 1–2 % в разных частях мира: в Финляндии — до 1,8 %, в Алжире — 1,43 %, в Турции — 1,2 %, в Великобритании, Швеции, Австралии — 1 %, в Ирландии — 0,8 %, в США — 0,75 %, в Аргентине — 0,6 %, а Бразилии — 0,4 %, в Германии — 0,2 %. В России распространенность целиакии оценивается как 0,2–1 %. Самая низкая заболеваемость отмечается в тех регионах мира, где превалирует низкая частота потребления глютена (например, Уганда, Гаити, Судан, Руанда, Зимбабве и др.) [3, 4].

Пациенты, страдающие сахарным диабетом 1-го типа, другими аутоиммунными и некоторыми орфанными заболеваниями (муковисцидоз), хромосомными аномалиями, а также их ближайшие

родственники имеют более высокий риск развития целиакии [5–8].

Немаловажным предиктором неблагоприятного течения и формирования осложнений при целиакии является уровень провоспалительных цитокинов — интерлейкина 1 (IL-1), интерлейкина 6 (IL-6), интерлейкина 12 (IL-12), фактора некроза опухоли альфа (TNF-α) [9, 10].

Функции макрофагов в желудочно-кишечном тракте

Желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) является периферическим органом иммунной системы, включающей мезентериальные лимфатические узлы и лимфоидную ткань, ассоциированную с кишечником (например, пейеровы бляшки и лимфоидные фолликулы), а также клеточные элементы — лимфоциты, макрофаги, плазматические клетки. Учитывая постоянное воздействие пищевых и микробных антигенов, концентрация таких иммунных клеток, как макрофаги, в ЖКТ особенно велика [11, 12]. Функциональное разнообразие резидентных кишечных макрофагов выходит за рамки классического иммунитета. В настоящее время идентифицированы их популяции в различных «нишах» ЖКТ, которые выполняют гомеостатические и регенеративные функции [12].

Кишечные макрофаги играют важную роль в поддержании тканевого гомеостаза. Макрофаги, ассоциированные с лимфоидной тканью, накапливаются в пейеровых бляшках, изолированных лимфоидных фолликулах и криптах кишечника. Распознавание микроорганизмов лимфоидной тканью сопровождается высвобождением интерлейкина (IL) 1β и активирует врожденные лимфоидные клетки, тропные к лимфоидной ткани 3-й группы (innate lymphoid cells 3, ILC3). Клетки группы ILC3, локализующиеся у взрослых преимущественно в собственной пластинке слизистой оболочки кишечника, участвуют во врожденном

ответе на бактериальную и грибковую инвазию и в регуляции работы Т-хелперов 17 [13, 14]. IL-3 высвобождают колониестимулирующий фактор 2-го типа (colony stimulating factor 2, CSF-2) и IL-22 для взаимодействия с рецепторами, расположенными на миелоидных клетках (с рецептором к CSF-2, CSF2R) или на эпителиальных клетках (с рецептором к IL-22, IL-22R) [15, 16]. IL-22 играет важную роль в усилении противомикробной активности [17]. Комплекс CSF-2/CSF2R воздействует на дендритные клетки и макрофаги, ассоциированные с лимфоидной тканью, индуцируя выработку IL-10, способствуя превращению наивных Т-клеток в регуляторные Т-клетки [18]. Также было показано, что макрофаги высвобождают привлекающий В-клетки хемокин CXCL13 и удаляют из организма апоптотические В-клетки, возникающие в результате неудачной соматической мутации, тем самым регулируя местный иммунный ответ [19].

Макрофаги стромы вблизи кишечных крипт индуцируют обновление стволовых клеток, запуская сигнальный путь Wnt, регулирующий пролиферацию и дифференцировку кишечных эпителиальных стволовых клеток [20]. Эпителий-ассоциированные макрофаги приобретают альтернативный фенотип активации при стимуляции IL-4 и IL-13, повышая регуляцию триггерного рецептора, экспрессируемого на миелоидных клетках 2-го типа (TREM-2), и способствуя репарации эпителия и пролиферации бокаловидных клеток [21]. Микроскладчатые клетки (М-клетки) фолликуло-ассоциированного эпителия, который покрывает люминальные поверхности пейеровых бляшек, называют иммунонаблюдательными постами кишечного эпителия. Предполагается, что макрофаги индуцируют созревание М-клеток [22]. Фактор роста гепатоцитов (hepatocyte growth factor, HGF) — это еще один белок, который опосредует восстановление эпителия; возможно, в процессе регенерации при его воздействии происходит дифференцировка макрофагов эпителиального слоя с вероятным изменением их расположения вокруг крипт и ворсинок [23].

На популяцию макрофагов, ассоциированных с нервным сплетением мышечного слоя кишечника, существенное влияние оказывает кишечная микробиота. Макрофаги регулируют перистальтику посредством выработки костного морфогенетического белка 2-го типа, вызывающего активацию кишечных нейронов [24, 25]. Кишечные нейроны выделяют нейротрансмиттеры (ацетилхолин, норадреналин, серотонин, дофамин и др.), индуцирующие сокращение гладкомышечных клеток. Прямая активация сокращения гладких миоцитов опосредуется популяцией макрофагов, ассоциированных с нервной системой, способствуя высвобождению липидного медиатора простагландина E₂ (PGE-2) [26]. Кроме того, макрофаги, ассоциированные с энтеральной нервной системой, выделяют полиамины в ответ на сигналы от микробиома, катехоламины

и другие сигналы стресса, способствующие защите нейронов. В свою очередь, кишечные нейроны для поддержания локальной популяции макрофагов секретируют колониестимулирующий фактор 1-го типа (CSF-1) [27, 28].

Связанные с сосудистой сетью макрофаги «охватывают» кровеносные сосуды, способствуя ангиогенезу, транспорту липидов, удалению погибших клеток, целостности и регенерации сосудов за счет выработки VEGF-C (фактора роста эндотелия сосудов) [12, 29].

Макрофаги и регуляция моторики

Макрофаги оказывают влияние на моторику ЖКТ как прямым, так и косвенным образом, взаимодействуя с гладкомышечными клетками, а также посредством перекрестных взаимодействий с кишечными нейронами. Расстройство этой функции способствует нарушениям моторики при диарее и запоре [30]. Известно, что активность круговой и продольной мускулатуры и перистальтику кишечника регулируют холинергические и нехолинергические нейроны, а также нейромодулятор оксид азота (NO) [31, 32]. Мышечные макрофаги экспрессируют индуцируемую NO-синтазу; в условиях воспаления NO подавляет активность гладкой мускулатуры ЖКТ посредством активации гуанилатциклазы [33].

Макрофаги ЖКТ напрямую взаимодействуют с клетками гладкой мускулатуры кишечника посредством катионных каналов с транзитным рецепторным потенциалом 4-го типа (transient receptor potential cation channel subfamily V member 4, TRPV4; синоним — ваниллоидные рецепторы 4-го типа). Активация этого механически чувствительного канала приводит к высвобождению PGE-2, который запускает сокращение мышц посредством передачи сигналов от рецептора PGE-2 [26]. Однако имеется и противоположный эффект активации TRPV4 на перистальтику кишечника: при этом происходит повышенная продукция NO с участием NO-синтазы-1 после активации каналов TRPV4, экспрессируемых на кишечных нейронах [34]. С учетом того, что NO является основным ингибирующим нейротрансмиттером в ЖКТ, предполагается, что активация этого пути снижает сократительную способность кишечника. Таким образом, нарушение регуляции сигнального пути TRPV4 в кишечных макрофагах во время воспаления может оказывать существенное влияние на перистальтику кишечника [26].

Роль макрофагов в патогенезе поражения кишечника

При воздействии внешних раздражителей макрофаги могут дифференцироваться («поляризоваться») в направлении фенотипа с провоспалительной (M1) или противовоспалительной (M2) активностью [35]. Известно, что продукты жизнедеятельности микроорганизмов, такие

как липополисахарид, а также цитокины, вырабатываемые Т-хелперами 1-го типа, фактором некроза опухоли и IL-6, поляризуют макрофаги в сторону M1-фенотипа, тем самым поддерживая запуск воспалительного каскада, повышение бактерицидных свойств макрофагов, образование активных форм кислорода и азота; в этих условиях повышается экспрессия молекул главного комплекса гистосовместимости (HLA II класса), костимулирующих молекул (CD80/86) и представление антигена. Все эти процессы способствуют уничтожению и утилизации патогенных микроорганизмов [29–31, 35].

Напротив, цитокины, продуцируемые Т-хелперами 2-го типа (IL-4 и IL-13), вызывают поляризацию макрофагов в M2-фенотип; в этом случае макрофаги начинают вырабатывать противовоспалительные цитокины (IL-10, TGF β), обладающие протективным эффектом за счет нейтрализации провоспалительных молекул, а также усиления регенераторной активности (ангиогенез, ремоделирование тканей, иммунорегуляция и т. д.), тем самым способствуя восстановлению тканей кишечника [36].

Резидентные макрофаги наряду с дендритными и нативными лимфоидными клетками регулируют гомеостаз и целостность кишечного барьера [37]. Нарушение количества и функций макрофагов ведет к хроническому воспалению, сопровождающему различные заболевания ЖКТ: некротический энтероколит у недоношенных новорожденных, инфекционные поражения гастроинтестинального тракта, аутовоспалительные заболевания ЖКТ, заболевания с иммунопатологической основой (болезнь Крона, целиакия) и др. [38].

Роль макрофагов в патогенезе целиакии: провоспалительный каскад

Глютен, обладающий высокой устойчивостью к пищеварительным протеазам (пепсину, трипсину, эластазе), частично расщепляется на глиадиновые фрагменты (пептиды с 19 и 33 аминокислотными остатками), которые способны проникать через эпителиальный барьер слизистой оболочки кишечника, достигая собственной пластинки слизистой оболочки ЖКТ [39]. Фермент тканевая транслугтаминаза 2 дезаминирует глиадиновые пептиды и повышает их сродство к молекулам HLA-DQ2/DQ8, экспрессированным на антигенпредставляющих клетках — макрофагах и дендритных клетках [39]. Это приводит к поляризации макрофагов в провоспалительный фенотип M1 с секрецией провоспалительных цитокинов и поддержанием активации адаптивного иммунного ответа с преобладанием активности Т-хелперов 1-го и 17-го типов, а также привлечением других иммунных клеток (В-клеток, НК-клеток и нейтрофилов) в слизистую оболочку тонкой кишки [40, 41]. Макрофаги фенотипа M1 могут непосредственно повреждать ткани за счет продукции матриксных металлопротеиназ и активных форм кислорода [9, 42].

Инициация провоспалительного каскада происходит за счет взаимодействия макрофагов с пептидами глиадина с MyD88-зависимой (MyD88 — миелоидный фактор дифференцировки 88-го типа) активацией NF- κ B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells — транскрипционный фактор NF- κ B) в энтероцитах и транскрипцией провоспалительных цитокинов [43]. Провоспалительный каскад завершается усиленным взаимодействием Т-клеток с антигенпредставляющими клетками, а также глиадинзависимой активацией IL-15, приводящей к привлечению лимфоцитов, которые обладают цитотоксической активностью в отношении эпителиальных клеток [44].

Напротив, макрофаги фенотипа M2 оказывают в участке воспаления противовоспалительное, иммуносупрессивное и прорегенераторное действие благодаря секреции цитокинов IL-10 и TGF β [45].

Потенциальные терапевтические стратегии при целиакии и ответ на безглютеновую диету

До настоящего времени пожизненное соблюдение безглютеновой диеты является единственным методом лечения пациентов с целиакией. Однако на практике эту диету сложно соблюдать в течение длительного времени из-за проблемы потребления «скрытого глютена», а также низкого комплаенса в определенные возрастные периоды (например, подростковый возраст). Поэтому поиск альтернативных терапевтических стратегий для пациентов с целиакией активно продолжается и становится предметом многих исследований [46].

Перспективной стратегией в лечении целиакии является применение полифенолов (феруловая, синяпиновая и р-кумаровая кислоты). Значительный интерес представляет свойство полифенолов осаждать глиадины [47]. Полифенолы взаимодействуют с другими макромолекулами, в частности с белками, причем преимущественно с обогащенными пролином (к таковым относятся фрагменты глютена — глиадины) [48, 49]. Образование глиадин-полифенольных комплексов ведет к секвестрации белка и предотвращает его взаимодействие со слизистой оболочкой кишечника и развитие воспаления, что может быть полезным для защиты от заболеваний, связанных с действием глютена [50].

Поддержание целостности кишечного барьера имеет решающее значение и позволяет избежать прогрессирования структурных и функциональных изменений. Микроворсинки эпителиальных клеток на апикальной стороне соединены белками плотных контактов. Эпителий постоянно обновляется и покрыт слизью, содержащей компоненты иммунной и противомикробной защиты [51]. Эксперименты *in vitro* показали, что полифенолы способны ингибировать перестройку белков плотных контактов, предотвращая повышенную проницаемость эпителия, вызванную воздействием глиадина и провоспалительных цитокинов [51].

На модели эпителиальных клеток кишечника человека (Caco-2) показано, что полифенолы могут связывать и изолировать глютен, снижая его биодоступность. При этом снижалась апикально-базальная транслокация пептидов глютена [49, 52]. In vivo показано, что полифенолы могут подавлять воспалительную реакцию со стороны макрофагальных, миелоидных и плазмцитотидных дендритных клеток и поляризацию макрофагов в сторону провоспалительного фенотипа M1, одновременно стимулируя увеличение популяции макрофагов фенотипа M2, что ассоциировано с уменьшением тканевого повреждения [53, 54].

Полифенолы, а также их метаболиты могут влиять на транскрипцию генов ферментов, участвующих в окислительном метаболизме (например, ксантиноксидазы, NADPH-оксидазы), в метаболизме арахидоновой кислоты (например, фосфолипазы A2, циклооксигеназы), и тем самым ингибируют окислительный стресс и воспаление в кишечнике [55, 59]. Полифенолы подавляют транскрипцию генов провоспалительных цитокинов путем ингибирования каскада редокс-чувствительного NF-κB [56].

Полифенолы также могут влиять на микробиоту кишечника, стимулируя рост и активность потенциально полезных видов бактерий, таких как *Akkermansia muciniphila*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Faecalibacterium prausnitzii*,

Bifidobacterii и *Lactobacilli*, снижая проницаемость кишечного барьера [57, 58].

Была показана различная экспрессия макрофагами аллелей предрасположенности к целиакии DQA1*05:01 и DQB1*02:01 у пациентов с целиакией и у лиц без целиакии. Под действием глина, независимо от диагноза и HLA-генотипов, происходит поляризация в провоспалительный фенотип макрофагов, секретирующих IL-6, IL-1β и TNF-α [59].

Заключение

Таким образом, изучение субпопуляций макрофагов и их вклада в патогенез заболеваний желудочно-кишечного тракта и целиакии служит перспективным направлением исследования. Важная роль макрофагов в развитии целиакии не вызывает сомнений, хотя и зависит от вариантов патоморфологических изменений и степени генетической предрасположенности. Несмотря на достаточно подробное изучение каскадов воспалительных реакций в кишечнике, еще не разработано четкой стратегии создания новых лекарственных препаратов на этой основе. Дальнейшие исследования позволят установить особенности иммунного ответа и механизмы его регуляции при целиакии, что станет основой для инициации прикладных клинических исследований.

Литература / References

1. Fasano A., Catassi C. Clinical practice. Celiac disease. *N Engl J Med.* 2012;367(25):2419–26. DOI: 10.1056/NEJMcpr1113994
2. Caio G., Volta U., Sapone A., Leffler D.A., De Giorgio R., Catassi C., et al. Celiac disease: A comprehensive current review. *BMC Med.* 2019;17(1):142. DOI: 10.1186/s12916-019-1380-z
3. Ivarsson A., Persson L.A., Juto P., Peltonen M., Suhr O., Hernell O. High prevalence of undiagnosed coeliac disease in adults: A Swedish population-based study. *J Intern Med.* 1999;245(1):63–8. DOI: 10.1046/j.1365-2796.1999.00403.x
4. Mustalahti K., Catassi C., Reunanen A., Fabiani E., Heier M., McMillan S., et al.; Coeliac EU Cluster, Project Epidemiology. The prevalence of celiac disease in Europe: Results of a centralized, international mass screening project. *Ann Med.* 2010;42(8):587–95. DOI: 10.3109/07853890.2010.505931
5. Gnodi E., Meneveri R., Barisani D. Celiac disease: From genetics to epigenetics. *World J Gastroenterol.* 2022;28(4):449–63. DOI: 10.3748/wjg.v28.i4.449
6. Лошкова Е.В., Кондратьева Е.И., Жекайте Е.К., Климов Л.Я., Ильенкова Н.А., Мельяновская Ю.Л. и др. Ассоциации гена VDR с клиническими проявлениями и осложнениями муковисцидоза. *Пульмонология.* 2023;33(4):443–53. [Loshkova E.V., Kondratyeva E.I., Zhekaite E.K., Klimov L.Ya., Ilyenkova N.A., Melyanovskaya Yu.L., et al. Associations of the VDR gene with clinical manifestations and complications of cystic fibrosis. *PULMONOLOGIYA.* 2023;33(4):443–53. (In Russ.)]. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-4-443-453
7. Янкина Г.Н., Кондратьева Е.И., Лошкова Е.В., Дорошенко И.В., Ребриенко М.В., Рафикова Ю.С. и др. Муковисцидоз: коморбидность с другими тяжелыми заболеваниями. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2023;3:98–111. [Yankina G.N., Kondratyeva E.I., Loshkova E.V., Doroshenko I.V., Rebrienko M.V., Rafikova Yu.S., et al. Cystic fibrosis: Comorbidity with other serious diseases. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2023;3:98–111. (In Russ.)]. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-211-3-98-111
8. Шаповалова Н.С., Новикова В.П., Яблокова Е.А., Лошкова Е.В., Ерохина М.И., Чибрина Е.В. и др. Не связанная с целиакией чувствительность к глютену: подходы к дифференциальной диагностике и потенциальные биомаркеры. *Вопросы детской диетологии.* 2023;21(2):32–44. [Shapovalova N.S., Novikova V.P., Yablokova E.A., Loshkova E.V., Erokhina M.I., Chibrina E.V., et al. Non-celiac gluten sensitivity: Approaches to differential diagnosis and potential biomarkers. *Voprosy detskoi Dietologii.* 2023;21(2):32–44. (In Russ.)]. DOI: 10.20953/1727-5784-2023-2-32-44
9. Leonard M.M., Bai Y., Serena G., Nickerson K.P., Camhi S., Sturgeon C., et al. RNA sequencing of intestinal mucosa reveals novel pathways functionally linked to celiac disease pathogenesis. *PLoS One.* 2019;14(4):e0215132. DOI: 10.1371/journal.pone.0215132
10. Лошкова Е.В., Пономаренко Ю.Б., Кондратьева Е.И., Лебедев В.В., Клещенко Е.И. Генетическая регуляция цитокинового воспаления при онкогематологических заболеваниях. *Пермский медицинский журнал.* 2022;39(1):47–65. [Loshkova E.V., Ponomarenko Y.B., Kondratyeva E.I., Lebedev V.V., Kleschenko E.I. Genetic regulation of cytokine inflammation in oncohematological diseases. *Perm Medical Journal.* 2022;39(1):47–65. (In Russ.)]. DOI: 10.17816/pmj39147-65
11. Lavin Y., Winter D., Blecher-Gonen R., David E., Keren-Shaul H., Merad M., et al. Tissue-resident macrophage enhancer landscapes are shaped by the local microenvironment. *Cell.* 2014;159(6):1312–26. DOI: 10.1016/j.cell.2014.11.018

12. Chiaranunt P., Tai S.L., Ngai L., Mortha A. Beyond immunity: Underappreciated functions of intestinal macrophages. *Front Immunol.* 2021;12:749708. DOI: 10.3389/fimmu.2021.749708
13. Franchi L., Muñoz-Planillo R., Núñez G. Sensing and reacting to microbes through the inflammasomes. *Nat Immunol.* 2012;13(4):325–32. DOI: 10.1038/ni.2231
14. Shaw M.H., Kamada N., Kim Y.G., Núñez G. Microbiota-induced IL-1 β , but not IL-6, is critical for the development of steady-state TH17 cells in the intestine. *J Exp Med.* 2012;209(2):251–8. DOI: 10.1084/jem.20111703
15. Bain C.C., Schridde A. Origin, differentiation, and function of intestinal macrophages. *Front Immunol.* 2018;9:2733. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02733
16. Mortha A., Chudnovskiy A., Hashimoto D., Bogunovic M., Spencer S.P., Belkaid Y., et al. Microbiota-dependent crosstalk between macrophages and ILC3 promotes intestinal homeostasis. *Science.* 2014;343(6178):1249288. DOI: 10.1126/science.1249288
17. Bernshtein B., Curato C., Ioannou M., Thaïss C.A., Gross-Vered M., Kolesnikov M., et al. IL-23-producing IL-10Ra-deficient gut macrophages elicit an IL-22-driven proinflammatory epithelial cell response. *Sci Immunol.* 2019;4(36):eaau6571. DOI: 10.1126/sciimmunol.aau6571
18. Rubtsov Y.P., Rasmussen J.P., Chi E.Y., Fontenot J., Castelli L., Ye X., et al. Regulatory T cell-derived interleukin-10 limits inflammation at environmental interfaces. *Immunity.* 2008;28(4):546–58. DOI: 10.1016/j.immuni.2008.02.017
19. Kim Y.I., Song J.H., Ko H.J., Kweon M.N., Kang C.Y., Reinecker H.C., et al. CX3CR1⁺ macrophages and CD8⁺ T cells control intestinal IgA production. *J Immunol.* 2018;201(4):1287–94. DOI: 10.4049/jimmunol.1701459
20. Saha S., Aranda E., Hayakawa Y., Bhanja P., Atay S., Brodin N.P., et al. Macrophage-derived extracellular vesicle-packaged WNTs rescue intestinal stem cells and enhance survival after radiation injury. *Nat Commun.* 2016;7:13096. DOI: 10.1038/ncomms13096
21. Seno H., Miyoshi H., Brown S.L., Geske M.J., Colonna M., Stappenbeck T.S. Efficient colonic mucosal wound repair requires Trem2 signaling. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2009;106(1):256–61. DOI: 10.1073/pnas.0803343106
22. Mabbott N.A., Donaldson D.S., Ohno H., Williams I.R., Mahajan A. Microfold (M) cells: Important immunosurveillance posts in the intestinal epithelium. *Mucosal Immunol.* 2013;6(4):666–77. DOI: 10.1038/mi.2013.30
23. D'Angelo F., Bernasconi E., Schäfer M., Moyat M., Michetti P., Maillard M.H., et al. Macrophages promote epithelial repair through hepatocyte growth factor secretion. *Clin Exp Immunol.* 2013;174(1):60–72. DOI: 10.1111/cei.12157
24. Geng Z.H., Zhu Y., Li Q.L., Zhao C., Zhou P.H. Enteric nervous system: The Bridge Between The Gut Microbiota And Neurological Disorders. *Front Aging Neurosci.* 2022;14:810483. DOI: 10.3389/fnagi.2022.810483
25. De Schepper S., Verheijden S., Aguilera-Lizarraaga J., Viola M.F., Boesmans W., Stakenborg N., et al. Self-maintaining gut macrophages are essential for intestinal homeostasis. *Cell.* 2019;176(3):676. DOI: 10.1016/j.cell.2019.01.010
26. Luo J., Qian A., Oetjen L.K., Yu W., Yang P., Feng J., et al. TRPV4 channel signaling in macrophages promotes gastrointestinal motility via direct effects on smooth muscle cells. *Immunity.* 2018;49(1):107–19.e4. DOI: 10.1016/j.immuni.2018.04.021
27. Avetisyan M., Rood J.E., Huerta Lopez S., Sengupta R., Wright-Jin E., Dougherty J.D., et al. Muscularis macrophage development in the absence of an enteric nervous system. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2018;115(18):4696–701. DOI: 10.1073/pnas.1802490115
28. Sehgal A., Donaldson D.S., Pridans C., Sauter K.A., Hume D.A., Mabbott N.A. The role of CSF1R-dependent macrophages in control of the intestinal stem-cell niche. *Nat Commun.* 2018;9(1):1272. DOI: 10.1038/s41467-018-03638-6
29. Tacke R., Hilgendorf I., Garner H., Waterborg C., Park K., Nowyhed H., et al. The transcription factor NR4A1 is essential for the development of a novel macrophage subset in the thymus. *Sci Rep.* 2015;5:10055. DOI: 10.1038/srep10055
30. Spear E.T., Mawe G.M. Enteric neuroplasticity and dysmotility in inflammatory disease: Key players and possible therapeutic targets. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2019;317(6):G853–61. DOI: 10.1152/ajpgi.00206.2019
31. De Schepper S., Stakenborg N., Matteoli G., Verheijden S., Boeckxstaens G.E. Muscularis macrophages: Key players in intestinal homeostasis and disease. *Cell Immunol.* 2018;330:142–50. DOI: 10.1016/j.cellimm.2017.12.009
32. Cipriani G., Terhaar M.L., Eisenman S.T., Ji S., Linden D.R., Wright A.M., et al. Muscularis propria macrophages alter the proportion of nitrergic but not cholinergic gastric myenteric neurons. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* 2019;7(3):689–91.e4. DOI: 10.1016/j.jcmgh.2019.01.005
33. Francis S.H., Busch J.L., Corbin J.D., Sibley D. cGMP-dependent protein kinases and cGMP phosphodiesterases in nitric oxide and cGMP action. *Pharmacol Rev.* 2010;62(3):525–63. DOI: 10.1124/pr.110.002907
34. Kulkarni S., Micci M.A., Leser J., Shin C., Tang S.C., Fu Y.Y., et al. Adult enteric nervous system in health is maintained by a dynamic balance between neuronal apoptosis and neurogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2017;114(18):E3709–18. DOI: 10.1073/pnas.1619406114
35. Xue J., Schmidt S.V., Sander J., Draffehn A., Krebs W., Quester I., et al. Transcriptome-based network analysis reveals a spectrum model of human macrophage activation. *Immunity.* 2014;40(2):274–88. DOI: 10.1016/j.immuni.2014.01.006
36. Saqib U., Sarkar S., Suk K., Mohammad O., Baig M.S., Savai R. Phytochemicals as modulators of M1-M2 macrophages in inflammation. *Oncotarget.* 2018;9(25):17937–50. DOI: 10.18632/oncotarget.24788
37. Bull D.M., Bookman M.A. Isolation and functional characterization of human intestinal mucosal lymphoid cells. *J Clin Invest.* 1977;59(5):966–74. DOI: 10.1172/JCI108719
38. Yip J.L.K., Balasuriya G.K., Spencer S.J., Hill-Yardin E.L. The role of intestinal macrophages in gastrointestinal homeostasis: Heterogeneity and implications in disease. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* 2021;12(5):1701–18. DOI: 10.1016/j.jcmgh.2021.08.021
39. Williams M., Ginhoux F., Jakubczak C., Naik S.H., Onai N., Schraml B.U., et al. Dendritic cells, monocytes and macrophages: A unified nomenclature based on ontogeny. *Nat Rev Immunol.* 2014;14(8):571–8. DOI: 10.1038/nri3712
40. Abadie V., Jabri B. IL-15: A central regulator of celiac disease immunopathology. *Immunol Rev.* 2014;260(1):221–34. DOI: 10.1111/imr.12191
41. Lammers K.M., Khandelwal S., Chaudhry F., Kryszak D., Puppa E.L., Casolaro V., et al. Identification of a novel immunomodulatory gliadin peptide that causes interleukin-8 release in a chemokine receptor CXCR3-dependent manner only in patients with celiac disease. *Immunology.* 2011;132(3):432–40. DOI: 10.1111/j.1365-2567.2010.03378.x
42. Hine A.M., Loke P. Intestinal macrophages in resolving inflammation. *J Immunol.* 2019;203(3):593–9. DOI: 10.4049/jimmunol.1900345
43. Molaaghaee-Rouzbahani S., Asri N., Jahani-Sherafat S., Amani D., Masotti A., Baghaei K., et al. The modulation of macrophage subsets in celiac disease pathogenesis. *Immun Inflamm Dis.* 2022;10(12):e741. DOI: 10.1002/iid3.741
44. Ma W.T., Gao F., Gu K., Chen D.K. The role of monocytes and macrophages in autoimmune diseases: A comprehensive review. *Front Immunol.* 2019;10:1140. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01140
45. Tye-Din J.A., Galipeau H.J., Agardh D. Celiac disease: A review of current concepts in pathogenesis, pre-

- vention, and novel therapies. *Front Pediatr.* 2018;6:350. DOI: 10.3389/fped.2018.00350
46. Zhang C., Yang M., Ericsson A.C. Function of macrophages in disease: Current understanding on molecular mechanisms. *Front Immunol.* 2021;12:620510. DOI: 10.3389/fimmu.2021.620510
 47. Jakobek L. Interactions of polyphenols with carbohydrates, lipids and proteins. *Food Chem.* 2015;175:556–67. DOI: 10.1016/j.foodchem.2014.12.013
 48. Ribeiro M., Sousa T., Poeta P., Bagulho A.S., Igrejas G. Review of structural features and binding capacity of polyphenols to gluten proteins and peptides in vitro: Relevance to celiac disease. *Antioxidants (Basel).* 2020;9(6):463. DOI: 10.3390/antiox9060463
 49. Girard A.L., Awika J.M. Effects of edible plant polyphenols on gluten protein functionality and potential applications of polyphenol-gluten interactions. *Compr Rev Food Sci Food Saf.* 2020;19(4):2164–99. DOI: 10.1111/1541-4337.12572
 50. Gopalakrishnan S., Tripathi A., Tamiz A.P., Alkan S.S., Pandey N.B. Larazotide acetate promotes tight junction assembly in epithelial cells. *Peptides.* 2012;35(1):95–101. DOI: 10.1016/j.peptides.2012.02.016
 51. Capozzi A., Vincentini O., Gizzi P., Porzia A., Longo A., Felli C., et al. Modulatory effect of gliadin peptide 10-mer on epithelial intestinal CACO-2 cell inflammatory response. *PLoS One.* 2013;8(6):e66561. DOI: 10.1371/journal.pone.0066561
 52. Chojnacka K., Lewandowska U. The influence of polyphenol-rich extracts on the production of pro-inflammatory mediators in macrophages. *J Physiol Pharmacol.* 2021;72(2). DOI: 10.26402/jpp.2021.2.02
 53. Shabani M., Sadeghi A., Hosseini H., Teimouri M., Babaei Khorzoughi R., Pasalar P., et al. Resveratrol alleviates obesity-induced skeletal muscle inflammation via decreasing M1 macrophage polarization and increasing the regulatory T cell population. *Sci Rep.* 2020;10(1):3791. DOI: 10.1038/s41598-020-60185-1
 54. Hussain T., Tan B., Yin Y., Blachier F., Tossou M.C., Rahu N. Oxidative stress and inflammation: What polyphenols can do for us? *Oxid Med Cell Longev.* 2016;2016:7432797. DOI: 10.1155/2016/7432797
 55. Kim H.S., Quon M.J., Kim J.A. New insights into the mechanisms of polyphenols beyond antioxidant properties; lessons from the green tea polyphenol, epigallocatechin-3-gallate. *Redox Biol.* 2014;2:187–95. DOI: 10.1016/j.redox.2013.12.022
 56. Rodríguez-Daza M.C., Daoust L., Boutkrabt L., Pilon G., Varin T., Dudonné S., et al. Wild blueberry proanthocyanidins shape distinct gut microbiota profile and influence glucose homeostasis and intestinal phenotypes in high-fat high-sucrose fed mice. *Sci Rep.* 2020;10(1):2217. DOI: 10.1038/s41598-020-58863-1
 57. González-Sarrias A., Romo-Vaquero M., García-Villalba R., Cortés-Martín A., Selma M.V., Espín J.C. The endotoxemia marker lipopolysaccharide-binding protein is reduced in overweight-obese subjects consuming pomegranate extract by modulating the gut microbiota: A randomized clinical trial. *Mol Nutr Food Res.* 2018;62(11):e1800160. DOI: 10.1002/mnfr.201800160
 58. Van Buiten C.B., Yennawar N.H., Pacheco C.N., Hatzakis E., Elias R.J. Physicochemical interactions with (-)-epigallocatechin-3-gallate drive structural modification of celiac-associated peptide α 2-gliadin (57-89) at physiological conditions. *Food Funct.* 2019;10(5):2997–3007. DOI: 10.1039/c9fo00553f
 59. Farina F., Pisapia L., Laezza M., Serena G., Rispo A., Ricciolino S., et al. Effect of gliadin stimulation on HLA-DQ2.5 gene expression in macrophages from adult celiac disease patients. *Biomedicines.* 2021;10(1):63. DOI: 10.3390/biomedicines10010063

Сведения об авторах

Хавкин Анатолий Ильич* — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии и диетологии им. А.В. Мазурина, ГБУЗ Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»; профессор кафедры педиатрии с курсом детских хирургических болезней Медицинского института, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет».
Контактная информация: khavkin@nikid.ru;
115093, г. Москва, ул. Большая Серпуховская, 62.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7308-7280>

Лошкова Елена Владимировна — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник научно-организационного отдела, заместитель главного врача по клинико-экспертной работе, ГБУЗ Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»; ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза Института высшего и дополнительного профессионального образования, ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова».
Контактная информация: loshkova@rambler.ru;
141009, г. Мытищи, ул. Коминтерна, 24А, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3043-8674>

Кондратьева Елена Ивановна — доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора, ГБУЗ Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»;

Information about the authors

Anatoly I. Khavkin* — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Gastroenterology and Dietetics named after A.V. Mazurin, Research Clinical Institute of Childhood of the Ministry of Healthcare of the Moscow Region; Professor of the Department of Pediatrics with a Course in Pediatric Surgical Diseases, Medical Institute, Belgorod State National Research University.
Contact information: khavkin@nikid.ru;
115093, Moscow, Bolshaya Serpukhovskaya str., 62.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7308-7280>

Elena V. Loshkova — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Leading Researcher of the Scientific and Organizational Department, Deputy Chief Physician for Clinical and Expert Work, Research Clinical Institute of Childhood of the Ministry of Healthcare of the Moscow Region; Leading Researcher of the Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis of the Institute of Higher and Continuing Professional Education, Research Center for Medical Genetics.
Contact information: loshkova@rambler.ru;
141009, Mytishchi, Komintern str., 23A, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3043-8674>

Elena I. Kondratieva — Dr. Sci. Med., Professor, Deputy Director, Research Clinical Institute of Childhood of the Ministry of Healthcare of the Moscow Region; Head of the Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, Head

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

руководитель научно-клинического отдела муковисцидоза, заведующая кафедрой генетики болезней дыхательной системы Института высшего и дополнительного профессионального образования, ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова».
Контактная информация: elenafpk@mail.ru;
115522, г. Москва, ул. Москворечье, 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6395-0407>

Шаповалова Наталья Сергеевна — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела педиатрии, ГБУЗ Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области».
Контактная информация: natasunday@mail.ru;
141009, г. Мытищи, ул. Коминтерна, 24А, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0364-6785>

Гришкевич Иван Романович — студент педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: vanya0902w@icloud.com;
634050, г. Томск, Московский тракт, 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8581-7049>

Дорошенко Иван Владимирович — студент педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: vanyadoro2016@gmail.com;
634050, г. Томск, Московский тракт, 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0747-5952>

Янкина Галина Николаевна — доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной педиатрии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: gal.happy@mail.ru;
634050, г. Томск, Московский тракт, 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5792-2012>

of the Department of Genetic and Respiratory Diseases, Institute of Higher and Continuing Professional Education, Research Center for Medical Genetics.
Contact information: elenafpk@mail.ru;
115522, Moscow, Moskvorechye str. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6395-0407>

Natalia S. Shapovalova — Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher of the Department of Pediatrics, Research Clinical Institute of Childhood of the Ministry of Healthcare of the Moscow Region.
Contact information: natasunday@mail.ru;
141009, Mytishchi, Kominterna str., 23A, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0364-6785>

Ivan R. Grishkevich — Student of the Faculty of Pediatrics, Siberian State Medical University.
Contact information: vanya0902w@icloud.com;
634050, Tomsk, Moskovsky Trakt, 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8581-7049>

Ivan V. Doroshenko — Student of the Faculty of Pediatrics, Siberian State Medical University.
Contact information: vanyadoro2016@gmail.com;
634050, Tomsk, Moskovsky Trakt, 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0747-5952>

Galina N. Yankina — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Hospital Pediatrics, Siberian State Medical University.
Contact information: gal.happy@mail.ru;
634050, Tomsk, Moskovsky Trakt, 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5792-2012>

Поступила: 18.02.2024 Принята: 24.04.2024 Опубликовано: 30.08.2024
Submitted: 18.02.2024 Accepted: 24.04.2024 Published: 30.08.2024