

## ПАТОГЕНЕЗА НА ХРОНИЧНИТЕ ВЪЗПАЛИТЕЛНИ ЧРЕВНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

Р. Наков<sup>1</sup> и Цв. Великова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Клиника по гастроентерология, УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ” – София

<sup>2</sup>Лаборатория по клинична имунология, УМБАЛ „Св. Иван Рилски” – София

## PATHOGENESIS OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASE

R. Nakov<sup>1</sup> and Tsv. Velikova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Clinic of Gastroenterology, „Tsaritsa Yoanna – ISUL” University Hospital – Sofia

<sup>2</sup>Laboratory of Clinical Immunology, “Sv. Ivan Rilski” University Hospital – Sofia

<b>Резюме:</b>	Последните постижения на съвременната медицина предоставят по-дълбоко вникване в патогенезата на хроничните възпалителни чревни заболявания (ХВЧЗ). От имунологична гледна точка основната тема в това направление е дисрегулацията на мукозната имунна система и абнормният имунен отговор към състава на нормалната чревна флора, хранителни антигени и други екзогенни фактори. Клетките, отговорни за интестиналната имунологична хомеостаза, използват различни вътреклетъчни и междуклетъчни механизми за насърчаване на имунен толеранс, възпаление или епително възстановяване. Актуално направление в момента е разглеждане на ХВЧЗ като дефекти на лигавичната бариера и антимикробните пептиди, асоциирани с увеличен интестинален пермеабилитет. Геномните проучвания върху ХВЧЗ идентифицираха предразполагащи за болестта локуси на гени. Този обзор цели да представи съвременната мултикомпонентна патогенеза на ХВЧЗ, която е и предпоставка за търсенето на по-добри диагностични и терапевтични подходи при тези заболявания.
<b>Ключови думи:</b>	хронични възпалителни чревни заболявания, патогенеза, мукозна имунна система, Th17, IL-17, Tregs
<b>Адрес за кореспонденция:</b>	<i>Д-р Радислав Наков, Клиника по гастроентерология, УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ”, ул. „Бяло море“ № 8, 1527 София, e-mail: radislav.nakov@medicalnews.bg</i>
<b>Summary:</b>	Recent advances of medicine have provided substantial insight into the pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease (IBD). From immunological point of view, the main issue in this direction is dysregulation of the mucous immune system and inappropriate immune response to the composition of the normal intestinal flora, food antigens and other exogenous factors. The cells responsible for intestinal homeostasis use diverse intracellular and intercellular networks to promote immune tolerance, inflammation or epithelial restitution. Current aspect in the pathogenesis of IBD are the defects in mucous barriers and antimicrobial peptides associated with increased intestinal permeability. Furthermore, genomic studies identified predisposing to IBD loci of genes. This review aims to present better understanding of the up-to-date multicomponent pathogenesis of IBD, which is the basis for the search for better diagnostic and therapeutic approaches to these diseases.
<b>Key words:</b>	Inflammatory Bowel Disease, pathogenesis, mucous immune system, Th17, IL-17, Tregs
<b>Address for correspondence:</b>	<i>Radislav Nakov, M. D., Clinic of Gastroenterology, „Tsaritsa Yoanna – ISUL” University Hospital, 8, Byalo more St., Bg – 1527 Sofia, e-mail: radislav.nakov@medicalnews.bg</i>

### ХРОНИЧНИ ВЪЗПАЛИТЕЛНИ ЧРЕВНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

Хроничните възпалителни чревни заболявания (ХВЧЗ) са социално значими и засягат предимно млади хора. Имат хронично-рецидивиращо протичане и боледуващите страдат

през целия си живот [20]. В групата на ХВЧЗ според класификацията от Монреал (2006 г.) са включени следните болестни единци: болест на Крон, улцерозен колит, недетерминиран колит, неклассифициран колит и новият вероятен кандидат – микроскопски колит [35].

**Болестта на Крон (БК)** е хронична идиопатична грануломатозна трансмурална възпалителна чревна болест на целия гастроинтестинален тракт (ГИТ). При БК има склонност към поява на ерозии, язви, пенетрации, абсцеси и фистули на ГИТ. Болестта се характеризира със сегментно обхващане, огнищни тласъци и интермитентна активност, водеща до фиброза и обтурация, без златен стандарт за диагноза [35].

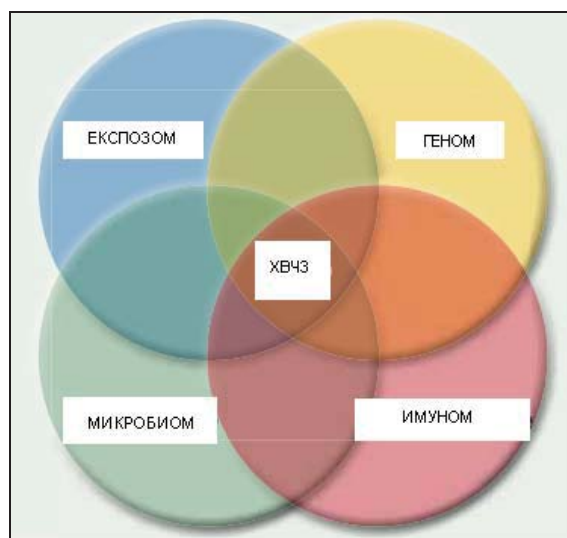
**Улцерозният колит (УК)** е хронично възпалително заболяване, причиняващо възпаление на лигавицата на дебелото черво без грануломи в биопсичния материал. Засяга ректума и в различна степен цялото дебело черво, без прекъсване между засегнатите части, характеризира се с вълнообразен ход от релапси и ремисии [35]. **Недетерминираният колит** според Монреалската класификация е термин, запазен само за случаите с колектомия, при които и патохистологично е невъзможно да се постави окончателна диагноза УК или БК, след пълно и цялостно изследване. При този тип колит има белези както на УК, така и на БК [35]. **Некласифицираният колит** е диагноза, която се поставя при малкото случаи, когато дефинитивно разграничаване между УК, БК или друга причина за колит не може да се направи след анамнеза, статус, ендоскопски оглед, хистология на множество лигавични биопсии и съответните образни изследвания [35].

Новият вероятен кандидат за групата на ХВЧЗ е **микроскопският колит**, който представлява клинично-анатомично понятие, включващо пациенти с водниста диария, нормална ендоскопска находка и характерни хистологични промени. Според микроскопската находка в него се включват: **колагенозният колит**, характеризиращ се със субепителен колагенен слой с дебелина над 10  $\mu\text{m}$ ; **лимфоцитният колит** – увеличен брой интраепителни лимфоцити (над 20/100 000 епителни клетки), и **непълният микроскопски колит**, при който хистологичната картина се различава от нормалната, но не покрива критериите за колагенозен и лимфоцитен колит [44].

Честотата на ХВЧЗ непрекъснато нараства. За УК тя е около 160/100 000 души население, а за БК – 50/100 000 [3, 19]. Заболяванията имат типичен градиент север-юг, т.е. по-голяма е честотата в Северна Европа и Северна Америка, в сравнение с южните части на тези континенти. За България липсват точни данни, но въз основа на досегашни проучвания се наблюдава тенденция за нарастване честотата на БК при относително запазена честота на УК [3].

## ПАТОГЕНЕТИЧНИ АСПЕКТИ НА ХВЧЗ

При генетично предразположени индивиди взаимодействието на екзогенни (състав на нормалната чревна флора, хранителни антигени и др.) и ендогенни фактори (мукозна бариерна функция, вроден и придобит имунитет) може да доведе до дисрегулация на мукозната имунна функция. По този начин могат да се оформят четири основни компонента в патогенезата на ХВЧЗ – експозом, геном, микробиом и имуном (фиг. 1).



Фиг. 1. Основни компоненти в патогенезата на ХВЧЗ: експозом (фактори на околната среда), геном (генетична предиспозиция), микробиом (чревна микрофлора) и имуном (имулната система) (адаптирана по Focchi, 2014)

Коменсалната микробна флора повлиява имунните процеси в червата на ниво секреция на антимикробни пептиди, регулаторни и ефекторни имунни клетки [6]. Така симбиозата с коменсалните микроорганизми подпомага поддържането на интестинална имунологична хомеостаза, докато дисбиозата индуцира променени имунни отговори и предизвиква чревно възпаление [14], а това се асоциира с развитие на някои заболявания като ХВЧЗ [6].

Нормалното черво съдържа голям брой имунни клетки, съставляващи т.нар. **мукозна имунна система**, натоварена с функцията да запазва постоянството на организма спрямо антигени, проникнали през храносмилателната система. Оралният (мукозен) толеранс е отговорен за потискане на имунните отговори към хранителните антигени и коменсалната микробиота в чревния лумен [36]. Част от механизмите, осигуряващи орален толеранс към вътрелуменното съдържимо, са клетъчна енергия, клонална де-

леция, индуциране на различни Т-регулаторни лимфоцити (CD4+ или CD8+ CD25+/-FoxP3+, Th3, Tr1 и др.), секреция на потискащи цитокини (TGF $\beta$ 1, IL-4, IL-10) и др. [25]. Секреторният IgA също има роля в поддържането на мукозния имунитет – той не активира комплемента по класическия път и ограничава имунния отговор на локално ниво [25]. Не всички механизми на тази регулирана имунна супресия са известни. В същото време, освен толеранс, в лигавицата съществува определено ниво на т.нар. „физиологично възпаление“, което възпрепятства прекомерното разрастване на коменсална или патогенна флора.

При ХВЧЗ вероятно някои от механизмите на супресия в лигавицата са променени, което води до неконтролируемо възпаление. Предполага се, че генетична predisпозиция е асоциирана с чувствителност на вродения имунитет към коменсалната чревна флора. Първоначално възниква остро възпаление чрез рецептор-медирано разпознаване на микроорганизмите и/или техните продукти, т.нар. PAMPs – pathogen associated molecular pattern-sensing, от съответните рецептори: Toll-Like рецептори (TLRs), NOD-like рецептори (NLRs), цитозолни ДНК сензори, манозо-свързващия лектин (MBL – mannose-binding lectin) и други, разположени върху епителни клетки, професионалните антиген-представящи клетки, миофибробласти и други клетки в лигавицата [29]. Активирането им води до увеличена продукция на ключови разтворими цитокини, хемокини, растежни фактори [30] като MCP-1, RANTES, IL-8, C3a, C5a, които привличат неутрофилите в тъканите на червото от системния кръвоток посредством взаимодействието между левкоцитния рецептор  $\alpha$ 4 $\beta$ 7 (интегрин) и адресините на съдовия ендотел (например MadCAM1) [37]. Отделят се още IFN $\gamma$ , IL-1a, IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ , IL-6, предизвикващи увеличение на експресията на адхезионни молекули върху ендотелните клетки във вътрешността на кръвоносните съдове, което води до навлизане на допълнително количество неутрофили [30]. Веднъж попаднали в тъканите, неутрофилите започват да осъществяват фагоцитоза и да отделят калпротектин, лактоферин и други белтъци в лумена на гастроинтестиналния тракт, които могат да бъдат измерени при пациенти с ХВЧЗ [21]. Описаната картина отговаря на остро възпаление, което обикновено отшумява в рамките на часове до дни, колкото живеят и самите неутрофили [22]. Неутрофилите, от една

страна, могат да подпомогнат възстановяването на тъканите [10], а от друга – да съдействат за поддържане на възпалението и ремоделиране на лигавицата чрез способността им да секретират TNF $\alpha$  [22]. Активно действащите локално цитокини TNF $\alpha$  и IL-1 $\beta$  могат да преминават в кръвообращението и да окажат своите системни ефекти – хиперпирексия, потискане на апетита, индуцирайки кахексия [22], секреция на С-реактивен протеин (CRP), общо неразположение.

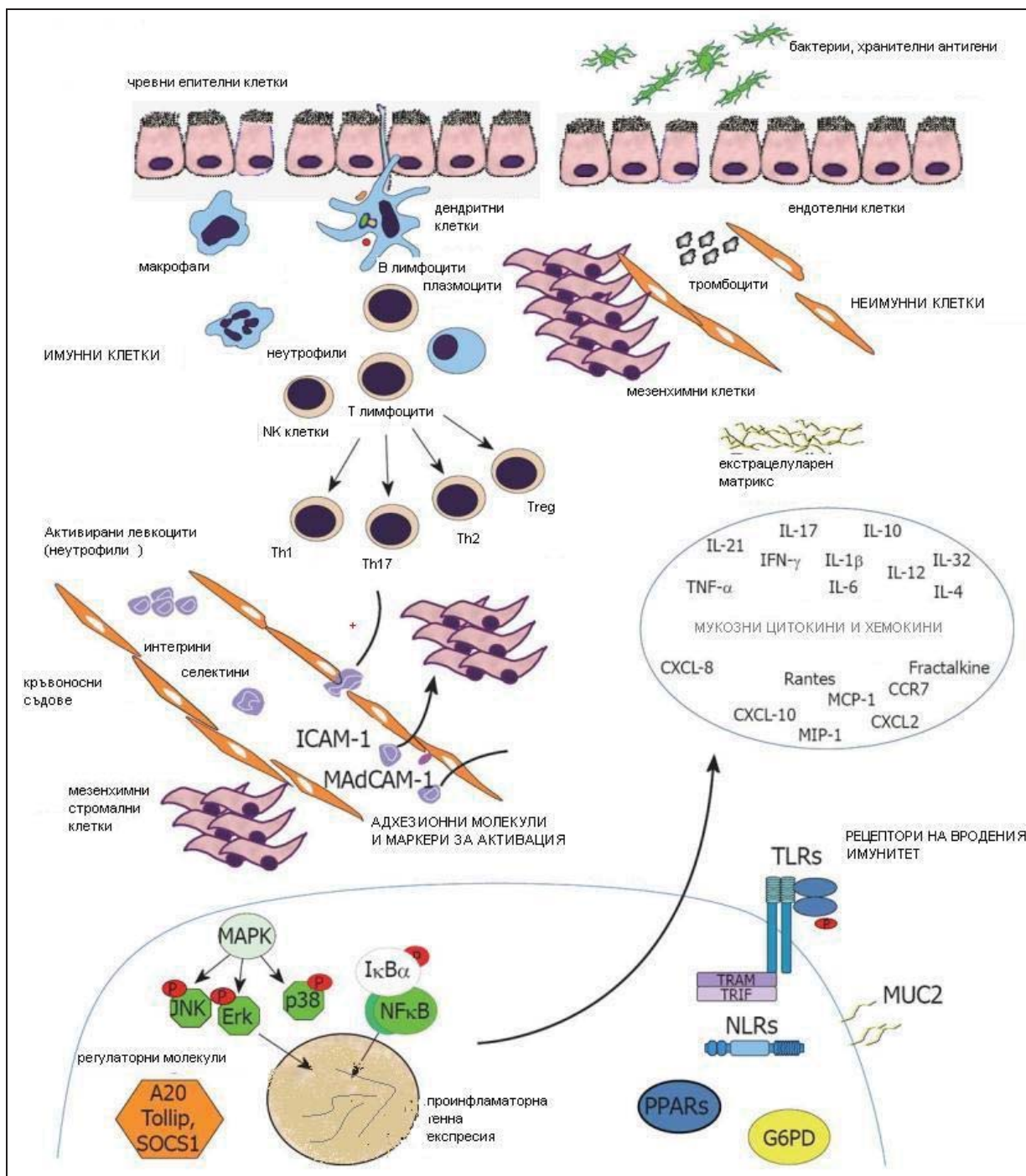
Други цитокини, като IL-6, TGF $\beta$ 1 и GM-CSF, също отделяни локално в местата на остро възпаление, съдействат за активацията и диференциацията на антиген-представящите клетки и Т-лимфоцитите [5], което задейства и механизмите на придобития имунитет. Активират се CD4+ Т-клетки в ламина проприя, секретират ексцесивно количество инфламаторни цитокини, които пък от своя страна въвличат и други възпалителни клетки (макрофаги, В-клетки) и възниква **хронично възпаление** (фиг. 2). Тъй като при него преобладават макрофаги и лимфоцити, с живот от дни, седмици, дори години за паметовите лимфоцити, хроничното възпаление е с голяма продължителност [22]. С такива характеристики е и възпалението, което се наблюдава в лигавицата на пациентите с ХВЧЗ. CD4+ Т-клетки (хелпери), промотиращи възпалението при ХВЧЗ, са няколко типа – Th1, секретират IFN $\gamma$  и индуцират трансмуралното грануломатозно възпаление при БК, Th2 клетки, секретират IL-4, 5 и 13, индуцират по този начин повърхностното мукозно възпаление при УК, и Th17 лимфоцити (секретират основно IL-17, IL-21), отговарящ за привличането на неутрофили към мястото на възпаление [1, 4]. Освен в патогенезата на някои автоимунни заболявания, Th17 клетките участват и във физиологични функции в организма като защитата на организма срещу гъби и екстрацелуларни бактерии [24].

Всички тези имунологични механизми нормално се продуцират в отговор на инфекциозен агент, но обикновено се инхибират след определено време, за да се ограничи тъканната увреда. Смята се, че избягването на контрола може да е един от механизмите за преминаването на остро възпаление в хронично при ХВЧЗ [32].

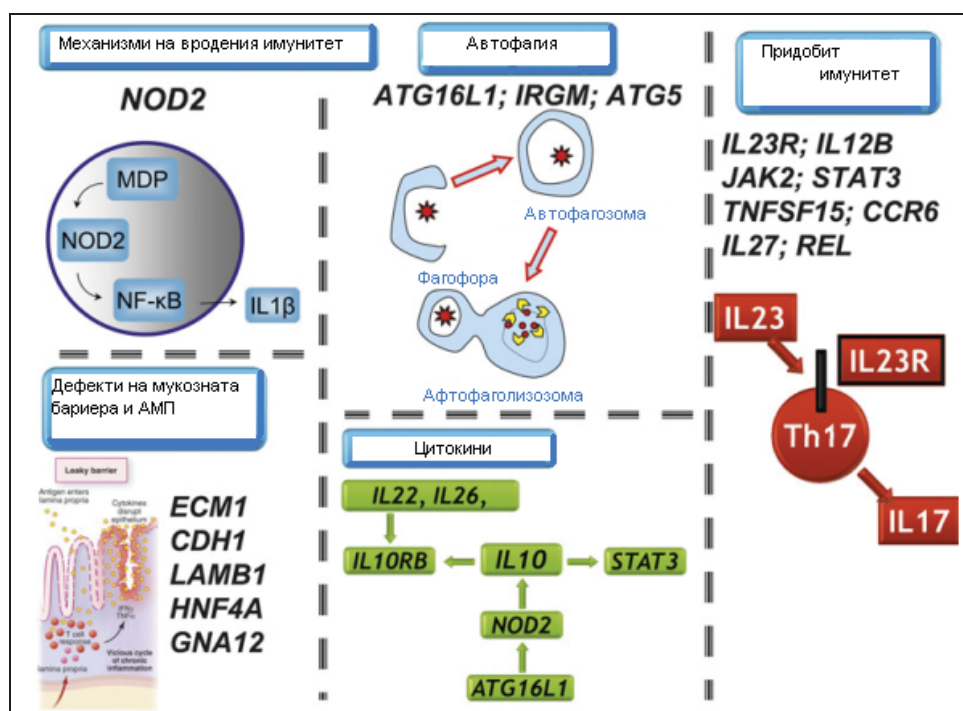
Актуално направление в момента е разглеждане на ХВЧЗ като **дефекти на лигавичната бариера и антимикробните пептиди** [15, 19, 44, 45], свързани с увеличен интестинален пермеабилитет [2, 34] – структурни белтъци като E-cadherin,  $\beta$ -дефензини,  $\alpha$ -дефензини (фиг. 3).

Според някои автори УК е заболяване с нарушена продукция на мукус. Намалената антимикробна активност в мукуса на лигавицата води до улеснено преминаване на микробната флора в мукозата и тригериране на възпалителни реакции [27] със съответните тъканни изменения,

характерни за УК. Има данни, че носителството на мутация в NOD2 рецептор, наречен още CARD15, който разпознава бактерии чрез мурамил дипептид и така участва в поддържането на интегритета на мукозната бариера, се асоциира с възникване на БК (фиг. 3) [8, 31, 33].



Фиг. 2. Механизми на интестиналното възпаление (адаптирана от F. Scaldaferrri, World J Gastroenterol, 2010)



Фиг. 3. Основни механизми, участващи в патогенезата на ХВЧЗ (модифицирана по Lees, Gut, 2010)

Състоянието на имунологична хомеостаза в мукозата се дължи на баланса между анти- и провъзпалителни цитокини, чрез индукция и поддържане на определени субпопулации лимфоцити, които са с капацитет да секретират потискащи и/или провъзпалителни цитокини [13]. Реципрочното взаимодействие между T-регулаторните и Th17 лимфоцитите дава възможност за промяна на съотношението между тях с цел възстановяване и промотиране на толеранса при ХВЧЗ [1], а и при други аутоимунни болести. Разработването на терапевтични стратегии с моноклонални антитела срещу определени цитокини или техни субединици и рецептори, които имат значение за диференциацията, поддържането на Th17 клетките или се секретират от тях, е перспективно при пациенти с такъв тип имуномедирирани заболявания, както и за намиране на клинично използвани маркери за диагноза и проследяване на болните с ХВЧЗ.

### ГЕНЕТИЧНИ ФАКТОРИ ПРИ ХВЧЗ

ХВЧЗ са полигенни заболявания. Към момента са описани над 160 локуса на различни хромозоми, предразполагащи към заболяванията [17]. Около 1/3 от тези генетични рискови фактори са общи както за БК, така и за УК, което говори за припокриваща се имунопатогенеза и съответно обяснява епидемиологичните наблюдения за наличие и на двете заболявания в едни и същи фамилии и сходствата в отговора към дадени тера-

певтични агенти [40]. Описани са мутации и полиморфизми в рецептори, цитокини, антимикробни пептиди и др. [11, 12, 23, 26]. Генетичните фактори отговарят за част от патогенезата на заболяванията. Взаимодействията между гените и околната среда, или т.нар. епигенетични фактори, отговарят за фенотипната изява на конкретния генетичен терен. С ХВЧЗ се асоциират епигенетични процеси като ДНК-метиране, модифициране на хистони, взаимодействия между мРНК, конформационни промени в белтъци и др. [7, 16, 41].

Гените, асоциирани с ХВЧЗ, могат да се разделят в няколко групи: свързани с вродения имунитет, дефекти на мукозната мембрана, аутофагията, ендоплазмения ретикулум и метаболитния стрес; свързани с регулирането на придобития имунитет и свързани с развитието и спирането на възпалителния процес (фиг. 3).

Много от генетичните рискови фактори при ХВЧЗ са свързани и с риск за развитието на други имуно медирирани болести: ревматоиден артрит, псориазис, анкилозиращ спондилит, диабет тип 1, астма, системен лупус еритематозус и др. [17].

### ЕКЗОГЕННИ ФАКТОРИ, УЧАСТВАЩИ В ПАТОГЕНЕЗАТА НА ХВЧЗ

В миналото е била широко застъпена хипотезата за инфекциозната етиология на ХВЧЗ, но това не е доказано до момента. Различни проуч-

вания коментират, че множество патогени (Салмонела, Шигела, Кампилобактер, Клостридиум дифисиле) могат да иницират ХВЧЗ чрез включване на възпалителен отговор, който мукозната имунна система не може да контролира [37].

Скорешни проучвания в областта на чревната флора показват, че при ХВЧЗ не е нарушен балансът между коменсалната и патогенната микрофлора, а по-скоро е намалено разнообразието на щамове в сравнение със здрави лица [9, 38, 39]. Промени в състава и количеството на коменсални бактерии се наблюдават както при пациенти с УК, така и при тези с БК. Експозицията на микроби по време на ранното детство се асоциира с предпазване от развитие на ХВЧЗ [42], което е част от т.нар. хигиенна теория. Тази експозиция на коменсални микроорганизми е важно да се случи във възрастово-чувствителните периоди, когато се развива оралният толеранс [28].

Психологичните фактори като смърт или болест в семейството, тежка раздяла, междуличностни конфликти или други стресови ситуации имат значение за влошаване на симптомите при ХВЧЗ.

Ефектът на тютюнопушенето е различен при УК и БК. Рискът за развитие на УК при пушачи е с 60% по-нисък, отколкото при непушачи – т.е. тютюнопушенето предпазва от развитие на УК. От друга страна, бившите пушачи имат 1,7 пъти по-висок риск от развитие на УК в сравнение с хора, които никога не са пушили. Пушенето води до два пъти по-висок риск от развитие на БК [21].

Оралните контрацептиви повишават риска от развитие на БК, но не и от УК [37]. Апендектомията е друг фактор, водещ до повишен риск от БК, но имащ протективна стойност при УК [37].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проучванията в областта на патогенезата на ХВЧЗ целят по-доброто разбиране на заболяванията и изясняване на патогенетичните имунологични процеси, търсене на достъпни за клиниката свидетели за тях с оглед подобряване на диагностиката и терапевтичните подходи. Настоящите опции за лечение на пациентите с ХВЧЗ все още са с променлив успех по отношение контрола на болестта и постигането на дълготрайна ремисия при пациентите. Всичко това е в подкрепа на факта, че медикаментите, използвани в момента при пациентите с БК и УК, потискат имунните реакции, но не променят патогенезата на болестта.

## Библиография

1. Великова, Ц. Проучване на имунологични параметри, характеризиращи чревното възпаление, с оглед внедряване на нови показатели за диагноза и следене на клиничния ход при хронични възпалителни заболявания на червата. Дис., С., МУ, 2014.
2. Герова, В., Д. Свиначков, С. Стойнов, Д. Кацаров. Нарушения в интестиналния пермеабилитет на йохексол при пациенти с улцерозен колит. – Бълг. хепатогастроентерол., 2009, № 1, 30-34.
3. Диагностичен и терапевтичен алгоритъм (консенсус) на Българско научно дружество по гастроентерология. Хронични възпалителни заболявания на червата – улцерозен колит и болест на Крон. – Бълг. хепатогастроентерол., 2010, № 2, 47-55.
4. Накоев, В. Фекален калпротектин – неинвазивен маркер за оценка на чревното възпаление. Дис., С., МУ, 2011.
5. Andoh, A., S. Bamba, M. Brittan et al. Role of intestinal subepithelial myofibroblasts in inflammation and regenerative response in the gut. – Pharmacol. Ther., 114, 2007, № 1, 94-106.
6. Chung, H., D. L. Kasper. Microbiota-stimulated immune mechanisms to maintain gut homeostasis. – Curr. Opin. Immunol., 22, 2010, № 4, 455-460.
7. Cooke, J., H. Zhang, L. Greger et al. Mucosal genome-wide methylation changes in inflammatory bowel disease. – Inflamm. Bowel Dis., 18, 2012, № 11, 2128-2137.
8. Couturier-Maillard, A., A. Rehman, S. Normand et al. NOD2-mediated dysbiosis predisposes mice to transmissible colitis and colorectal cancer. – J. Clin. Invest., 123, 2013, № 2, 700-711.
9. Devkota, S., Y. Wang, M. W. Musch et al. Dietary-fat-induced taurocholic acid promotes pathobiont expansion and colitis in IL10<sup>-/-</sup> mice. – Nature, 487, 2012, № 7405, 104-108.
10. Fournier, B., C. Parkos. The role of neutrophils during intestinal inflammation. – Mucosal Immunol., 5, 2012, № 4, 354-366.
11. Franchimont, D., E. Louis. [Genetics of inflammatory bowel disease]. – Bulletin et memoires de l'Academie royale de medecine de Belgique, 165, № 10-12, 435-449; discussion 450-432.
12. Graham, D. B., R. J. Xavier. From genetics of inflammatory bowel disease towards mechanistic insights. – Trends Immunol., 34, 2013, № 8, 371-378.
13. Hand, T., Y. Belkaid. Microbial control of regulatory and effector T cell responses in the gut. – Curr. Opin. Immunol., 22, 2010, № 1, 63-72.
14. Hisamatsu, T., T. Kanai, Y. Mikami et al. Immune aspects of the pathogenesis of inflammatory bowel disease. – Pharmacol. Ther., 137, 2013, № 3, 283-297.
15. Johansson, M. E., K. E. Sjöberg, J. Petersson et al. Bacteria penetrate the inner mucus layer before inflammation in the dextran sulfate colitis model. – PLoS One, 5, 2010, № 8.
16. Karatzas, P. S., M. Gazouli, M. Safioleas, G. J. Mantzaris. DNA methylation changes in inflammatory bowel disease. – Ann Gastroenterol., 27, 2014, № 2, 125-132.
17. Khor, B., Gardet A., Xavier R. J. Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. – Nature, 474, 2011, № 7351, 307-317.
18. Klag, T., E. F. Stange, J. Wehkamp. Defective Antibacterial Barrier in Inflammatory Bowel Disease. – Digest. Dis. Sci., 31, 2013, 310-316.
19. Loftus, E. V., Jr., W. J. Sandborn. Epidemiology of inflammatory bowel disease. – Gastroenterol. Clin. North Am., 31, 2002, № 1, 1-20.

20. Longo, D., A. Fauci, D. Kasper et al. Harrison's Principles of Internal Medicine. 17th ed.
21. Mahid, S. S., K. S. Minor, R. E. Soto et al. Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. – *Mayo Clin. Proc.*, **81**, 2006, № 11, 1462-1471.
22. Macdonald, T. T., G. Monteleone. Immunity, inflammation, and allergy in the gut. – *Science*, **307**, 2005, № 5717, 1920-1925.
23. Merelli, I., F. Viti, L. Milanesi. IBDsite: a Galaxy-interacting, integrative database for supporting inflammatory bowel disease high throughput data analysis. – *BMC Bioinform.*, **13**, 2012, Suppl. 14, S5.
24. Milner, J. D., N. G. Sandler, D. C. Douek. Th17 cells, Job's syndrome and HIV: opportunities for bacterial and fungal infections. – *Curr. Opin. HIV AIDS*, **5**, 2010, № 2, 179-183.
25. Montilla, N. A., M. P. Blas, M. L. Santalla, J. M. M. Villa. Mucosal immune system: A brief review. – *Immunologia*, **23**, 2004, № 2, 207-216.
26. Noomen, C. G., D. W. Hommes, H. H. Fidder. Update on genetics in inflammatory disease. – *Best Pract. Res.*, **23**, 2009, № 2, 233-243.
27. Nuding, S., L. Antoni, E. F. Stange. The host and the flora. – *Dig. Dis. Sci.*, **31**, 2013, № 3-4, 286-292.
28. Olszak, T., D. An, S. Zeissig et al. Microbial exposure during early life has persistent effects on natural killer T cell function. – *Science*, **336**, 2012, № 6080, 489-493.
29. Otte, J., I. Rosenberg, D. Podolsky. Intestinal myofibroblasts in innate immune responses of the intestine. – *Gastroenterology*, **124**, 2003, № 7, 1866-1878.
30. Pang, G., L. Couch, R. Batey et al. GM-CSF, IL-1 alpha, IL-1 beta, IL-6, IL-8, IL-10, ICAM-1 and VCAM-1 gene expression and cytokine production in human duodenal fibroblasts stimulated with lipopolysaccharide, IL-1 alpha and TNF-alpha. – *Clin. Exp. Immunol.*, **96**, 1994, № 3, 437-443.
31. Petnicki-Ocwieja, T., T. Hrcir, Y. J. Liu et al. Nod2 is required for the regulation of commensal microbiota in the intestine. – *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **106**, 2009, № 37, 15813-15818.
32. Pinchuk, I., R. Mifflin, J. Saada, D. Powell. Intestinal mesenchymal cells. – *Curr. Gastroenterol. Rep.*, **12**, 2010, № 5, 310-318.
33. Robertson, S. J., J. Y. Zhou, K. Geddes et al. Nod1 and Nod2 signaling does not alter the composition of intestinal bacterial communities at homeostasis. – *Gut Microbes*, **4**, 2013, № 3, 222-231.
34. Salim, S. Y., J. D. Soderholm. Importance of disrupted intestinal barrier in inflammatory bowel diseases. – *Inflamm. Bowel Dis.*, **17**, 2011, № 1, 362-381.
35. Satsangi, J., M. S. Silverberg, S. Vermeire, J.-F. Colombel. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. – *Gut Liver*, **55**, 2006, № 6, 749-753.
36. Smith, K. M., A. D. Eaton, L. M. Finlayson, P. Garside. Oral tolerance. – *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, **162**, 2000, № 4, Pt 2, S175-178.
37. Suter, P. M., R. M. Russell. Harrison's Gastroenterology and Hepatology. – In: Harrison's Gastroenterology and Hepatology. D. L. F. Longo, S. Anthony (Eds.), 2015, 1-752.
38. Swidsinski, A., V. L. Baucke, F. Theissig et al. Comparative study of the intestinal mucus barrier in normal and inflamed colon. – *Gut*, **56**, 2007, № 3, 343-350.
39. Swidsinski, A., A. Ladhoff, A. Pernthaler et al. Mucosal flora in inflammatory bowel disease. – *Gastroenterology*, **122**, 2002, № 1, 44-54.
40. Van Limbergen, J., R. K. Russell, E. R. Nimmo et al. Genetics of the innate immune response in inflammatory bowel disease. – *Inflamm. Bowel Dis.*, **13**, 2007, № 3, 338-355.
41. Ventham, N. T., N. A. Kennedy, E. R. Nimmo, J. Satsangi. Beyond Gene Discovery in Inflammatory Bowel Disease – The emerging role of epigenetics. – *Gastroenterology*, **145**, 2013, № 2, 293-308.
42. Von Mutius, E. Allergies, infections and the hygiene hypothesis – the epidemiological evidence. – *Immunobiology*, **212**, 2007, № 6, 433-439.
43. Warren, B. F., C. M. Edwards, S. P. L. Travis. Microscopic colitis: classification and terminology. – *Histopathology*, **40**, 2002, № 4, 374-376.
44. Wehkamp, J., K. Fellermann, K. Herrlinger et al. Human  $\beta$ -defensin 2 but not  $\beta$ -defensin 1 is expressed preferentially in colonic mucosa of inflammatory bowel disease. – *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, **14**, 2002, 745-752.
45. Wehkamp, J., E. Stange. Paneth's disease. – *J. Crohn's Colitis*, **4**, 2010, 523-531.

Постъпил за печат на 3 ноември 2015 г.