

Nešpecifické zápalové ochorenia čreva: faktory podieľajúce sa na patogenéze

Inflammatory bowel disease: factors involved in pathogenesis

Boris Dudík • Hana Kiňová Sepová • Andrea Bilková

Došlo 7. júna 2018 / Prijaté 19. júna 2018

Súhrn

Incidenca nešpecifických zápalových ochorení čreva (IBD) v rozvinutých krajinách každoročne stúpa. Príčiny týchto ochorení dosiaľ nie sú jednoznačne identifikované a práve ich poznanie je kľúčovým predpokladom pre efektívnu profylaxiu a terapiu. Na vzniku IBD sa pravdepodobne podieľa kombinácia viacerých faktorov: environmentálnych, genetických, imunologických a narušenia zloženia črevnej mikrobioty – dysbiózy. Najzávažnejšími environmentálnymi faktormi sa zdajú byť „westernizácia“ životného štýlu a urbanizácia. K patogenéze IBD prispieva tiež nerovnováha medzi T_H1 a T_H2 bunkovou imunitnou odpoveďou a zmeny v expresii génov zapojených o. i. do T bunkovej odpovede a imunodeficientných stavov. V neposlednom rade celosvetové nadužívanie antimikrobiálnych liečiv ochudobňuje ľudský mikrobióm, čo má priamy dopad na rozvoj črevnej dysbiózy. Predmetom prehľadového článku je podrobná charakteristika faktorov podieľajúcich sa na vzniku a rozvoji IBD.

Kľúčové slová: črevná mikrobiota • nešpecifické zápalové ochorenia čreva • imunopatogenéza • dysbióza

Summary

The incidence of inflammatory bowel disease (IBD) in developed countries increases every year. The aetiology is still not completely understood and its clarification is a key prerequisite for effective prophylaxis and therapy. IBD is most-likely caused by a combination of several factors: environmental, genetic, immunological, and disruption of intestinal microbiota composition – dysbiosis. “Westernization” of lifestyle and urbanization seem to be among the most serious environmental factors. The pathogenesis is also influenced by the imbalance between the T_H1 and T_H2 cellular response and the expression of genes involved in T cell response and immunodeficiency.

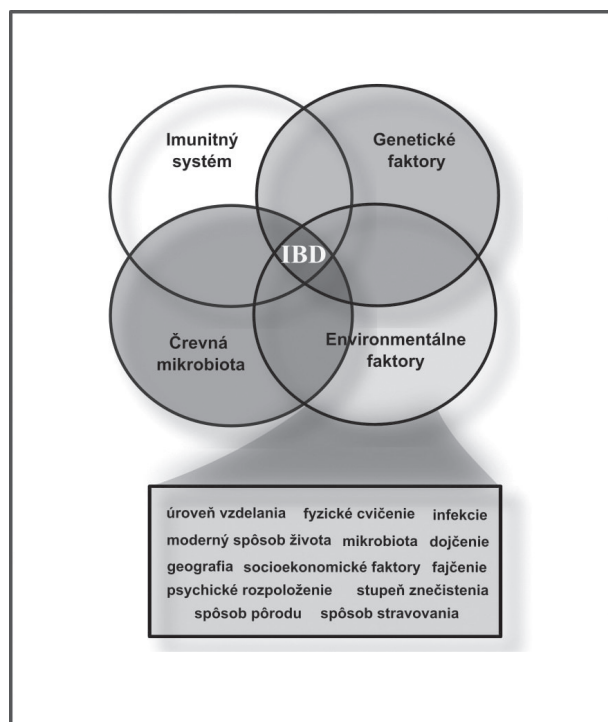
Last but not least, the worldwide overuse of antimicrobial drugs depletes the microbiome, which has a direct impact on the development of the dysbiosis. The subject of this review is a detailed characterization of the above-mentioned factors involved in the onset and development of IBD.

Key words: gut microbiota • inflammatory bowel disease • immunopathogenesis • dysbiosis

Úvod

Nešpecifické zápalové ochorenia čreva (inflammatory bowel diseases – IBD) sú charakterizované chronickým idiopatickým črevným zápalom, ktorý je výsledkom interakcie predispozičných genetických faktorov (gény kódujúce proteíny dôležité pre vrodenu a adaptačnú imunitu, bariérovú funkciu čriev a obranu voči mikroorganizmom), environmentálnych faktorov (antigény pochádzajúce z komenzálnych baktérií), imunitného systému¹⁾ a v neposlednom rade aj črevnej mikrobioty (obr. 1). IBD má dve hlavné formy: Crohnovu chorobu (CD) a ulceróznu kolitídu (UC). Aj keď obe ochorenia majú spoločné charakteristiky (symptómy, štrukturálne poškodenia a liečbu), jedná sa o dve rozdielne patofyziológie²⁾. Kým UC je lokalizovaná najmä v oblasti hrubého čreva a rekta, CD môže postihnúť ktorúkoľvek časť gastrointestinálneho traktu. Obe ochorenia sú charakterizované štádiami remisí a exacerbácií. IBD sú celkovo spojené so zvýšenou morbiditou, závažnými včasnými a neskorými komplikáciami, výrazným znížením kvality života, potenciálnou invaliditou a skrátením života pacienta. Predpokladá sa, že IBD vzniká na základe: 1. nerovnováhy medzi pro- a protizápalovou T bunkovou odpoveďou³⁾; 2. aberantnej odpovede vrodenej imunity, ktorá vyplýva z chybného rozpoznávania baktérií, autofágie a prezentácie antigénov; 3. zmenenej epitelovej bariérovej funkcie čreva; a/alebo 4. nerovnováhy intestinálnej mikrobioty so zmenami v mutuaálnom vzťahu medzi členmi mikrobioty a medzi mikrobiotou a hosťiteľom, ktorá vedie k dysbióze⁴⁾. Posledný z uvedených bodov naznačuje, že črevná dysbióza má za následok poškodenie imunity hosťiteľa spojené s IBD.

PharmDr. Hana Kiňová Sepová, PhD. (✉) • B. Dudík • A. Bilková
Katedra bunkovej a molekulárnej biológie liečiv
Farmaceutická fakulta Univerzita Komenského v Bratislave
Kalinčiakova 8, 832 32 Bratislava, SR
e-mail: kinovasepova@fpharm.uniba.sk



Obr. 1. Faktory podieľajúce sa na rozvoji IBD (spracované podľa Ananthakrishnan a kol.¹²⁾)

Environmentálne faktory

Vo všeobecnosti je zmenená črevná mikrobiota asociovaná s IBD a prispieva k nej spolupôsobenie niekoľkých exogénnych faktorov²⁾. V ranom živote má na zloženie črevnej mikrobioty vplyv napr. spôsob pôrodu (vaginálny vs. cisársky rez), hoci sa nedokázala priama asociácia medzi spôsobom pôrodu a IBD³⁾. Zaujímavé je, že u detí narodených cisárskym rezom odlišné zloženie mikrobioty čreva pretrváva až 7. roku života⁶⁾. Tiež sa ukázalo, že dojčenie znižuje riziko vzniku IBD⁷⁾ a riziko chirurgických zákrokov spojených s CD⁸⁾. Riziko IBD markantne stúpa u detí, ktoré užívali v ranom veku antibiotiká⁹⁾, a u dospelých po epizóde akútnej gastroenteritídy¹⁰⁾, čo sú udalosti vedúce k sekundárnej zmene črevnej mikrobioty.

Významným environmentálnym faktorom ovplyvňujúcim vznik IBD je urbanizácia. V rozmedzí rokov 1960 až 2005, teda v období zvýšenej urbanizácie, sa celosvetový výskyt CD zvyšoval každoročne o 3,6 % a v prípade UC o 2,4 %¹¹⁾. Efekt urbanizácie môže byť spojený s rôznymi pridruženými zmenami, ako sú zmena životného štýlu, expozícia environmentálnemu znečisteniu a zmena v stravovacích návykoch¹²⁾. Aj vyššie hladiny NO₂ a SO₂ v ovzduší sú spojené so zvýšeným rizikom rozvoja nešpecifických zápalov čreva^{13, 14)}. Okrem spomínaných environmentálnych faktorov sa na vývoji IBD podieľajú aj xenobiotiká rôzneho pôvodu (napr. nesteroidné antiflogistiká, izotretinoín, antibiotiká, orálne kontraceptíva a niektoré biologické liečivá¹⁵⁾).

Ďalšími negatívnymi faktormi západného štýlu života, ktoré ovplyvňujú výskyt IBD, sú tiež prehnaná hygiena, fajčenie, či nedostatok vitamínu D²⁾.

Genetické faktory

V súčasnosti je známych 163 génových lokusov asociovaných s IBD: 110 z nich je asociovaných s oboma formami, 30 je špecifických pre CD a 23 je špecifických pre UC¹⁶⁾. Tieto lokusy zahŕňajú gény, ktorých produkty sú zapojené do rozvoja primárnej imunodeficiencie, T bunkovej odpovede a modulácie produkcie cytokínov. Popredné miesto majú tri skupiny: gény *NOD2* (nucleotide-binding oligomerization domain-containing protein 2) a gény kódujúce proteíny spojené s autofágiou *16L1* (*ATG16L1*) a *IRGM* (immunity-related GTPase family M)²⁾.

NOD2 patrí k NLRs (Nod-like receptor, receptorom podobným Nod), nachádza sa v dendritových bunkách, makrofágoch a v Panethových bunkách čreva a primárne kóduje receptor pre muramyl dipeptid, ktorý nachádzame na povrchu všetkých baktérií. *NOD2* je preto esenciálny pre rozpoznávanie baktérií a hrá kľúčovú úlohu vo vrodenej imunitnej odpovedi a regulácii vzťahu ku komenzálnej mikrobiote¹⁷⁾. Vybrané genetické variácie *NOD2* génu sú spojené so zvýšeným rizikom CD¹⁸⁾. U týchto pacientov boli zaznamenané znížené hladiny α -defenzínov 5 a 6 v Panethových bunkách, čo sa prejavilo zvýšeným počtom baktérií adherujúcich na sliznicu čreva¹⁹⁾. Vybrané polymorfizmy *NOD2* sú tiež spojené so zníženou aktiváciou nukleárneho faktora κ B (NF- κ B) v odpovedi na muramyl dipeptid alebo peptidoglykán²⁰⁾. Navyše, poškodený *NOD2* inhibuje transkripciu IL-10, silného protizápalového cytokínu²¹⁾.

Poruchy v autofágii sú v súlade s patogenézou CD, nakoľko produkty génov zapojených do autofágie regulujú viaceré činnosti imunitného systému, vrátane vrodenej a adaptačnej imunitnej odpovede a efektorových funkcií, ktoré sprostredkujú odpoveď na spracovanie mikroorganizmov²²⁾.

Kombinácia vybraných mutácií v génoch pre *NOD2*, *ATG16L1* a *IRGM* môže viesť k vážnemu poškodeniu vrodenej a získanej imunitnej odpovede na patogény. *In vitro* testy naznačujú, že poškodenie autofágie v dôsledku polymorfizmov týchto génov v makrofágoch vedie k zvýšenej sekrécii prozápalových cytokínov TNF a IL-6. Výsledkom je zhoršenie počiatočného zápalu a tkanivového poškodenia, následkom čoho je translokácia baktérií do poškodenej sliznice a dodatočná aktivácia zápalových buniek²³⁾.

Predispozičné genetické faktory interagujú aj s rôznymi TLR („Toll-like receptor“, receptor podobný Toll). *NOD2* má synergický efekt na dráhu sprostredkovanú TLR2 a tiež moduluje dráhy TLR3 a TLR4²⁴⁾. Aktivácia TLR/NOD dráh vedie k produkcii prozápalových cytokínov, napr. TNF²⁵⁾.

Dysbióza v patogenéze IBD

Vo všeobecnosti možno povedať, že u pacientov s IBD pozorujeme zvýšenú intenzitu imunitnej odpovede na mikrobiálne antigény. Na úrovni črevnej mikrobioty

nachádzame u oboch foriem IBD kvalitatívne (α diverzita) aj kvantitatívne abnormality, teda dysbiózu²⁶). Menej informácii je k dispozícii o nebakteriálnych členoch črevného mikrobiómu (vírusy, archóny, huby, protozoa). Oproti bakteriálnej mikrobiote, ktorá je vo všeobecnosti pri IBD menej rozmanitá, bola popísaná zvýšená diverzita a zmenené zloženie zástupcov húb črevnej mikrobioty, tiež nazývanej črevný mykóm²⁷).

Pri oboch formách IBD bol pozorovaný nárast počtu bakteriálnych zástupcov kmeňov *Bacteroidetes*²⁸) a *Proteobacteria*²⁹). Črevná mikrobiota pacientov trpiacich CD bola prerastená nasledovnými taxónmi: z kmeňa *Bacteroidetes* druhu rodu *Bacteroides*^{30, 31}), z kmeňa *Proteobacteria* rodu čeľade *Enterobacteriaceae*, kde radíme aj patogény rodov *Salmonella*, *Shigella* a *Escherichia*^{32, 33, 28}), z kmeňa *Actinobacteria* druhu rodu *Mycobacterium*³⁴). Na druhej strane pri IBD bol zaznamenaný znížený počet baktérií patriacich do kmeňa *Firmicutes*: z radu *Clostridiales* sú to čeľade *Clostridiaceae* (rody *Faecalibacterium*, *Clostridium* zoskupenie IV a XIVa^{31, 35}); *Lachnospiraceae* (rod *Roseburia*²⁹); *Eubacteriaceae* (rod *Eubacterium*³⁶). Známe sú tiež znížené počty baktérií rodov *Lactobacillus* (kmeň *Firmicutes*³⁶) a *Bifidobacterium* (kmeň *Actinobacteria*³¹).

Ak je teda pri IBD prítomná črevná dysbióza, otázkou je, či je tento stav primárny, alebo sekundárny. Je zrejme, že črevná mikrobiota je aspoň sčasti ovplyvnená genotypom hostiteľa, čo podporuje domnienku, že dysbióza vzniká primárne³⁷). V prípade, že dysbióza vzniká ako dôsledok infekcie, užívania antibiotík a iných liečiv alebo spôsobu stravovania, bola by prítomnosť dysbiózy sekundárna³⁸). Samotný zápal *per se* je schopný vyvolať zmenu črevnej mikrobioty a podporiť množenie napr. *Enterobacteriaceae*³⁹). Navyše, zásadnou otázkou je, či dysbióza samotná je schopná vyvolať IBD, alebo či narušenie črevnej mikrobioty je relevantné iba v prípade zapojenia environmentálnych a imunitných abnormalít.

Imunitný systém v patogenéze IBD

Jedným zo skorých príznakov črevného zápalu je infiltrácia črevnej sliznice a epitelu polymorfonukleárnymi leukocytmi, neutrofilmi, ktoré pretrvávajú počas aktívnej fázy zápalu pri IBD. Neutrofilny sa podieľajú na patogenéze IBD viacerými mechanizmami, ktoré zahŕňajú napr. poškodenie epitelovej bariérovej funkcie, poškodenie tkanív a udržiavanie zápalu uvoľňovaním širokého spektra zápalových mediátorov⁴⁰). Dendritové bunky, ktoré majú výnimočnú pozíciu v kontrole interakcií medzi vrodenu a získanou imunitnou odpoveďou, napomáhajú udržiavať homeostázu v prospech nezápaloého T_H2 fenotypu⁴¹). V prípade CD a UC slizničné dendritové bunky výrazne viac exprimujú TLR2 a TLR4 v porovnaní s dendritovými bunkami zdravej sliznice. Tieto bunky u pacientov s CD taktiež produkujú vyššie koncentrácie IL-12 a IL-6 v porovnaní so zdravými dendritovými bunkami⁴²).

Aktiváciu humorálnej imunitnej odpovede pozorujeme u oboch foriem IBD. Prejavuje sa zmenami v produkcii imunoglobulínov^{43, 44}). Ľudský črevný epitelový autoantigén rozpoznávaný IgG viazaným na tkanivá bol pozorovaný pri UC, ale nie pri CD⁴⁵). Zaujímavá je tiež extraintestinálna prítomnosť tohto autoantigénu, napr. v koži, žľazách, ústnej dutine, očiach a kĺboch⁴⁶). Tieto miesta typické pre mimo črevnú manifestáciu UC naznačujú, že protilátkami sprostredkovaná imunitná odpoveď môže byť zodpovedná za obe, črevnú aj extraintestinálnu patológiu UC⁴⁷).

Pomocné T bunky (subpopulácie T_H1, T_H2, T_H17) sú vnútorne plastické a schopné adaptácie na okolité prostredie⁴⁸), čo je významná vlastnosť v patogenéze IBD. Adaptácia hostiteľa na meniace sa vonkajšie faktory, ako je vek, spôsob stravovania, prijímanie xenobiotík, alebo kontakt s mikroorganizmami, má význam pre zachovanie homeostázy imunitného systému a zdravia. Na druhej strane, určitá „biologická“ strnulosť a chýbanie adaptačných schopností inhibuje regeneračné zmeny a môže fixovať takú imunitnú odpoveď, ktorá sa vyvinie do chronického zápalu⁴⁹). V nedávnej minulosti bola CD považovaná za stav so zvýšenou proliferáciou T_H1 buniek a zvýšenou produkciou IL-12 a IFN- γ a UC charakterizovaná atypickým stavom T_H2 buniek so zvýšenou expresiou IL-5 a IL-13 a nižšími hladinami IL-4. Tento model bol narušený objavením IL-17 a T_H17 buniek a objasnením vzájomného pôsobenia T_H1, T_H2, T_H17 a T_{REG} buniek pri modulácii imunitnej odpovede⁵⁰). Pri CD pozorujeme okrem zvýšenej produkcie IFN- γ aj vyššie množstvo T_H17 buniek a nimi exprimovaných cytokínov, IL-17A/F, IL-21, IL-22 a CXCL8^{9, 44, 45}). Regulačné T_{REG} bunky sú nevyhnutné pre vývoj tolerancie na vlastné a cudzorodé antigény⁵¹). Poruchy vo funkcii T_{REG} buniek sú základom infekčných, autoimunitných a chronických zápalových stavov, vrátane IBD. Aj keď úloha týchto buniek v patogenéze IBD zatiaľ nie je úplne objasnená, je zrejme, že sú citlivé na zloženie črevnej mikrobioty a stavy exacerbácie, a teda sú relevantné pre slizničnú imunitu a zápal⁵²). Zdá sa, že v prípade IBD nie sú schopné dostatočne modulovať zápalový stav⁵³).

Ďalšie bunky zapojené do patogenézy IBD sú prirodzene zabíjačské bunky („Natural Killers“, NK bunky), prirodzene zabíjačské T bunky („Natural Killer T“, NKT bunky) a vrodene lymfoidné bunky typu 3 („Innate Lymphoid Cells“, ILC3). NK bunky sa viažu na znaky NKp44⁺NKp46⁻ a NKp44⁺NKp46⁺ prítomné na epitelových bunkách čreva („Intestinal Epithelial Cells“, IEC). V prítomnosti CD pozorujeme porušenú rovnováhu medzi typmi NK buniek schopných väzby na vyššie spomínané znaky⁵⁴). V sliznici postihnutej UC sa vyskytujú NKT bunky typu II, ktoré odpovedajú na glykolipidový sulfatidový autoantigén produkciou IL-13, čo naznačuje, že táto forma IBD je autoimunitným stavom. Tento telu vlastný glykolipid aktivuje NKT bunky v *lamina propria* a tie sprostredkujú poškodenie epitelových buniek⁵⁵). ILC vykazujú široké spektrum regulačných aktivít na komunity mikroorganizmov, sprostredkujú rezistenciu na

mikróby a helminty, podporujú zápal a zúčastňujú sa na poškodení a obnove tkanív⁵⁶). ILC3 sú prítomné v *lamina propria* a Peyeroých plakoch čreva pacientov s IBD, ale ich funkcia bola zatiaľ preskúmaná len u zvierat. Aktivita ILC3 úzko súvisí s expresiou génov zapojených do patogenézy s IBD⁵⁷).

Narušenie ochrannej bariéry hlienu a IEC je jedným z hlavným ukazovateľom patogenézy IBD. Vrstva hlienu je zložená z glykozylovaného mucínu (produkovaného pohárikovitými bunkami) a defenzínov (IEC produkujú β -defenzín, Panethové bunky α -defenzín), ktoré majú úlohu pri zachovávaní homeostázy črevného epitelu. Dysfunkcia Panethových buniek sa prejaví v konečnom dôsledku ako dysbióza komenzálnej mikrobioty a zvýšená náchylnosť na vznik zápalu v čreve^{58, 59}). Skoré príznaky IBD sú spojené práve s abnormalitami vo funkcii Panethových buniek⁶⁰). Vyčerpanie pohárikovitých buniek a redukcia vrstvy hlienu sú znaky pozorované u pacientov s UC⁶¹).

Ďalším faktorom, ktorý ovplyvňuje patogenézu IBD, je zvýšená permeabilita IEC v dôsledku porušenia integrity pevného spojenia medzi týmito bunkami⁶²). IEC slúžia tiež ako komunikátor medzi mikroorganizmami v lúмене a na sliznici a bunkami a látkami vyskytujúcimi sa v *lamina propria*. Pri porušení črevnej epitelovej bariéry dochádza k influxu črevného obsahu a/alebo zvýšenej mikrobiálnej záťaži, iniciácii a perzistencii zápalovej odpovede⁶³).

Záver

Je zrejmé, že etiológia IBD je polyfaktoriálna a na vyvolanie ochorenia je nutná prítomnosť viacerých spúšťacích činiteľov. Závažným faktorom je alterované zloženie črevnej mikrobioty, čo sa na jednej strane zdá byť problémom, ale na druhej strane to dáva nádej na jej možné terapeutické ovplyvnenie. Modulácia črevnej mikrobioty podávaním vhodných bakteriálnych kmeňov je jednou z možností ako ovplyvniť samotný mikrobióm a tiež následnú reakciu imunitného systému.

Stret záujmov: žiadny.

Literatúra

1. Cammarota G., Ianiro G., Cianci R., Bibbò S., Gasbarrini A., Currò F. The involvement of gut microbiota in inflammatory bowel disease pathogenesis: Potential for therapy. *Pharmacol. Therapeut.* 2015; 149, 191–212.
2. de Souza H. S. P., Fiocchi C. Immunopathogenesis of IBD: current state of the art. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2016; 13, 13–27.
3. Pandolfi F., Cianci R., Pagliari D., Landolfi R., Cammarota G. Cellular mediators of inflammation: Tregs and TH17 cells in gastrointestinal diseases. *Mediator. Inflamm.* 2009; 132028, 1149–1155.
4. Geremia A., Biancheri P., Allan P., Corazza G. R., Di Sabatino A. Innate and adaptive immunity in inflammatory bowel disease. *Autoimmun. Rev.* 2014; 13, 3–10.
5. Bernstein C. N., Banerjee A., Targownik L. E., Singh H., Ghia J. E., Burchill C., Chateau D., Roos L. L. Caesarean section delivery is not a risk factor for development of inflammatory bowel disease: a population-based analysis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2016; 14, 50–57.
6. Salminen S., Gibson G. R., McCartney A. L., Isolauri E. Influence of mode of delivery on gut microbiota composition in seven year old children. *Gut* 2004; 53, 1388–1389.
7. Ng S. C., Tang W., Leong R. W., Chen M., Ko Y., Studd C., Niewiadomski O., Bell S., Kamm M. A., de Silva H. J., Kasturiratne A., Senanayake Y. U., Ooi C. J., Ling K. L., Ong D., Goh K. L., Hilmi I., Ouyang Q., Wang Y. F., Hu P., Zhu Z., Zeng Z., Wu K., Wang X., Xia B., Li J., Pisespongsa P., Manatsathit S., Aniwana S., Simadibrata M., Abdullah M., Tsang S. W., Wong T. C., Hui A. J., Chow C. M., Yu H. H., Li M. F., Ng K. K., Ching J., Wu J. C., Chan F. K., Sung J. J., Asia-Pacific Crohn's and Colitis Epidemiology Study ACCESS Group. Environmental risk factors in inflammatory bowel disease: a population-based case-control study in Asia-Pacific. *Gut* 2015; 64, 1063–1071.
8. Guo A. Y., Stevens B. W., Wilson R. G., Russell C. N., Cohen M. A., Sturgeon H. C., Thornton A., Giallourakis C., Khalili H., Nguyen D. D., Sauk J., Yajnik V., Xavier R. J., Ananthakrishnan A. N. Early life environmental and natural history of inflammatory bowel diseases. *BMC Gastroenterol.* 2014; 14, 216.
9. Hviid A., Svanstrom H., Frisch M. Antibiotic use and inflammatory bowel diseases in childhood. *Gut* 2011; 60, 49–54.
10. Garcia-Rodriguez L. A., Ruigomez A., Panes J. Acute gastroenteritis is followed by an increased risk of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2006; 130, 1588–1594.
11. Benchimol E. I., Kaplan G. G., Otley A. R., Nguyen G. C., Underwood F. E., Guttman A., Jones J. L., Potter B. K., Catley C. A., Nugent Z. J., Cui Y., Tanyingoh D., Mojavehian N., Bitton A., Carroll M. W., deBruyn J., Dummer T. J. B., El-Matary W., Griffiths A. M., Jacobson K., Kuenzig M. E., Leddin D., Lix L. M., Mack D. R., Murthy S. K., Sánchez J. N. P., Singh H., Targownik L. E., Vutcovici M., Bernstein C. N. Rural and urban residence during early life is associated with lower risk of inflammatory bowel disease: a population-based inception and birth cohort study. *Am. J. Gastroenterol.* 2017; 112, 1412–1422.
12. Ananthakrishnan A. N., Bernstein C. N., Iliopoulos D., Mapherson A., Neurath M. F., Raja Ali R. A., Vavricka S. R., Fiocchi C. Environmental triggers in IBD: a review of progress and evidence. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2018; 15, 39–49.
13. Kaplan G. G., Hubbard J., Korzenik J., Sands B. E., Panaccione R., Ghosh S., Wheeler A. J., Villeneuve P. J. The inflammatory bowel diseases and ambient air pollution: a novel association. *Am. J. Gastroenterol.* 2010; 105, 2412–2419.
14. Opstelten J. L., Beelen R. M. J., Leenders M., Hoek G., Brunekreef B., van Schaik F. D. M., Siersema P. D., Erikson K. T., Raaschou-Nielsen O., Tjønneland A., Overvad K., Boutron-Ruault M. C., Carbonnel F., de Hoogh K., Key T. J., Luben R., Chan S. S. M., Hart A. R., Bueno-de-Mesquita H. B., Oldenburg B. Exposure to ambient air pollution and the risk of inflammatory bowel disease: a European nested case-control study. *Dig. Dis. Sci.* 2016; 61, 2963–2971.
15. Dubeau M. F., Iacucci M., Beck P. L., Moran G. W., Kaplan G. G., Ghosh S., Panaccione R. Drug-induced inflammatory bowel disease and IBD-like conditions. *Inflamm. Bowel Dis.* 2013; 19, 445–456.
16. Jostins L., Ripke S., Weersma R. K., Duerr R. H., McGovern D. P., Hui K. Y., Lee J. C., Schumm L. P., Sharma Y., Anderson C. A., Essers J., Mitrovic M., Ning K., Cleynen I., Theatre E., Spain S. L., Raychaudhuri S., Goyette P., Wei Z., Abraham C., Achkar J. P., Ahmad T., Amininejad L., Ananthakrishnan A. N., Andersen V., Andrews J. M., Baidoo L., Balschun T., Bampton P. A., Bitton A., Boucher G., Brand S., Büning C., Cohain A., Cichon S., D'Amato M., De Jong D., Devaney K. L., Dubinsky M., Edwards C., Ellinghaus D., Ferguson L. R., Franchimont D., Fransen K., Gearry R., Georges M., Gieger C., Glas J., Haritunians T., Hart A., Hawkey C., Hedl

- M., Hu X., Karlens T. H., Kupcinkas L., Kugathasan S., Latiano A., Laukens D., Lawrence I. C., Lees C. W., Louis E., Mahy G., Mansfield J., Morgan A. R., Mowat C., Newman W., Palmieri O., Ponsioen C. Y., Potocnik U., Prescott N. J., Regueiro M., Rotter J. I., Russell R. K., Sanderson J. D., Sans M., Satsangi J., Schreiber S., Simms L. A., Sventoraityte J., Targan S. R., Taylor K. D., Tremelling M., Verspaget H. W., De Vos M., Wijmenga C., Wilson D. C., Winkelmann J., Xavier R. J., Zeissig S., Zhang B., Zhang C. K., Zhao H., International IBD Genetics Consortium (IBDGC), Silverberg M. S., Annesse V., Hakonarson H., Brant S. R., Radford-Smith G., Mathew C. G., Rioux J. D., Schadt E. E., Daly M. J., Franke A., Parkes M., Vermeire S., Barrett J. C., Cho J. H. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature* 2012; 491, 119–124.
17. Shaw M. H., Kamada N., Warner N., Kim Y. G., Nuñez G. The ever-expanding function of NOD2: autophagy, viral recognition and T cell activation. *Trends Immunol.* 2011; 32, 73–79.
 18. Hugot J. P., Chamaillard M., Zouali H., Lesage S., Cézard J. P., Belaiche J., Almer S., Tysk C., O'Morain C. A., Gassull M., Binder V., Finkel Y., Cortot A., Modigliani R., Laurent-Puig P., Gower-Rousseau C., Macry J., Colombel J. F., Sahbatou M., Thomas G. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001; 411, 599–603.
 19. Swidsinski A., Landhoff A., Pernthaler A., Swidsinski S., Loening-Baucke V., Ortner M., Weber J., Hoffmann U., Schreiber S., Dietel M., Lochs H. Mucosal flora in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2002; 122, 44–54.
 20. Voss E., Wehkamp J., Wehkamp K., Stange E. F., Schröder J. M., Harder J. NOD2/CARD15 mediates induction of the antimicrobial peptide human beta-defensin-2. *J. Bio. Chem.* 2006; 281, 2005–2011.
 21. Noguchi E., Homma Y., Kang X., Netea M. G., Ma X. A Crohn's disease-associated NOD2 mutation suppresses transcription of human IL10 by inhibiting activity of the nucleoprotein hnRNP-A1. *Nat. Immunol.* 2009; 10, 471–179.
 22. Levine B., Mizushima N., Virgin H. Autophagy in immunity and inflammation. *Nature* 2011; 469, 323–335.
 23. Lapaquette P., Bringer M. A., Darfeuille-Michaud A. Defect in autophagy favours adherent-invasive *Escherichia coli* persistence within macrophages leading to increased pro-inflammatory response. *Cell Microbiol.* 2012; 14, 791–807.
 24. Banerjee A., Gerondakis S. Coordinating TLR-activated signalling pathways in cells of the immune system. *Immunol. Cell Biol.* 2007; 85, 420–424.
 25. Qiu F., Maniar A., Diaz M., Chapoval A. I., Medvedev A. E. Activation of cytokine-producing and antitumor activities of natural killer cells and macrophages by engagement of Toll-like and NOD-like receptors. *Innate Immunol.* 2011; 17, 375–387.
 26. Chassaing B., Darfeuille-Michaud A. The commensal microbiota and enteropathogens in the pathogenesis of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2011; 140, 1720–1728.
 27. Ott S. J., Kuchbacher T., Musfeldt M., Rosenstiel P., Hellmig S., Rehman A., Drews O., Weichert W., Timmis K. N., Schreiber S. Fungi and inflammatory bowel diseases: alteration of composition and diversity. *Scand. J. Gastroenterol.* 2008; 43, 831–841.
 28. Walker A. W., Sanderson J. D., Churcher C., Parkes G. C., Hudspeth B. N., Rayment N., Brostoff J., Parkhill J., Dougan G., Petrovska L. High-throughput clone library analysis of the mucosa-associated microbiota reveals dysbiosis and differences between inflamed and non-inflamed regions of the intestine in inflammatory bowel disease. *BMC Microbiol.* 2011; 11, 7.
 29. Frank D. N., St. Amand A. L., Feldman R. A., Boedeker E. C., Harpaz N., Pace N. R. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2007; 104, 13780–13785.
 30. Andoh A., Tsujikawa T., Sasaki M., Mitsuyama K., Suzuki Y., Matsui T., Matsumoto T., Benno Y., Fujiyama Y. Faecal microbiota profile of Crohn's disease determined by terminal restriction fragment length polymorphism analysis. *Aliment Pharmacol. Ther.* 2009; 29, 75–82.
 31. Andoh A., Kuzuoka H., Tsujikawa T., Nakamura S., Hirai F., Suzuki Y., Matsui T., Fujiyama Y., Matsumoto T. Multicenter analysis of fecal microbiota profiles in Japanese patients with Crohn's disease. *J. Gastroenterol.* 2012; 47, 1298–1307.
 32. Seksik P., Rigottier-Gois L., Gramet G., Sutren M., Pochart P., Marteau P., Jian R., Doré J. Alterations of the dominant faecal bacterial groups in patients with Crohn's disease of the colon. *Gut* 2003; 52, 237–242.
 33. Willing B. P., Dicksved J., Halfvarson J., Andersson A. F., Luccio M., Zheng Z., Järnerot G., Tysk C., Jansson J. K., Engstrand L. A pyrosequencing study in twins shows that gastrointestinal microbial profiles vary with inflammatory bowel disease phenotypes. *Gastroenterology* 2010; 139, 1844–1854.
 34. Bull T. J., McMinn E. J., Sidi-Boumedine K., Skull A., Durkin D., Neild P., Rhodes G., Pickup R., Hermon-Taylor J. Detection and verification of *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* in fresh ileocolonic mucosal biopsy specimens from individuals with and without Crohn's disease. *J. Clin. Microbiol.* 2003; 41, 2915–2923.
 35. Nemoto H., Kataoka K., Ishikawa H., Ikata K., Arimochi H., Iwasaki T., Ohnishi Y., Kuwahara T., Yasutomo K. Reduced diversity and imbalance of fecal microbiota in patients with ulcerative colitis. *Dig. Dis. Sci.* 2012; 57, 2955–2964.
 36. Ott S. J., Musfeldt M., Wenderoth D. F., Hampe J., Brant O., Fölsch U. R., Timmis K. N., Schreiber S. Reduction in diversity of the colonic mucosa associated bacterial microflora in patients with active inflammatory bowel disease. *Gut* 2004; 53, 685–693.
 37. Rausch P., Rehman A., Künzel S., Häslér R., Ott S. J., Schreiber S., Rosenstiel P., Franke A., Baines J. F. Colonic mucosa-associated microbiota is influenced by interaction of Crohn disease and FUT2 (Secretor) genotype. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2011; 108, 19030–19035.
 37. Bernstein C. N., Shanagan F. Disorders of a modern lifestyle: reconciling the epidemiology of inflammatory bowel disease. *Gut* 2008; 57, 1185–1191.
 39. Lupp C., Robertson M. L., Wickham M. E., Sekirov I., Champion O. L., Gaynor E. C., Finlay B. B. Host-mediated inflammation disrupts the intestinal microbiota and promotes the overgrowth of *Enterobacteriaceae*. *Cell Host Microbe* 2007; 2, 119–129.
 40. Brazil J. C., Louis N. A., Parkos C. A. The role of polymorphonuclear leukocyte trafficking in the perpetuation of inflammation during inflammatory bowel disease. *Inflamm. Bowel. Dis.* 2013; 19, 1556–1565.
 41. Rimoldi M., Chieppa M., Salucci V., Avogadri F., Sonzogni A., Sampietro GM., Nespoli A., Viale G., Allavena P., Rescigno M. Intestinal immune homeostasis is regulated by the crosstalk between epithelial cells and dendritic cells. *Nat. Immunol.* 2005; 6, 507–514.
 42. Hart A. L., Al-Hassi H. O., Rigby R. J., Bell S. J., Emmanuel A. V., Knight S. C., Kamm M. A., Stagg A. J. Characteristics of intestinal dendritic cells in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2005; 129, 50–65.
 43. Scott M. G., Nahm M. H., Macke K., Nash G. S., Bertovich M. J., MacDermott R. P. Spontaneous secretion of IgG subclasses by intestinal mononuclear cells: differences between ulcerative colitis, Crohn's disease and control. *Clin. Exp. Immunol.* 1986; 66, 209–215.
 44. MacDermott R. P., Nash G. S., Nahm M. H. Antibody secretion by human intestinal mononuclear cells from normal controls and inflammatory bowel disease patients. *Immunol. Invest.* 1989; 18, 449–457.
 45. Takahashi F., Das K. M. Isolation and characterization of a colonic autoantigen specifically recognized by colon tissue-bound immunoglobulin G from idiopathic ulcerative colitis. *J. Clin. Invest.* 1985; 76, 311–318.

46. **Marineatǎ A., Rezus E., Mihai C., Prelipcean C. C.** Extra intestinal manifestations and complications in inflammatory bowel disease. *Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi* 2014; 118, 279–288.
47. **Halstensen T. S., Das K. M., Brandtzaeg P.** Epithelial deposits of immunoglobulin G1 and activated complement colocalise with the Mr 40kD putative autoantigen in ulcerative colitis. *Gut* 1998; 34, 650–657.
48. **Murphy K. M., Stockinger B.** Effector T cell plasticity: flexibility in the face of changing circumstances. *Nat. Immunol.* 2010; 11, 674–680.
49. **O'Connor W., Zenewicz L. A., Flavell R. A.** The dual function of TH17 cells: shifting the focus to function. *Nat. Immunol.* 2010; 11, 471–476.
50. **Weaver C. T., Hatton R. D.** Interplay between the TH17 and Treg cell lineages: a (co-)evolutionary perspective. *Nat. Rev. Immunol.* 2009; 9, 883–889.
51. **Harrison O. J., Powrie F. M.** Regulatory T cells and immune tolerance in the intestine. *Cold Spring. Harb. Perspect. Biol.* 2013; 5, a018341.
52. **Mayne C. G., Williams C. B.** Induced and natural regulatory T cells in the development of inflammatory bowel disease. *Inflamm. Bowel Dis.* 2013; 19, 1772–1788.
53. **Huibregste I. L., van Lent A. U., van Deventer S. J. H.** Immunopathogenesis of IBD: insufficient suppressor function in the gut? *Gut* 2007; 56, 584–592.
54. **Takayama T., Kamada N., Chinen H., Okamoto S., Kitazume M. T., Chang J., Matuzaki Y., Suzuki S., Sugita A., Koganei K., Hisamatsu T., Kanai T., Hibi T.** Imbalance of NKp44⁺NKp46⁻ and NKp44⁻NKp46⁺ natural killer cells in the intestinal mucosa of patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2010; 139, 882–892, e1–e3.
55. **Fuss I. J., Joshi B., Yang Z., Degheidy H., Fichtner-Feigl S., de Souza H., Rieder F., Scaldaferrri F., Schirbel A., Scarpa M., West G., Yi C., Xu L., Leland P., Yao M., Mannon P., Puri R. K., Fiocchi C., Strober W.** IL-13R α 2-bearing, type II NKT cells reactive to sulfatide self-antigen populate the mucosa of ulcerative colitis. *Gut* 2014; 63, 1728–1736.
56. **Tait Wojno E. D., Artis D.** Innate lymphoid cells: balancing immunity, inflammation and tissue repair in the intestine. *Cell Host Microbe* 2012; 12, 445–457.
57. **Goldberg R., Prescott N., Lord G. M., MacDonald T. T., Powell N.** The unusual suspects – innate lymphoid cells as novel therapeutic targets in IBD. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2015; 12, 271–283.
58. **Kaser A., Zeissig S., Blumberg R. S.** Inflammatory bowel disease. *Annu. Rev. Immunol.* 2010; 28, 573–621.
59. **Kim D. H., Cheon J. H.** Pathogenesis of inflammatory bowel disease and recent advances in biologic therapies. *Immune Network* 2017; 17, 25–40.
60. **Kaser A., Blumberg R. S.** Endoplasmatic reticulum stress and intestinal inflammation. *Mucosal. Immunol.* 2010; 3, 11–16.
61. **Jass J. R., Walsh M. D.** Altered mucin expression in the gastrointestinal tract: a review. *J. Cell Mol. Med.* 2001; 5, 327–351.
62. **Wallace K. L., Zheng L. B., Kanazawa Y., Shih D. Q.** Immunopathology of inflammatory bowel disease. *World J. Gastroenterol.* 2014; 20, 6–21.
63. **Sartor R. B.** Mechanisms of disease: pathogenesis of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Nat. Clin. Pract. Gastroenterol. Hepatol.* 2006; 3, 390–407.