

К ВОПРОСУ О МЕХАНИЗМАХ ПОВЫШЕНИЯ ПРОНИЦАЕМОСТИ СТЕНКИ КИШЕЧНИКА ПРИ СТРЕССЕ

© Ворвуль А.О., Бобынцев И.И., Медведева О.А.

Курский государственный медицинский университет (КГМУ)

Россия, 305041, Курская область, г. Курск, ул. К. Маркса, д. 3

Одним из проявлений стрессорной реакции в толстой кишке является повышение проницаемости ее стенки вследствие развития воспалительной реакции на фоне изменения нейроэндокринной регуляции и состояния микробиоты. Данные процессы сопровождаются существенными изменениями гуморального гомеостаза и активности клеток, участвующих в развитии воспалительной реакции в стенке толстой кишки.

Нами был выполнен обзор литературы, **целью** которого были анализ и обобщение имеющихся данных исследований о механизмах реализации стресс-индуцированных изменений в кишечнике на молекулярном, клеточном и тканевом уровнях с участием регуляторных систем организма.

Поиск научной информации проводили в базах данных Web Of Science, Scopus, ScienceDirect, Medline, Российском индексе научного цитирования (РИНЦ), а также в поисковых системах Google Scholar, PubMed, Semantic Scholar, Taylor & Francis, Wiley Online Library и Bielefeld Academic Search Engine (BASE).

Показано, что проницаемость стенки имеет достаточно сложную регуляцию с участием кортикотропин-рилизинг фактора, тучных и дендритных клеток, эозинофилов, макрофагов, субстанции Р, фактора роста нервов, нейротензина, метаболитических факторов микробиоты (серотонина, короткоцепочечных жирных кислот, производных индола и конъюгированных жирных кислот), эпигенетических механизмов, оси HES1 (Hairy/Enhancer of Split-1) – GR (глюкокортикоидный рецептор), а также стресс-ассоциированного сигнального пути поляриности. При стрессе происходит изменение функционирования данных механизмов, приводящее к повышению проницаемости кишечной стенки. При этом происходит транслокация бактерий из просвета в нижележащие слои, что обуславливает активацию иммунного ответа с последующим развитием воспалительной реакции.

Представленные данные свидетельствуют о перспективности и обоснованности разработки методов коррекции стресс-индуцированных сдвигов в толстой кишке путем воздействия на центральные и местные механизмы реализации стрессорной реакции и состояние микробиоты.

Ключевые слова: стресс; проницаемость кишечника; иммунные клетки; нейропептиды; микробиота; эпигенетика; сигнальные пути.

Ворвуль Антон Олегович – очный аспирант, ассистент кафедры патофизиологии, мл. науч. сотрудник НИИ общей патологии, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0002-1529-6014. E-mail: vorvul1996@mail.ru (автор, ответственный за переписку)

Бобынцев Игорь Иванович – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой патофизиологии, директор НИИ общей патологии, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0001-7745-2599. E-mail: bobig@mail.ru

Медведева Ольга Анатольевна – д-р биол. наук, профессор, заведующий кафедрой микробиологии, вирусологии, иммунологии, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0002-2889-155X. E-mail: olgafrida@rambler.ru

Барьер слизистой оболочки толстой кишки, отделяющий просвет кишечника от внутренней среды, включает в себя пристеночную микробиоту, слой слизи и слизистую оболочку, в которой помимо однослойного столбчатого эпителия находятся бокаловидные, энтероэндокринные и М-клетки. Внутри собственной пластинки имеются кровеносные и лимфатические сосуды, иммунные клетки (тучные клетки (ТК), плазматические, дендритные, лимфоциты, макрофаги, эозинофилы) и значительное количество внутренних и внешних нервных окончаний. Все эти компоненты обладают исключительной реактивностью и адаптивностью, а также критическими эффекторными и модулирующими функциями, которые играют важную роль в контроле воспаления, метаболитических процессов, всасывания, секреции и транспорта макромолекул. Коммуникация при этом осуществляется за счет высвобождения широкого спектра химических медиаторов: нейропепти-

дов, нейрогормонов, нейротрансмиттеров, цитокинов, хемокинов, факторов роста и других регуляторных молекул.

В настоящее время проблема влияния стресса различной этиологии на состояние кишечной микробиоты и функций нервной системы является актуальным вопросом биомедицинской науки и ее широкое распространение обуславливает необходимость разработки патогенетически обоснованных методов коррекции стресс-индуцированных нарушений.

Известно, что ЖКТ обладает высокой реактивностью по отношению к стрессорному действию различной природы, в том числе в виде повышения проницаемости кишечника [1, 2] за счет активации ТК, высвобождения ацетилхолина, гистамина, цитокинов (ИФН-γ, ИЛ-4 и ИЛ-13) и фактора роста нервов [3].

Повышение проницаемости кишечного барьера способствует формированию неконтролируемого потока антигенов, микроорганизмов и

токсических веществ из просвета вглубь слизистой оболочки, что может вызвать активацию иммунитета и развитие воспалительной реакции [4–6]. Таким образом, состояние проницаемости кишечника является центральным механизмом предотвращения развития в нем вышеуказанных патологических изменений. Известно, что проницаемость стенки имеет достаточно сложную регуляцию с участием КРФ, тучных и дендритных клеток, эозинофилов, макрофагов, субстанции Р, фактора роста нервов, нейротензина, метаболических факторов микробиоты, а также эпигенетических механизмов, оси HES1 (Hairy/Enhancer of Split-1) – GR (глюкокортикоидный рецептор) и стресс-ассоциированного сигнального пути polarity.

Нами был проведен обзор литературы, целью которого были анализ и обобщение имеющихся данных исследований о механизмах реализации стресс-индуцированных изменений в кишечнике на молекулярном, клеточном и тканевом уровнях с участием регуляторных систем организма.

Поиск научной информации проводился в базах данных Scopus (<http://scopus.com/>), Web Of Science (<https://www.webofscience.com/>), ScienceDirect (<https://www.sciencedirect.com/>), Medline (<https://medlineplus.gov/>), Российском индексе научного цитирования (РИНЦ, <https://elibrary.ru/>), а также в поисковых системах Google Scholar (<https://scholar.google.com/>), PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), Semantic Scholar (<https://www.semanticscholar.org/>), Taylor & Francis (<https://www.tandfonline.com/>), Wiley Online Library (<https://onlinelibrary.wiley.com/>) и Bielefeld Academic Search Engine (BASE, <https://www.base-search.net/>).

СТРУКТУРА ЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ КОНТАКТОВ В СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКЕ ТОЛСТОЙ КИШКИ

Известно, что колоноциты плотно связаны друг с другом и герметизируют парацеллюлярное пространство через апикальный соединительный комплекс, состоящий из плотных контактов (ПК), адгезивных соединений и десмосом (рис. 1) [7, 8]. Расположенные на апикальном конце межклеточных пространств ПК определяют параклеточную проницаемость, создавая барьер для более крупных молекул и обеспечивая при этом диффузию воды, ионов и более мелких молекул через парацеллюлярный путь [9, 10]. ПК состоят из трансмембранных белков (клаудинов – Cldn, окклюдина – Ocld, трицеллюлина и молекул соединительной адгезии – JAM), которые взаимодействуют с белками

zonula occludens (ZO) и соединяют их с F-актином и миозином [10, 11]. Вызванное взаимодействием актина и миозина сокращение обуславливает раскрытие межклеточного пространства и повышает парацеллюлярную проницаемость. Следовательно, ПК являются основным фактором, определяющим парацеллюлярную проницаемость. При этом адгезивные соединения и десмосомы обеспечивают адгезию для поддержания межклеточных взаимодействий [10].

Основным компонентом адгезивных соединений является эпителиальный кадгерин (Е-кадгерин) – трансмембранный белок, взаимодействующий на соседних энтероцитах с внеклеточной частью Е-кадгерина, который связывается на цитоплазматической поверхности с β -катенином. Последний, в свою очередь, взаимодействует с α -катенином [11], который связан с F-актиновым цитоскелетом и наряду с Е-кадгерином регулирует сборку ПК, придавая дополнительную прочность апикальному соединительному комплексу [12].

Десмосомы представляют собой тип межклеточного соединения, которое обеспечивает прочную адгезию между соседними клетками. Они связаны с внутриклеточными промежуточными филаментами, такими как кератин, для придания механической прочности ткани кишечника [11].

Таким образом, парацеллюлярное пространство не является полностью непроницаемым для молекул и антигенов, позволяя ограниченному количеству молекул (менее 400 Да) проникать через него и достигать собственной пластинки. Поэтому предполагается, что данный механизм играет ключевую роль в индукции иммунной толерантности [6].

РОЛЬ НЕЙРОПЕПТИДОВ И ИММУННЫХ КЛЕТОК В ПОВЫШЕНИИ ПРОНИЦАЕМОСТИ ЭПИТЕЛИЯ КИШЕЧНОЙ СТЕНКИ

Кортикотропин-рилизинг фактор

КРФ имеет пептидную структуру из 41 аминокислотного остатка и является иницирующим фактором в активации гипоталамо-надпочечниковой системы при стрессе. Пептид продуцируется в паравентрикулярных ядрах гипоталамуса, высвобождается в порталные кровеносные сосуды внешней зоны срединного возвышения и достигает гипофиза, где связывается с рецепторами КРФ-R1 на кортикотропных клетках передней доли гипофиза и индуцирует секрецию

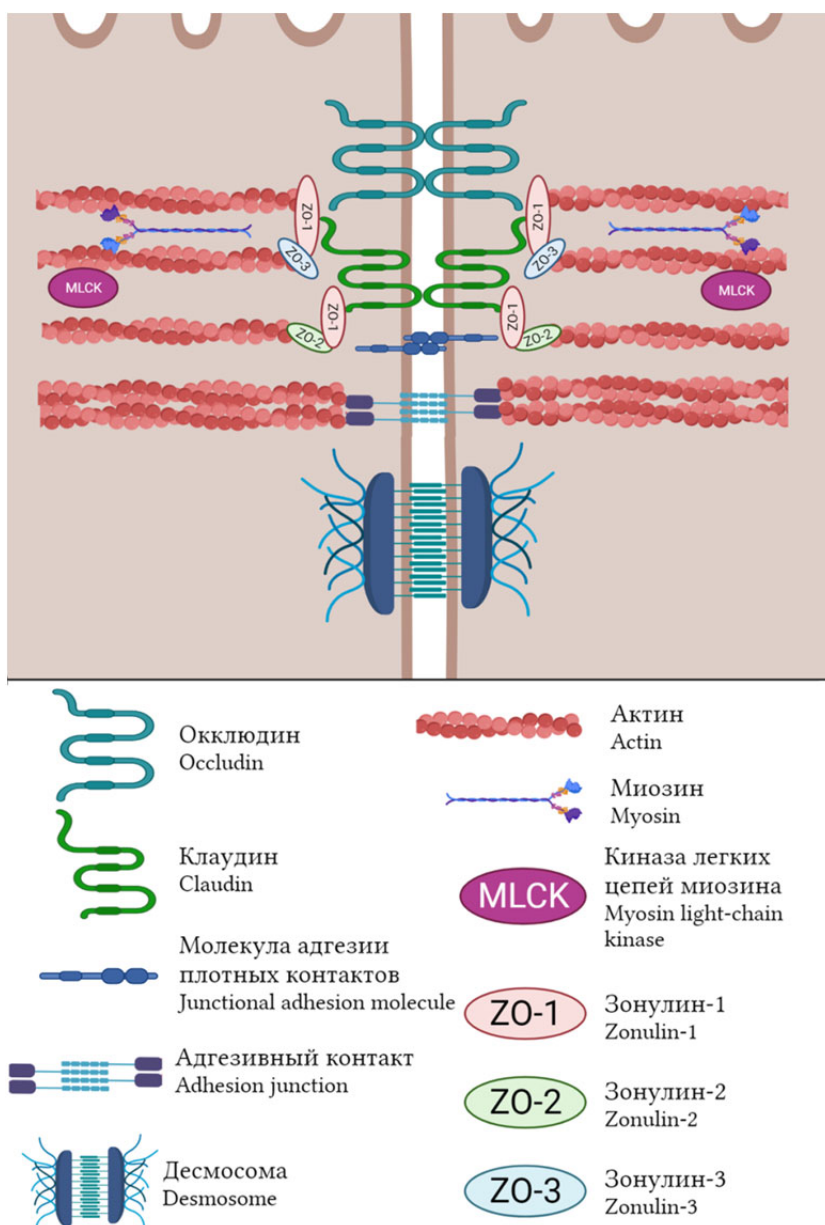


Рис. 1. Структура эпителиальных контактов в стенке кишечника

Fig. 1. Structure of junctions of the gut epithelium

гормона адренокортикотропина (АКТГ) [13]. Важно отметить, что пептиды группы урокортинов (урокартины 1, 2, 3 – Ucn 1, Ucn 2 и Ucn 3) имеют большое структурное сходство с КРФ [14, 15].

Как КРФ, так и Ucn экспрессируются в периферических тканях и могут высвобождаться локально региональными сенсорными и симпатическими нервами, иммунными и энтероэндокринными клетками для последующего участия в местных регуляторных реакциях [16-18].

КРФ и Ucn взаимодействуют с рецепторами КРФ-R1 и/или КРФ-R2, которые являются членами подсемейства V1 рецепторов с семьей трансмембранными доменами и имеют гомологию последовательностей на уровне 70% [19, 20]. Важно отметить, что сродство КРФ и урокорти-

нов к рецепторам КРФ-R1 и КРФ-R2 значительно различается [21]. Так, КРФ проявляет свое самое высокое сродство к рецепторам КРФ-R1 [21]. Ucn 1 проявляет равное сродство к обоим типам рецепторов КРФ (КРФ-R), тогда как Ucn 2 и Ucn 3 являются селективными агонистами КРФ-R2 [21].

Рецепторы КРФ связаны с G-белком и большинство физиологических эффектов КРФ в головном мозге и на периферии основано на взаимодействии КРФ и Ucn с белками Gas с последующей стимуляцией сигнальных каскадов, опосредованных цАМФ [21]. Передача сигналов G-белком после взаимодействия с лиганд-рецептором может увеличивать внутриклеточные концентрации Ca^{2+} или приводить к активации фосфокиназ A, B и C. G-белок также мо-

жет изменять паттерн фосфорилирования внутриклеточных белков и тем самым активировать митоген-активируемые протеинкиназы (МАРК) ERK1/2 и p38/МАРК [22-24]. Посредством данных сигнальных путей КРФ влияет на активность нейронов, эндотелиальных, эндокринных, гладкомышечных, эпителиальных и иммунных клеток [24, 25].

Установлено, что при моделировании вызванного стрессом повышения КРФ путем его экзогенного введения наблюдалось увеличение проницаемости толстой кишки [26], однако оно не развивалось при предварительном введении неселективного антагониста КРФ астрессина или КРФ9-41 [27-29]. При этом селективный агонист рецептора КРФ-1 кортагин [30], селективный антагонист КРФ-R1 SSR-125543 [29] и селективный антагонист КРФ-R2 антисаувагин-30 снижали проницаемость толстой кишки, что свидетельствует об участии обоих рецепторов КРФ в модуляции данного процесса [31]. В исследованиях на нескольких линиях культивируемых эпителиальных клеток показано, что КРФ индуцирует экспрессию Toll-подобного рецептора 4 (TLR4), а предварительная обработка антагонистом КРФ-R2 анталармином не вызвала подобного ответа. Сопутствующее присутствие КРФ и липополисахарида (ЛПС) повышало проницаемость стенки кишки для пероксидазы хрена и снижало трансэпителиальную резистентность. Данный эффект корректировался антагонистом КРФ-R2 и астрессинном 2-В на фоне повышения уровня Cldn-2. Аналогичным образом экспрессия TLR4 и Cldn-2 увеличивалась в тонком и толстом кишечнике беременных мышей, подвергнутых 10-дневному воздействию, в сочетании с увеличением проницаемости стенки для пероксидазы хрена. Данный эффект нивелировался введением спирального КРФ9-41 и антител к Cldn [32].

Тучные клетки

Тучные клетки выполняют защитную и иммунорегуляторную функцию на границе слизистой оболочки между организмом и окружающей средой. Известно, что слизистая оболочка кишечника является самой большой границей раздела между внутренней и внешней средой [33]. Вследствие большого разнообразия рецепторов ТК реагируют на различные типы раздражителей (микробные, нервные, иммунные, гормональные, метаболические и химические) высвобождением медиаторов, содержащихся в их цитоплазматических гранулах и липидных телах или синтезируемых *de novo*, тем самым выполняя антимикробные, неврологические, иммунные и метаболические функции [34].

В частности, в слизистой оболочке кишечника медиаторы, высвобождаемые ТК, влияют на целостность и жизнеспособность эпителия, способствуют секреции ионов и воды, стимулируют врожденные и адаптивные иммунные реакции, кровоток, коагуляцию и проницаемость сосудов, заживление ран и фиброз, а также облегчают нейроиммунные взаимодействия, которые способствуют перистальтике и восприятию боли [35].

Важным механизмом повышения проницаемости барьера слизистой оболочки толстой кишки является формирование патогенетической цепи стресс – КРФ – тучные клетки. Так, изменения секреции и проницаемости эпителиальных барьеров в кишечнике коррелируют со степенью инфильтрации ТК [36]. В условиях стресса мозг может влиять на состав микробиоты через гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось и за счет секреции кортикостероидов изменять проницаемость и барьерную функцию кишечника. ТК чувствительны к компонентам данной оси, поскольку на них локализованы рецепторы к КРФ, активация которых приводит к высвобождению цитокинов и других провоспалительных медиаторов [37]. Известно, что КРФ усиливает трансклеточное поглощение макромолекул в слизистой оболочке толстой кишки человека *in vitro* через КРФ-R1 и КРФ-R2, экспрессируемые на субэпителиальных ТК [38].

Контакты между ТК и нервными волокнами кишечника были установлены в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта. Также показано, что при воспалении их число увеличивается [39, 40]. При этом ТК взаимодействуют двусторонне как с кишечной, вегетативной, так и с центральной нервной системой через различные медиаторы и нейропептиды [41]. В основе взаимосвязи между проявлениями стресса и реакциями со стороны желудочно-кишечного тракта находится взаимодействие мозга и ТК за счет вовлечения блуждающего нерва [42, 43]. Так, ЦНС через внешние сенсорные блуждающие нервы вызывает дегрануляцию ТК кишечника, тогда как симпатическая активация блокирует данный процесс. В данном случае ТК, высвобождая биологически активные вещества, играют роль эффекторных клеток при неиммунном стимуле [44].

У животных, лишенных ТК (крысы Ws/Ws и мышей W/W (v), в условиях хронического стресса сохранялось нормальное функционирование желудочно-кишечного тракта, не отмечалось изменений структуры и функции эпителия, взаимодействия бактерий и эпителиальных клеток, а также признаков инфильтрации воспалительными клетками. Однако при этом наблюдались внекишечные проявления стресса: потеря

веса, повышенный уровень кортикостерона и эмоциональности [34]. Также было показано, что фармакологическое ингибирование активации ТК нивелировало вызванную стрессом повышенную проницаемость кишечника в различных моделях у животных [27, 45, 46]. Так, предварительное введение стабилизатора ТК доксантразола корригировало или полностью нивелировало повышение проницаемости кишечника в ответ на иммобилизационный стресс или внутрибрюшинное введение КРФ [45]. Кроме того, КРФ вызывал увеличение количества ТК, усиление адгезии бактерий и/или их проникновение в слизистую оболочку крыс, тогда как у крыс с дефицитом ТК таких изменений не отмечалось [47]. При этом известно, что стимуляция рецептора КРФ-R1 индуцировала секреторную активность в слизистой, а активация КРФ-R2 увеличивала проницаемость стенки [47].

Повышение кишечной парацеллюлярной проницаемости под влиянием КРФ может развиваться за счет зависимого от ТК высвобождения ФНО α и протеаз [48]. Установлено, что высвобождаемые при активации ТК триптаза и химаза индуцируют разрушение ПК посредством активации рецепторов, активируемых протеазой 2 типа из эпителиальных клеток [49–51]. Данный механизм включает В-аррестин-зависимую активацию p44/42 (ERK1/2) и последующую регуляцию реорганизации перифункционального F-актина в ПК колоноцитов, что вызывает увеличение проницаемости кишечника [49, 52]. Свидетельством важной роли химаза ТК в регулировании проницаемости кишечника является тот факт, что у мышей с дефицитом протеазы ТК 4 (гомолог человеческой химазы) снижена проницаемость кишечника и экспрессия Cldn-3 [53]. Также установлено, что активация рецепторов PAR2 химазой индуцирует фосфорилирование p38 и активацию сигнального пути p44/42 (ERK1/2). Данные изменения увеличивают экспрессию металлопротеазы-2, уменьшают экспрессию Cldn-5 и приводят к дисфункции эпителиального барьера [54]. В частности, химаза ТК слизистой оболочки крысы (rMCP-2) увеличивает проницаемость эпителия за счет изменения распределения ZO-1 и Occludin в эпителиальных клетках и расщепления Occludin, кадгерина 17 и протокадгерина альфа [55, 56].

Известно, что ФНО α также может повышать проницаемость эпителия, увеличивая экспрессию и активность киназы легкой цепи миозина (MLCK) [57, 58]. Кроме того, повышенные уровни ФНО α *in vivo* регулируют ПК кишечного эпителия независимо от MLCK, вызывая caveolin-1-зависимый эндоцитоз Occludin, который может привести к снижению барьерной функ-

ции [59]. Также ФНО α индуцирует увеличение проницаемости ПК *in vitro* посредством активации NF- κ B и изменения экспрессии белка ZO-1 [57].

Установлено, что ТК являются важным связующим звеном между энтеральной НС и ЦНС. В кишечнике они располагаются в непосредственной близости с сенсорными нервными волокнами слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, включая висцеральные афференты, которые экспрессируют ванилоидные рецепторы 1 (TRPV1) [60]. Аfferентная иннервация кишечных ТК может вызвать высвобождение гистамина, который действует через четыре типа гистаминовых рецепторов (HR). Активация HR1 и HR2 влияет на функцию кровеносных сосудов (расширение и повышенная проницаемость), гладких мышц (сокращение) и эпителиальных клеток (выработка слизи). Гистамин также воздействует на эпителиальные клетки, дендритные клетки, способствует активации Т-хелперов (Th) 1 через HR1 и подавляет активацию клеток Th1 и Th2 через HR2 [61].

Эозинофилы

Эозинофилы являются резидентными иммунными клетками слизистой оболочки кишечника по всей его длине и играют важную роль в изменении проницаемости кишечника [62]. Известно, что основной белок эозинофилов (MBP) влияет на барьерную функцию посредством подавления Occludin независимым от ТК способом [62], однако механизмы данного эффекта еще не определены. При этом быстрая активация передачи сигналов фосфорилирования тирозина MBP предполагает наличие рецептора MBP. Следует отметить, что у мышей линии Δ dblGATA-1^{-/-} (лишенных эозинофилов) не было отмечено изменения морфофункционального состояния стенки кишечника, повышения ее проницаемости и транслокации бактерий [63]. Также установлено, что пероксидаза эозинофилов является важным медиатором в патогенезе повышения парацеллюлярной проницаемости на модели колита, индуцированного декстран сульфатом натрия (DSS) [64].

Дендритные клетки

Дендритные клетки (ДК) кишечника формируют адаптивный иммунный ответ на патогенные внутрипросветные раздражители. В частности, у мышей с постинфекционным СРК установлено увеличение количества ДК в собственной пластинке кишечника, снижение их эндотарной активности и усиление способности стимулировать CD4⁺ Т-клетки. Кроме того, исследования *in vitro* с использованием клеток JAWSII показали, что ДК обладают способностью

продуцировать и секретировать КРФ. Комменсальные бактериальные штаммы могут стимулировать выработку КРФ в ДК, который может быть вовлечен в патогенез СРК [51, 65]. Так, установлена экспрессия КРФ-R1 и КРФ-R2 клетками JAWSII и ДК мезентериального лимфатического узла мыши [66, 67]. Также КРФ увеличивает выработку провоспалительных ИЛ-6 и МР-1 α и уменьшает образование противовоспалительного цитокина ИЛ-4, что способствует воспалению в зрелых JAWSII [67].

Макрофаги

Макрофаги распределены по всему желудочно-кишечному тракту и их функция заключается в поддержании тканевого гомеостаза путем фагоцитоза и очистки от патогенов, а также они действуют как антигенпрезентирующие клетки и секретируют широкий спектр цитокинов [68]. Медиаторы, продуцируемые эпителиальными клетками кишечника, и содержимое просвета кишечника обладают способностью стимулировать макрофаги слизистой оболочки [69].

Известно, что макрофаги обладают способностью секретировать КРФ [70, 71]. В частности, с использованием иммуногистохимического анализа показано, что мышинные макрофагальные клетки RAW264.7 продуцируют КРФ, а на их поверхности происходит экспрессия КРФ-R1 и КРФ-R2 [72]. Кроме того, в данных клетках КРФ, Ucn1 и Ucn2 через КРФ-R1 и КРФ-R2 увеличивают транскрипцию ФНО α [73]. У мышей BALB/c КРФ вызывал усиленное высвобождение провоспалительных цитокинов ФНО α и ИЛ-6 из макрофагов *in vitro*, а антагонист КРФ-R1 снижал повышенный уровень производных макрофагов ФНО α , ИЛ-1 β и ИЛ-6 в крови после ЛПС [74].

Агонисты КРФ-R1 и КРФ-R2 оказывают двухфазное действие на макрофаги. На ранних стадиях активация ими p38MAPK участвует в индукции ЦОГ-2 и продукции PGE2 в макрофагах. В свою очередь PGE2 подавляет ФНО α аутокринным/паракринным образом, способствуя таким образом переходному противовоспалительному действию. Однако на более поздних этапах активация p38/MAPK индуцирует транскрипцию ФНО α [75].

Субстанция P

Наряду с КРФ повышение кишечной проницаемости вызывают субстанция P (SP), фактор роста нервов (NGF) и нейротензин. SP является нейропептидом из 11 аминокислотных остатков, который вырабатывается нейрональными и не-нейронными клетками, в том числе иммунными. В условиях стресса SP продуцируется

в нервных окончаниях [76] и взаимодействует с рецепторами нейронина-1 (NK-1R), индуцируя высвобождение вазоактивных медиаторов из ТК, макрофагов, Т-клеток и способствуя секреции хлоридов, повышению проницаемости кишечника и сосудов [77, 78]. Также установлено, что при психологическом стрессе SP через рецепторы NK-1R и NK-2R способствовала высвобождению из эозинофилов КРФ, который вызывал активацию ТК и дисфункцию эпителиального барьера [79, 80]. Необходимо отметить, что триптаза, высвобождаемая ТК, через PAR2 опосредует высвобождение SP нейронами, вызывая нейрогенное воспаление [81].

Фактор роста нервов

Известно, что NGF опосредует висцеральную гиперчувствительность и дисфункцию кишечного барьера посредством взаимодействия с ТК и сенсорными нервными волокнами, экспрессирующими TRPV1 и кальцитонин-ген родственный пептид [82]. Установлено, что вызванное стрессом увеличение парацеллюлярной проницаемости кишечника может индуцироваться NGF, высвобождение которого происходит при активации рецепторов КРФ-R1 на ТК. Повышение проницаемости толстой кишки на фоне повышенной экспрессии NGF также было показано на модели материнской депривации было установлено [83, 84]. При этом введение NGF-специфических антител корректировало повышенную проницаемость [83]. NGF может влиять на проницаемость не только косвенно через ТК, но и непосредственно за счет взаимодействия со своим рецептором TrkA на эпителиальных клетках кишечника [85, 86].

Нейротензин

Одним из потенциальных медиаторов вызванных стрессом эффектов является пептид нейротензин, высвобождаемый из кишечных и некишечных источников. Известно, что центральное введение нейротензина приводило к повышению уровней АКГГ и кортикостерона [87-89]. Предварительное введение крысам антагониста рецептора нейротензина SR-48692 ингибировало высвобождение муцина толстой кишки, высвобождение простагландина E2 и вызванную иммобилизационным стрессом активацию ТК [90]. Кроме того, нейротензин оказывает влияние на секрецию хлоридов в толстой кишке через действие на нервные окончания слизистой оболочки, секрецию аденозина и простагландинов [91]. Также нейротензином регулируется абсорбция ионов, опосредованная активацией ТК и высвобождением гистамина [92].

Таким образом, основным пусковым фактором активации нейроиммунных механизмов стресс-индуцированного повышения проницаемости эпителия кишечника является КРФ как центрального, так и локального происхождения. Взаимодействие КРФ со своими рецепторами на поверхности тучных и иммунных клетках приводит к высвобождению широкого спектра веществ, которые нарушают функционирование ПК, разрушая белки ПК, либо изменяя их экспрессию.

ВЛИЯНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ МИКРОБИОТЫ НА МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ КИШЕЧНОГО ЭПИТЕЛИЯ

Представители кишечной микробиоты оказывают влияние на метаболический и иммунный статус макроорганизма, модулируя метаболизм питательных веществ, метаболизм ксенобиотиков и лекарств, а также выработку антимикробных метаболитов, которые ограничивают численность конкурирующих микробов за одну и ту же нишу. Взаимосвязь между хозяином и микробиотой была определена как синергическое влияние микробных метаболитов на иммунитет хозяина, энергетический метаболизм и клеточную коммуникацию [93-96]. Последние достижения в области метагеномики, метатранскриптомики и метаболомики позволили успешно обнаружить тысячи микробных метаболитов и связанных с ними генов для их синтеза. В настоящее время известно, что микробами в кишечнике человека вырабатывается около 50 000 метаболитов [97], которые непосредственно взаимодействуют с энтероцитами и иммунными клетками [96], оказывая значительное влияние на поддержание целостности самого кишечного барьера и гомеостаза кишечника [98, 99].

Важно отметить, что различные стрессорные воздействия (скученности, условий питания, иммобилизационного, термического, социального и др.) оказывают влияние не только на функции нервной системы, но и изменяют профиль кишечной микробиоты [100, 101]. При этом изменение качественного и количественного состава микробиоты может наблюдаться даже после кратковременного стрессорного воздействия [102]. Ранее нами было показано, что хронический иммобилизационный стресс приводил к изменению состава микробиоты толстой кишки в виде уменьшения количества облигатных микроорганизмов и увеличения условно-патогенных [103-106], которое было ассоциировано с воспалительными изменениями в стенке толстой кишки [107-109]. При этом

ежедневное внутрибрюшинное введение тафтина-ПП и N-синтетического аналога АКГГ, АКГГ4-7-ППП корригировало стресс-индуцированные изменения как в микробиоте толстой кишки, так и в ее стенке [104, 108, 109].

Поэтому в условиях стресса изменения профиля микробиоты могут вызвать дисбаланс поддерживающих барьерную функцию кишечного эпителия микробных метаболитов и повышение его проницаемости. К наиболее важным факторам в отношении изменения проницаемости кишечной стенки можно отнести серотонин, короткоцепочечные жирные кислоты (SCFA), производные индола и конъюгированные жирные кислоты.

Серотонин

Серотонин является сигнальной молекулой в оси мозг-кишечник-микробиота и играет важную роль в восприятии и передаче сигналов в желудочно-кишечном тракте [110, 111]. Установлено, что кишечная микробиота может оказывать значительное влияние на активность серотонинергической системы [112-114]. При этом серотонин слизистой оболочки играет непосредственную роль в регуляции проницаемости кишечника: предшественник серотонина 5-гидрокситриптофан (5-НТР) значительно снижал проницаемость кишечника у здоровых обследуемых за счет перераспределения ZO-1, а у пациентов с СРК приводил к дальнейшему снижению экспрессии Occludin [115].

Короткоцепочечные жирные кислоты (SCFA)

Короткоцепочечные жирные кислоты (бутират, ацетат и пропионат) представляют собой нейрогормональные сигнальные молекулы, продуцируемые бактериями *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Propionibacterium*, *Eubacterium*, *Lactobacillus*, *Clostridium*, *Roseburia* и *Prevotella* [116], и играют ключевую роль в функционировании кишечного барьера [117, 118]. Установлено, что бутират влияет на экспрессию белков ПК, включая Cldn-2, Occludin, цингулин, ZO-1 и ZO-2 [119]. Кроме того, бутират способствует увеличению активности АМР-активируемой протеинкиназы (АМРК) и уменьшению бактериальной транслокации [120-122].

Производные индола

Индол образуется в кишечнике из триптофана пищи в результате его катаболизма с помощью триптофаназы, экспрессируемой некоторыми микроорганизмами, например, *C. sporogenes*. Необходимо отметить, что индол и его производные необходимы для определения кворума бактерий и внутриклеточной сигнали-

зации. Микробные метаболиты триптофана также являются лигандами для рецептора ариловых углеводородов (AhR), активируемого лигандом фактора транскрипции, который распознает токсины окружающей среды и эндогенные лиганды. Активация AhR метаболитами триптофана способствует созреванию иммунных клеток и снижению колонизации патогенами [123]. Передача сигналов AhR в первую очередь влияет на индукцию иммунных реакций через ИЛ-22, который усиливает барьерную функцию кишечника. Установлено, что содержание индола в образцах фекалий GF-мышей было ниже в сравнении с обычными мышами, и уменьшение его уровня было ассоциировано со снижением экспрессии *Cldn7*, *Ocln*, *ZO-1*, *E-кадгерина 1* [124]. При этом добавление индола в питание GF-животных восстанавливало целостность их кишечного барьера за счет повышения экспрессии белков ПК [124].

Конъюгированные жирные кислоты

Некоторые представители кишечной микробиоты (*Bifidobacterium*, *Butyrivibrio*, *Enterobacter*, *Lactobacillus*, *Clostridium*, *Citrobacter*, *Roseburia*, *Klebsiella* и *Megasphaera*) способны продуцировать метаболиты конъюгированных жирных кислот из продуктов, обогащенных жирами [125]. Известно, что конъюгированные жирные кислоты, например, конъюгированная линолевая кислота (CLA) влияет на барьерную функцию кишечника. Так, введение транс-10 CLA вызывало повышение парацеллюлярной проницаемости в эпителиальных клетках толстой кишки Caco-2 вследствие перераспределения *ZO-1* и *Ocln* [126], а добавление CLA в пищевой рацион корригировало проявления DSS-индуцированного колита у мышей [127]. Следует отметить, что CLA уменьшала число бактерий рода *Bacteroides* и увеличивала количество *Bifidobacterium* и *Odoribacter*. Кроме того, введение CLA значительно повышало экспрессию белков ПК *ZO-1*, *Ocln* и *Cldn-3* в мышинной модели колита, вызванного DSS [127]. Установлено, что пробиотик *L. plantarum* ZS2058 продуцирует изомеры α -линоленовой кислоты, которые корригировали проявления вызванного DSS колита путем усиления барьерной функции кишечника за счет усиления регуляции *ZO-1*, *Ocln* и *Cldn-3* и *E-кадгерина 1* в тканях толстой кишки [128].

Таким образом, стресс-индуцированное изменение состава микробиоты толстой кишки может привести к дисбалансу поддерживающих барьерную функцию эпителия кишечника микробных метаболитов и повышению его проницаемости.

ДРУГИЕ МЕХАНИЗМЫ СТРЕСС-ИНДУЦИРОВАННОГО ПОВЫШЕНИЯ ПРОНИЦАЕМОСТИ КИШЕЧНОГО БАРЬЕРА

Эпигенетическая регуляция

Одним из возможных механизмов повышения проницаемости кишечника также является изменение эпигенетической регуляции генов, кодирующих белки межклеточных контактов. Так, установлена потенциальная роль H3K9me3 в увеличении парацеллюлярной проницаемости в условиях хронического стресса [129], который увеличивал репрессивное метилирование гистона H3K9me2/me3 и снижал связывание транскрипционного GR с промоторами генов *Ocln* и *Cldn-1*, что приводило к пониженной регуляции экспрессии белка и увеличению парацеллюлярной проницаемости. Кроме того, применение кортизола на модели колоноида человека приводило к снижению экспрессии *Ocln*. Данный эффект гормона нивелировался антагонистом GR RU486. Увеличение метилирования H3K9 и снижение уровней белков ПК может происходить под действием ИЛ-6 и данные изменения корригировались селективным ингибитором метилирования H3K9 UNC0642 [129]. Также отмечена возможная роль метилирования репрессивного гистона H3K27 в снижении экспрессии белков ПК [130]. Определенную роль в понижающей регуляции экспрессии гена и белка ПК в эпителии кишечника могут играть и реципрокные изменения (снижение функции) в гистонах-активаторах, такие как ацетилирование H3K27, которые связаны с активной экспрессией гена [131].

Ось HES1-GR

Кишечный эпителий состоит из миллионов смежных крипт, содержащих в своем основании стволовые клетки, которые генерируют клетки, ответственные за различные функции, включая секрецию и всасывание [132]. Хронический стресс нарушает гомеостаз эпителия толстой кишки и барьерную функцию с помощью различных механизмов вдоль оси крипты. Репрессор транскрипции основной структуры спираль-петля-спираль (bHLH) HES1 является клеточным маркером дифференцировки нейронов [133], также он необходим для дифференцировки энтероцитов толстой кишки [134-136]. Высокая экспрессия HES1 показана в клетках основания крипт толстой кишки [134]. Напротив, в апикальных и просветных клетках имеет место значительно большая экспрессия мРНК глюкокортикоидного рецептора (GR) по сравнению с базальными областями крипт [137]. Изменение отношения экспрессии HES1 и GR на протяже-

нии отдельной крипты толстой кишки получило название «ось HES1-GR». Впервые она была установлена при глюкокортикоид-индуцированной жировой болезни печени [138]. Репортерные плазмиды люциферазы с HES1-связывающими N-боксами и GR-связывающими элементами глюкокортикоидной регуляции (GRE), аналогичными промотору CLDN1 крысы, свидетельствуют о совместной регуляции транскрипции с помощью HES1 и NR3C1 без взаимодействия белок-белок [139]. В толстой кишке трансгенных мышей Cl-1Tg (с повышенной экспрессией Cldn1) отмечено повышение уровня мРНК HES1 и нарушение гомеостаза эпителия толстой кишки [140]. Данные факты свидетельствуют о том, что динамическое равновесие между HES1, Cldn1 и путями обратной связи может быть вовлечено в поддержание гомеостаза в эпителии толстой кишки. Такое взаимное распределение HES1 и GR вдоль крипт толстой кишки может регулировать экспрессию Cldn1 и барьерную функцию толстой кишки специфическим образом [140, 141].

Хронический стресс снижал общий уровень HES1 и GR в толстой кишке крыс и, как следствие, приводил к ослаблению регуляции Cldn1. В экспериментах с иммунопреципитацией хроматина установлено, что HES1 и GR связываются с промотором Cldn1 в крипах толстой кишки крыс. Связывание GR, но не HES1, с промотором Cldn1 значительно снижалось у хронически стрессированных животных и предотвращалось антагонистом GR RU486 [142].

Стресс-ассоциированный сигнальный путь полярности

Структурно-функциональное состояние эпителиальных барьеров, в том числе при стрессе, может определяться поляризацией эпителиальных клеток за счет различных сигнальных путей. Так, эпителиальная полярность регулируется набором эволюционно консервативных сигнальных путей, интеграция которых диктует общий морфогенез эпителия [143]. В частности, к ним относятся белки CDC42 и PAR, комплекс полярности PAR3-PAR6-aPKC и механизмы регуляции экзоцитоза мембран и модификации липидов [144, 145]. При этом установлена роль AMPK в поддержании полярности эпителиальных клеток и барьерных функций в условиях стресса [146-148], и данный механизм запускается исключительно в ответ на стрессорное воздействие.

Известно, что AMPK является эволюционно консервативной протеинкиназой, участвующей в регулировании энергетического гомеостаза [149]. Активированная нарушениями энерге-

тического баланса AMPK инициирует метаболические изменения для перепрограммирования метаболизма путем ингибирования несущественных анаболических процессов с потреблением АТФ, стимулируя одновременно катаболические пути доставки АТФ [149]. Исследования на клетках MDCK почек показали, что AMPK играет важную роль в поддержании барьерных функций эпителиальных клеток, а ее фармакологическая активация защищает структуру и барьерную функцию ПК [146, 147]. Значение активации AMPK для целостности кишечного барьера было установлено в культивируемых эпителиальных клетках кишечника в различных стрессовых условиях, включая истощение Ca^{2+} , повреждение кишечного барьера этанолом, ЛПС, окислительным стрессом или DSS [150-152]. Так, AMPK фосфорилирует белки ПК и ассоциированные с ними цингулин и G- α -взаимодействующий белок, связанный с везикулами (GIV), также известный как гирдин, что определяет молекулярные механизмы защиты эпителия путем стабилизации ПК и сохранения полярности клеток в условиях стресса [153-157].

Использование агонистов AMPK 5-аминоимидазол-4-карбоксамидного рибонуклеотида и метформина в условиях энергодифицита [146, 147] показало, что AMPK реализует свои эффекты через нижестоящий эффектор pS245-GIV [157]. На основании вышеизложенных результатов сигнальная ось AMPK—pS245 GIV была обозначена как «стресс-ассоциированный сигнальный путь полярности (stress-polarity signalling pathway)».

В дальнейшем было установлено, что при моделировании условий кишечного дисбиоза на энтероидных монослоях путем внесения *E. coli* K-12 или ЛПС бактерий в культуру клеток снижается экспрессия белков ПК и сопротивляемость электрическому току. При этом предварительное внесение в культуру метформина (активатора LKB1-AMPK сигнального пути) препятствовало развитию обозначенных выше нарушений кишечной проницаемости [154].

Таким образом, в результате вышеописанных стресс-индуцированных процессов в стенке толстой кишки происходит изменение проницаемости эпителиального барьера, что способствует транслокации микроорганизмов и их антигенов в слизистую оболочку кишечника [158-160].

МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ ПРИ ТРАНСЛОКАЦИИ БАКТЕРИЙ

Миграция бактерий и бактериальных антигенов через слизистую оболочку кишечника

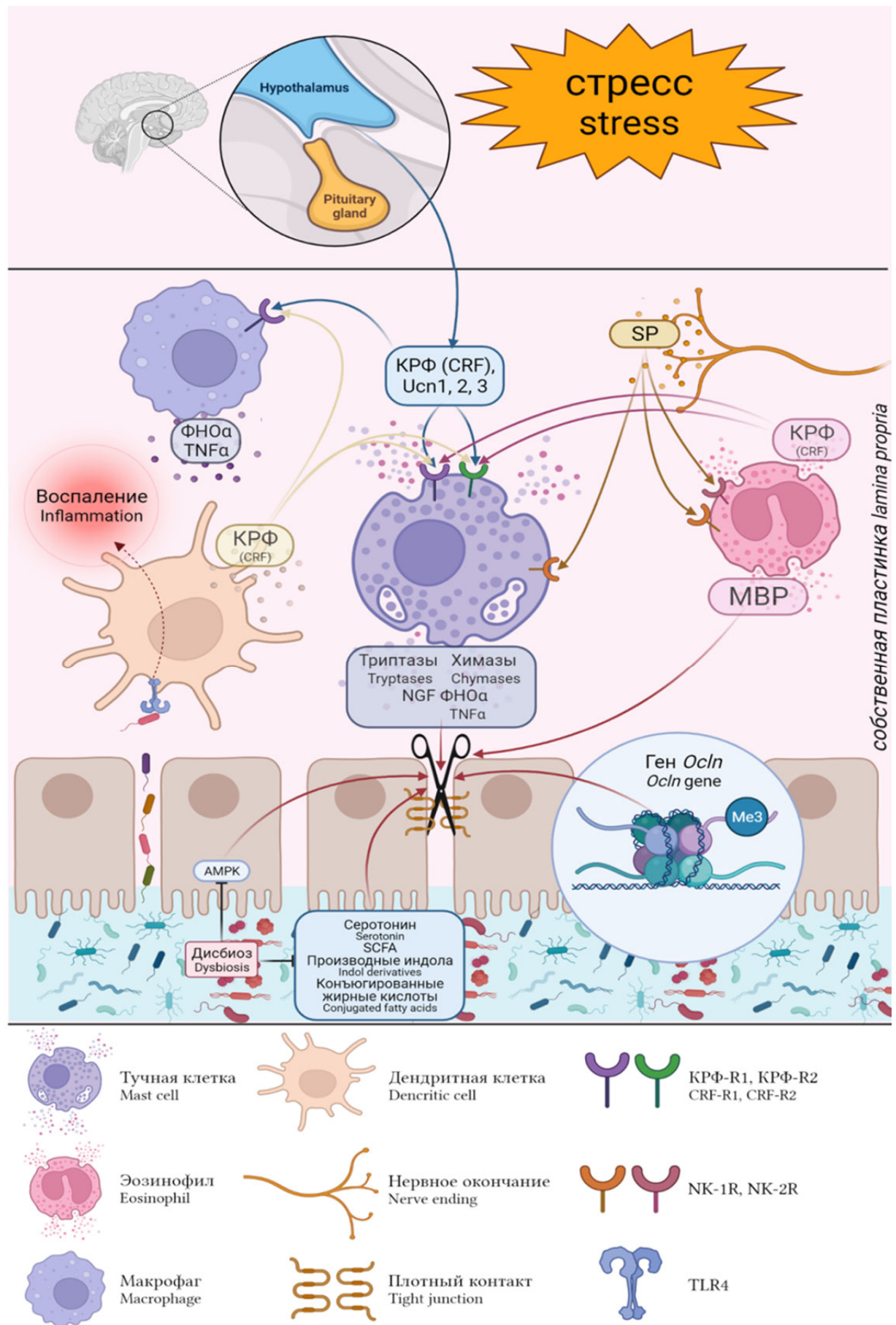


Рис. 2. Механизмы повышения проницаемости эпителия толстой кишки при стрессе.

Fig. 2. Mechanisms of increased gut permeability in stress.

вызывает провоспалительный иммунный ответ [161-164]. Грамотрицательные бактерии содержат ЛПС в стенках и везикулах, а его присутствие определяется CD14-TLR4 на клетках CD14 (нейтрофилах, макрофагах и дендритных клетках [165]). Путь TLR4/NLRP3 играет ключевую роль в регулировании гомеостаза кишечника, поддержании целостности кишечного эпителиального барьера и снижении смертности при экспериментальном колите, а также может влиять на состав кишечной микробиоты [166]. Взаимодействие TLR4, CD14 и ко-рецептора MD-2 приводит к активации домена смерти MyD88, который рекрутирует и активирует белки-линкеры: интеллейкин-1 рецептор ассоциированную киназу (IRAK) 4, IRAK1 и ассоциированный с рецептором ФНО α фактор 6 (TRAF6) (рис. 3). Последний может образовывать комплекс с UBC1/3UEV1A и функционировать как убиквитинлигаза E3, которая активирует трансформирующий фактор роста- β в активированную ки-

назу 1 (TAK1) на мембране. Затем TAK1 активирует нижестоящие ингибирующие пути I κ B-киназы и MAPK и усиливает воспалительную реакцию [167, 168]. В свою очередь, NLRP3 связывается с апоптоз-ассоциированным Speck-подобным белком (ASC), что приводит к повышенной выработке прокаспазы-1. В дальнейшем данный белок преобразуется в активированную каспазу-1, способствующую секреции ИЛ-1 β и развитию воспалительной реакции [169, 170]. Взаимодействие ЛПС с TLR4 также активирует MyD88-независимый путь с последующим высвобождением NF- κ B и регуляторного фактора интерферона 3 (IRF3), их транслокацией в ядро и активацией инфламмасомы NLRP3 [171]. Результатом данного каскада внутриклеточных реакций является увеличение экспрессии провоспалительных цитокинов (ФНО α , ИЛ-6, ИЛ-8, ИФН γ) в колоноцитах и увеличение их уровней в сыворотке крови [166, 172, 173].

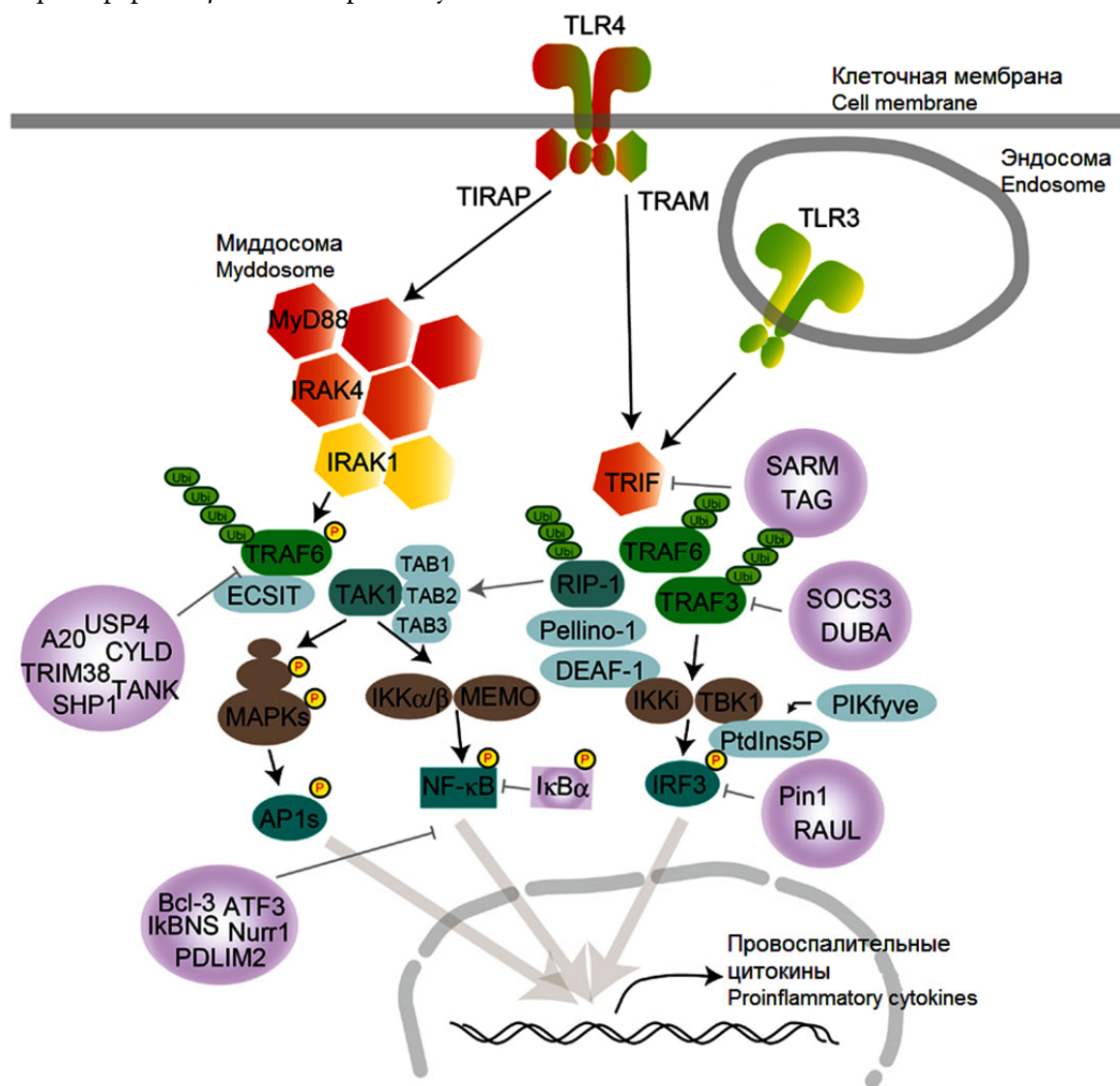


Рис. 3. Сигнальные пути Toll-подобного рецептора 4. Адаптировано из [166].

Fig. 3. Toll-like receptor 4 signalling. Adapted from [166].

Также известно, что ЛПС увеличивает КРФ мРНК в толстой кишке крысы и активирует периферическую передачу сигналов КРФ [174, 175], что дополнительно стимулирует систему TLR4-цитокинов. В данном контексте периферический КРФ и активация TLR4-цитокиновой системы могут образовывать порочный круг, активируя друг друга.

Таким образом, выполненный анализ данных литературы свидетельствует о наличии целого ряда механизмов реализации стресс-индуцированных изменений в кишечнике на молекулярном, клеточном и тканевом уровнях с участием всех регуляторных систем организма. Одним из наиболее важных проявлений стрессорной реакции в толстой кишке является повышение проницаемости ее стенки вследствие развития воспалительной реакции на фоне изменения нейроэндокринной регуляции и состояния микробиоты. Данные процессы сопровождаются существенными изменениями гуморального гомеостаза и активности клеток, участвующих в развитии воспалительной реакции в стенке толстой кишки. На основании изложенных данных, а также высокого уровня стрессорного воздействия в современной среде обитания, представляется перспективной и обоснованной разработка методов коррекции стресс-индуцированных сдвигов в толстой кишке путем воздействия на центральные и местные механизмы реализации стрессорной реакции и состояние микробиоты.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bailey M.T., Dowd S.E., Galley J.D., Hufnagle A.R., Allen R.G., Lyte M. Exposure to a Social Stressor Alters the Structure of the Intestinal Microbiota: Implications for Stressor-Induced Immunomodulation. *Brain Behav Immun.* 2011;25(3):397. DOI: 10.1016/j.bbi.2010.10.023
2. Saunders P.R., Hanssen N.P., Perdue M.H. Cholinergic nerves mediate stress-induced intestinal transport abnormalities in Wistar-Kyoto rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 1997;273(2):G486–490. DOI: 10.1152/ajpgi.1997.273.2.G486
3. Kim Y.S., Lee M.Y., Ryu H.S., Choi E.-S., Oh J.T., Yun K.J., Choi S.C. Regional differences in chronic stress-induced alterations in mast cell and protease-activated receptor-2-positive cell numbers in the colon of Ws/Ws rats. *J Neurogastroenterol Motil.* 2014;20(1):54–63. DOI: 10.5056/jnm.2014.20.1.54
4. Soderholm J.D., Perdue M.H. II. Stress and intestinal barrier function. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2001;280(1):G7–13. DOI: 10.1152/ajpgi.00337.2005
5. Chen H.-Q., Yang J., Zhang M., Zhou Y.-K., Shen T.-Y., Chu Z.-X., Zhang M., Hang X.-M. et al. Lactobacillus plantarum ameliorates colonic epithelial barrier dysfunction by modulating the apical junctional complex and PepT1 in IL-10 knockout mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2010;299(6):G1287–1297. DOI: 10.1152/ajpgi.00196.2010
6. Su L., Shen L., Clayburgh D.R., Nalle S.C., Sullivan E.A., Meddings J.B., Abraham C., Turner J.R. Targeted epithelial tight junction dysfunction causes immune activation and contributes to development of experimental colitis. *Gastroenterology.* 2009;136(2):551–563. DOI: 10.1053/j.gastro.2008.10.081
7. Wells J.M., Brummer R.J., Derrien M., MacDonald T.T., Troost F., Cani P.D., Theodorou V., Dekker J. et al. Homeostasis of the gut barrier and potential biomarkers. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2016;312(3):G171–193. DOI: 10.1152/ajpgi.00048.2015
8. Choi W., Yeruva S., Turner J.R. Contributions of intestinal epithelial barriers to health and disease. *Exp Cell Res.* 2017;358(1):71–77. DOI: 10.1016/j.yexcr.2017.03.036. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S001448271730157X>
9. Van Spaendonck H., Ceuleers H., Witters L., Patteet E., Joossens J., Augustyns K., Lambeir A.-M., De Meester I. et al. Regulation of intestinal permeability: The role of proteases. *World J Gastroenterol.* 2017;23(12):2106–2123. DOI: 10.3748/wjg.v23.i12.2106
10. Wells J.M., Brummer R.J., Derrien M., MacDonald T.T., Troost F., Cani P.D., Theodorou V., Dekker J. et al. Homeostasis of the gut barrier and potential biomarkers. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2016;312(3):G171–193. DOI: 10.1152/ajpgi.00048.2015
11. Van Spaendonck H., Ceuleers H., Witters L., Patteet E., Joossens J., Augustyns K., Lambeir A.-M., De Meester I. et al. Regulation of intestinal permeability: The role of proteases. *World J Gastroenterol.* 2017;23(12):2106–2123. DOI: 10.3748/wjg.v23.i12.2106
12. Odenwald M.A., Turner J.R. The intestinal epithelial barrier: a therapeutic target? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017;14(1):9–21. DOI: 10.1038/nrgastro.2016.169
13. Lightman S.L. The Neuroendocrinology of Stress: A Never Ending Story. *J Neuroendocrinol.* 2008;20(6):880–884. DOI: 10.1111/j.1365-2826.2008.01711.x
14. Fekete É.M., Zorrilla E.P. Physiology, pharmacology, and therapeutic relevance of urocortins in mammals: Ancient CRF paralogs. *Front Neuroendocrinol.* 2007;28(1):1–27. DOI: 10.1016/j.yfrne.2006.09.002. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0091302206003773>
15. Stengel A., Taché Y. Neuroendocrine Control of the Gut During Stress: Corticotropin-Releasing Factor

- Signaling Pathways in the Spotlight. *Annu Rev Physiol.* 2009;71(1):219–239. DOI: 10.1146/annurev.physiol.010908.163221
16. Karalis K., Sano H., Redwine J., Listwak S., Wilder R.L., Chrousos G.P. Autocrine or paracrine inflammatory actions of corticotropin-releasing hormone in vivo. *Science.* 1991;254(5030):421–423. DOI: 10.1126/science.1925600
17. Liu S., Gao N., Hu H.-Z., Wang X., Wang G.-D., Fang X., Gao X., Xia Y. et al. Distribution and chemical coding of corticotropin-releasing factor-immunoreactive neurons in the guinea pig enteric nervous system. *J Comp Neurol.* 2006;494(1):63–74. DOI: 10.1002/cne.20781
18. Fekete É.M., Zorrilla E.P. Physiology, pharmacology, and therapeutic relevance of urocortins in mammals: Ancient CRF paralogs. *Front Neuroendocrinol.* 2007;28(1):1–27. DOI: 10.1016/j.yfrne.2006.09.002
19. Hillhouse E.W., Grammatopoulos D.K. The Molecular Mechanisms Underlying the Regulation of the Biological Activity of Corticotropin-Releasing Hormone Receptors: Implications for Physiology and Pathophysiology. *Endocr Rev.* 2006;27(3):260–286. DOI: 10.1210/er.2005-0034
20. Markovic D., Lehnert H., Levine M.A., Grammatopoulos D.K. Structural Determinants Critical for Localization and Signaling within the Seventh Transmembrane Domain of the Type 1 Corticotropin Releasing Hormone Receptor: Lessons from the Receptor Variant R1d. *Mol Endocrinol.* 2008;22(11):2505–2519. DOI: 10.1210/me.2008-0177
21. Hauger R.L., Grigoriadis D.E., Dallman M.F., Plotzky P.M., Vale W.W., Dautzenberg F.M. International Union of Pharmacology. XXXVI. Current Status of the Nomenclature for Receptors for Corticotropin-Releasing Factor and Their Ligands. *Pharmacol Rev.* 2003;55(1):21–26. DOI: 10.1124/pr.55.1.3
22. Gutknecht E., Van der Linden I., Van Kolen K., Verhoeven K.F.C., Vauquelin G., Dautzenberg F.M. Molecular Mechanisms of Corticotropin-Releasing Factor Receptor-Induced Calcium Signaling. *Mol Pharmacol.* 2009;75(3):648–657. DOI: 10.1124/mol.108.050427. URL: <http://molpharm.aspetjournals.org/content/75/3/648.abstract>
23. Grossini E., Molinari C., Mary D.A.S.G., Uberti F., Ribichini F., Caimmi P.P., Vacca G. Urocortin II Induces Nitric Oxide Production Through cAMP and Ca²⁺ Related Pathways in Endothelial Cells. *Cell Physiol Biochem.* 2009;23(1–3):87–96. DOI: 10.1159/000204097
24. Hillhouse E.W., Grammatopoulos D.K. The Molecular Mechanisms Underlying the Regulation of the Biological Activity of Corticotropin-Releasing Hormone Receptors: Implications for Physiology and Pathophysiology. *Endocr Rev.* 2006;27(3):260–286. DOI: 10.1210/er.2005-0034
25. Black P.H. Stress and the inflammatory response: A review of neurogenic inflammation. *Brain Behav Immun.* 2002;16(6):622–653. DOI: 10.1016/s0889-1591(02)00021-1. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0889159102000211>
26. Saunders P.R., Santos J., Hanssen N.P.M., Yates D., Groot J.A., Perdue M.H. Physical and psychological stress in rats enhances colonic epithelial permeability via peripheral CRH. *Dig Dis Sci.* 2002;47(1):208–215. DOI: 10.1023/a:1013204612762
27. Santos J., Saunders P.R., Hanssen N.P.M., Yang P.-C., Yates D., Groot J.A., Perdue M.H. Corticotropin-releasing hormone mimics stress-induced colonic epithelial pathophysiology in the rat. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 1999;277(2):G391–399. DOI: 10.1152/ajpgi.1999.277.2.G391
28. Soderholm J.D., Yates D.A., Gareau M.G., Yang P.-C., MacQueen G., Perdue M.H. Neonatal maternal separation predisposes adult rats to colonic barrier dysfunction in response to mild stress. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2002;283(6):G1257–1263. DOI: 10.1152/ajpgi.00314.2002
29. Barreau F., Cartier C., Leveque M., Ferrier L., Moriez R., Laroute V., Rosztoczy A., Fioramonti J. et al. Pathways involved in gut mucosal barrier dysfunction induced in adult rats by maternal deprivation: corticotrophin-releasing factor and nerve growth factor interplay. *J Physiol.* 2007;580(1):347–356. DOI: 10.1113/jphysiol.2006.120907
30. Larauche M., Gourcerol G., Wang L., Pambukchian K., Brunnhuber S., Adelson D.W., Rivier J., Million M. et al. Cortagine, a CRF1 agonist, induces stresslike alterations of colonic function and visceral hypersensitivity in rodents primarily through peripheral pathways. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2009;297(1):215–227. DOI: 10.1152/ajpgi.00072.2009
31. Gareau M.G., Jury J., Perdue M.H. Neonatal maternal separation of rat pups results in abnormal cholinergic regulation of epithelial permeability. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2007;293(1):198–203. DOI: 10.1152/ajpgi.00392.2006
32. Yu Y., Liu Z.Q., Liu X.Y., Yang L., Geng X.R., Yang G., Liu Z.G., Zheng P.Y. et al. Stress-Derived Corticotropin Releasing Factor Breaches Epithelial Endotoxin Tolerance. *PLoS One.* 2013;8(6):e65760. DOI: 10.1371/journal.pone.0065760
33. Albert-Bayo M., Paracuellos I., González-Castro A.M., Rodríguez-Urrutia A., Rodríguez-Lagunas M.J., Alonso-Cotoner C., Santos J., Vicario M. Intestinal Mucosal Mast Cells: Key Modulators of Barrier Function and Homeostasis. *Cells.* 2019;8(2):135. DOI: 10.3390/cells8020135
34. Wernersson S., Pejler G. Mast cell secretory granules: armed for battle. *Nat Rev Immunol.* 2014;14(7):478–494. DOI: 10.1038/nri3690
35. Bischoff S.C. Role of mast cells in allergic and non-allergic immune responses: comparison of human and murine data. *Nat Rev Immunol.* 2007;7(2):93–104. DOI: 10.1038/nri2018
36. Traina G. The role of mast cells in the gut and brain. *J Integr Neurosci.* 2021;20(1):185–196. DOI: 10.31083/j.jin.2021.01.313
37. Cao J., Papadopoulou N., Kempuraj D., Boucher W.S., Sugimoto K., Cetrulo C.L., Theoharides T.C. Human mast cells express corticotropin-releasing hormone (CRH) receptors and CRH leads to selective secretion

- of vascular endothelial growth factor. *J Immunol.* 2005;174(12):7665–7675.
DOI: 10.4049/jimmunol.174.12.7665
38. Smith F., Clark J.E., Overman B.L., Tozel C.C., Huang J.H., Rivier J.E.F., Blisklager A.T., Moeser A.J. Early weaning stress impairs development of mucosal barrier function in the porcine intestine. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2010;298(3):G352–363. DOI: 10.1152/ajpgi.00081.2009
39. Stead R.H., Dixon M.F., Bramwell N.H., Riddell R.H., Bienenstock J. Mast cells are closely apposed to nerves in the human gastrointestinal mucosa. *Gastroenterology.* 1989;97(3):575–585. DOI: 10.1016/0016-5085(89)90627-6
40. Barbara G., Stanghellini V., De Giorgio R., Cremon C., Cottrell G.S., Santini D., Pasquinelli G., Morselli-Labate A.M. et al. Activated mast cells in proximity to colonic nerves correlate with abdominal pain in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2004;126(3):693–702.
DOI: 10.1053/j.gastro.2003.11.055
41. Buhner S., Schemann M. Mast cell-nerve axis with a focus on the human gut. *Biochim Biophys Acta.* 2012;1822(1):85–92. DOI: 10.1016/j.bbadis.2011.06.004
42. Dong H., Zhang X., Wang Y., Zhou X., Qian Y., Zhang S. Suppression of brain mast cells degranulation inhibits microglial activation and central nervous system inflammation. *Mol Neurobiol.* 2017;54(2):997–1007. DOI: 10.1007/s12035-016-9720-x
43. Carabotti M., Scirocco A., Maselli M.A., Severi C. The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Ann Gastroenterol.* 2015;28(2):203–209.
44. Traina G. Mast cells in the brain – Old cells, new target. *J Integr Neurosci.* 2017;16(s1):S69–83. DOI: 10.3233/JIN-170068
45. Santos J., Yates D., Guilarte M., Vicario M., Alonso C., Perdue M.H. Stress neuropeptides evoke epithelial responses via mast cell activation in the rat colon. *Psychoneuroendocrinology.* 2008;33(9):1248–1256. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2008.07.002
46. Wallon C., Persborn M., Jönsson M., Wang A., Phan V., Lampinen M., Vicario M., Santos J. et al. Eosinophils express muscarinic receptors and corticotropin-releasing factor to disrupt the mucosal barrier in ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2011;140(5):1597–1607.
DOI: 10.1053/j.gastro.2011.01.042
47. Teitelbaum A.A., Gareau M.G., Jury J., Yang P.C., Perdue M.H. Chronic peripheral administration of corticotropin-releasing factor causes colonic barrier dysfunction similar to psychological stress. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2008;295(3):G452–459. DOI: 10.1152/ajpgi.90210.2008
48. Overman E.L., Rivier J.E., Moeser A.J. CRF Induces Intestinal Epithelial Barrier Injury via the Release of Mast Cell Proteases and TNF- α . *PLoS One.* 2012;7(6):e39935. DOI: 10.1371/journal.pone.0039935
49. Gebhardt T., Gerhard R., Bedoui S., Erpenbeck V.J., Hoffmann M.W., Manns M.P., Bischoff S.C. β 2-Adrenoceptor-mediated suppression of human intestinal mast cell functions is caused by disruption of filamentous actin dynamics. *Eur J Immunol.* 2005;35(4):1124–1132. DOI: 10.1002/eji.200425869
50. Goldblum S.E., Rai U., Tripathi A., Thakar M., De Leo L., Di Toro N., Not T., Ramachandran R. et al. The active Zot domain (aa 288–293) increases ZO-1 and myosin 1C serine/threonine phosphorylation, alters interaction between ZO-1 and its binding partners, and induces tight junction disassembly through proteinase activated receptor 2 activation. *FASEB J.* 2011;25(1):144–158. DOI: 10.1096/fj.10-158972
51. Koido S., Ohkusa T., Kan S., Takakura K., Saito K., Komita H., Ito Z., Kobayashi H. et al. Production of corticotropin-releasing factor and urocortin from human monocyte-derived dendritic cells is stimulated by commensal bacteria in intestine. *World J Gastroenterol.* 2014;20(39):14420–14429.
DOI: 10.3748/wjg.v20.i39.14420
52. Jacob C., Yang P.-C., Darmoul D., Amadesi S., Saito T., Cottrell G.S., Coelho A.-M., Singh P. et al. Mast cell tryptase controls paracellular permeability of the intestine: role of protease-activated receptor 2 and β -arrestins. *J Biol Chem.* 2005;280(36):31936–31948. DOI: 10.1074/jbc.M506338200
53. Groschwitz K.R., Ahrens R., Osterfeld H., Gurish M.F., Han X., Åbrink M., Finkelman F.D., Pejler G. et al. Mast cells regulate homeostatic intestinal epithelial migration and barrier function by a chymase/Mcpt4-dependent mechanism. *Proc Natl Acad Sci.* 2009;106(52):22381–22386.
DOI: 10.1073/pnas.0906372106
54. Groschwitz K.R., Wu D., Osterfeld H., Ahrens R., Hogan S.P. Chymase-mediated intestinal epithelial permeability is regulated by a protease-activating receptor/matrix metalloproteinase-2-dependent mechanism. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2013;304(5):G479–489. DOI: 10.1152/ajpgi.00186.2012
55. Scudamore C.L., Jepson M.A., Hirst B.H., Hugh R., Miller P. The rat mucosal mast cell chymase, RMCP-11, alters epithelial cell monolayer permeability in association with altered distribution of the tight junction proteins ZO-1 and occludin. *Eur J Cell Biol.* 1998;75(4):321–330. DOI: 10.1016/s0171-9335(98)80065-4
56. Fu Z., Thorpe M., Hellman L. rMCP-2, the major rat mucosal mast cell protease, an analysis of its extended cleavage specificity and its potential role in regulating intestinal permeability by the cleavage of cell adhesion and junction proteins. *PLoS One.* 2015;10(6):e0131720.
DOI: 10.1371/journal.pone.0131720
57. Ma T.Y., Iwamoto G.K., Hoa N.T., Akotia V., Pedram A., Boivin M.A., Said H.M. TNF- α -induced increase in intestinal epithelial tight junction permeability requires NF- κ B activation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2004;286(3):G367–376.
DOI: 10.1152/ajpgi.00173.2003
58. Zolotarevsky Y., Hecht G., Koutsouris A., Gonzalez D.E., Quan C., Tom J., Mrsny R.J., Turner J.R. A membrane-permeant peptide that inhibits MLC kinase restores barrier function in vitro models of intestinal disease. *Gastroenterology.* 2002;123(1):163–172. DOI: 10.1053/gast.2002.34235

59. Marchiando A.M., Shen L., Graham W.V., Weber C.R., Schwarz B.T., Austin J.R., Raleigh D.R., Guan Y. et al. Caveolin-1-dependent occludin endocytosis is required for TNF-induced tight junction regulation in vivo. *J Cell Biol.* 2010;189(1):111–126. DOI: 10.1083/jcb.200902153
60. Traina G. Mast Cells in Gut and Brain and Their Potential Role as an Emerging Therapeutic Target for Neural Diseases. *Front Cell Neurosci.* 2019;13:345. DOI: 10.3389/fncel.2019.00345
61. Bischoff S.C., Krämer S. Human mast cells, bacteria, and intestinal immunity. *Immunol Rev.* 2007;217(1):329–337. DOI: 10.1111/j.1600-065X.2007.00523.x
62. Furuta G.T., Nieuwenhuis E.E.S., Karhausen J., Gleich G., Blumberg R.S., Lee J.J., Ackerman S.J. Eosinophils alter colonic epithelial barrier function: role for major basic protein. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2005;289(5):G890–897. DOI: 10.1152/ajpgi.00015.2005
63. Singh G., Brass A., Knight C.G., Cruickshank S.M. Gut eosinophils and their impact on the mucus-resident microbiota. *Immunology.* 2019;158(3):194–205. DOI: 10.1111/imm.13110
64. Forbes E., Murase T., Yang M., Matthaei K.I., Lee J.J., Lee N.A., Foster P.S., Hogan S.P. Immunopathogenesis of experimental ulcerative colitis is mediated by eosinophil peroxidase. *J Immunol.* 2004;172(9):5664–5675. DOI: 10.4049/jimmunol.172.9.5664
65. Hojo M., Ohkusa T., Tomeoku H., Koido S., Asaoka D., Nagahara A., Watanabe S. Corticotropin-releasing factor secretion from dendritic cells stimulated by commensal bacteria. *World J Gastroenterol.* 2011;17(35):4017–4022. DOI: 10.3748/wjg.v17.i35.4017
66. Meng L., Lu Z., Xiaoteng W., Yue H., Bin L., Lina M., Zhe C. Corticotropin-releasing Factor Changes the Phenotype and Function of Dendritic Cells in Mouse Mesenteric Lymph Nodes. *J Neurogastroenterol Motil.* 2015;21(4):571–580. DOI: 10.5056/jnm15019
67. Hu Y., Li M., Lu B., Wang X., Chen C., Zhang M. Corticotropin-releasing factor augments LPS-induced immune/inflammatory responses in JAWSII cells. *Immunol Res.* 2016;64(2):540–547. DOI: 10.1007/s12026-015-8740-3
68. Hughes P.A., Zola H., Penttilä I.A., Blackshaw L.A., Andrews J.M., Krumbiegel D. Immune activation in irritable bowel syndrome: can neuroimmune interactions explain symptoms? *Am J Gastroenterol.* 2013;108(7):1066–1074. DOI: 10.1038/ajg.2013.120
69. Vanner S.J., Greenwood-Van Meerveld B., Mawe G.M., Shea-Donohue T., Verdu E.F., Wood J., Grundy D. Fundamentals of neurogastroenterology: basic science. *Gastroenterology.* 2016;150(6):1280–1291. DOI: 10.1053/j.gastro.2005.11.060
70. Baker C., Richards L.J., Dayan C.M., Jessop D.S. Corticotropin-Releasing Hormone Immunoreactivity in Human T and B Cells and Macrophages: Colocalization With Arginine Vasopressin. *J Neuroendocrinol.* 2003;15(11):1070–1074. DOI: 10.1046/j.1365-2826.2003.01099.x
71. Saruta M., Takahashi K., Suzuki T., Torii A., Kawakami M., Sasano H. Urocortin 1 in Colonic Mucosa in Patients with Ulcerative Colitis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(11):5352–5361. DOI: 10.1210/jc.2004-0195
72. Smith E.M., Gregg M., Hashemi F., Schott L., Hughes T.K. Corticotropin Releasing Factor (CRF) Activation of NF- κ B-Directed Transcription in Leukocytes. *Cell Mol Neurobiol.* 2006;26(4):1019–1034. DOI: 10.1007/s10571-006-9040-1
73. Kiank C., Taché Y., Larauche M. Stress-related modulation of inflammation in experimental models of bowel disease and post-infectious irritable bowel syndrome: Role of corticotropin-releasing factor receptors. *Brain Behav Immun.* 2010;24(1):41–48. DOI: 10.1016/j.bbi.2009.08.006. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S089159109003936>
74. Chatoo M., Li Y., Ma Z., Coote J., Du J., Chen X. Involvement of corticotropin-releasing factor and receptors in immune cells in irritable bowel syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018;9(FEB):21. DOI: 10.3389/fendo.2018.00021
75. Tsatsanis C., Androulidaki A., Dermizaki E., Gravanis A., Margioris A.N. Corticotropin releasing factor receptor 1 (CRF1) and CRF2 agonists exert an anti-inflammatory effect during the early phase of inflammation suppressing LPS-induced TNF- α release from macrophages via induction of COX-2 and PGE2. *J Cell Physiol.* 2007;210(3):774–783. DOI: 10.1002/jcp.20900
76. Mawdsley J.E., Macey M.G., Feakins R.M., Langmead L., Rampton D.S. The effect of acute psychological stress on systemic and rectal mucosal measures of inflammation in ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2006;131(2):410–419. DOI: 10.1053/j.gastro.2006.05.017
77. Koon H.W., Pothoulakis C. Immunomodulatory properties of substance P: the gastrointestinal system as a model. *Ann N Y Acad Sci.* 2006;1088(1):23–40. DOI: 10.1196/annals.1366.024
78. Wang L., Stanis A.M., Wershil B.K., Galli S.J., Perdue M.H. Substance P induces ion secretion in mouse small intestine through effects on enteric nerves and mast cells. *Am J Physiol Liver Physiol.* 1995;269(1):G85–92. DOI: 10.1152/ajpgi.1995.269.1.G85
79. Zheng P.-Y., Feng B.-S., Oluwole C., Struiksma S., Chen X., Li P., Tang S.-G., Yang P.C. Psychological stress induces eosinophils to produce corticotrophin releasing hormone in the intestine. *Gut.* 2009;58(11):1473–1479. DOI: 10.1136/gut.2009.181701
80. Asadi S., Alysandratos K.-D., Angelidou A., Miniati A., Sismanopoulos N., Vasiadi M., Zhang B., Kallogeromitros D. et al. Substance P (SP) induces expression of functional corticotropin-releasing hormone receptor-1 (CRHR-1) in human mast cells. *J Invest Dermatol.* 2012;132(2):324–329. DOI: 10.1038/jid.2011.334
81. Suvas S. Role of Substance P Neuropeptide in Inflammation, Wound Healing, and Tissue Homeostasis. *J Immunol.* 2017;199(5):1543–1552. DOI: 10.4049/jimmunol.1601751. URL: <http://www.jimmunol.org/content/199/5/1543.abstract>
82. Xu X.J., Zhang Y.L., Liu L., Pan L., Yao S.K. Increased expression of nerve growth factor correlates with

- visceral hypersensitivity and impaired gut barrier function in diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome: a preliminary explorative study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;45(1):100–114. DOI: 10.1111/apt.13848
83. Barreau F., Cartier C., Ferrier L., Fioramonti J., Bueno L. Nerve growth factor mediates alterations of colonic sensitivity and mucosal barrier induced by neonatal stress in rats. *Gastroenterology.* 2004;127(2): 524–534. DOI: 10.1053/j.gastro.2004.05.019. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0016508504008650>
84. Théodorou V. Susceptibility to stress-induced visceral sensitivity: a bad legacy for next generations. *Neurogastroenterol Motil.* 2013;25(12):927–930. DOI: 10.1111/nmo.12260
85. Piche T., Barbara G., Aubert P., Des Varannes S.B., Dainese R., Nano J.-L., Cremon C., Stanghellini V. et al. Impaired intestinal barrier integrity in the colon of patients with irritable bowel syndrome: involvement of soluble mediators. *Gut.* 2009;58(2):196–201. DOI: 10.1136/gut.2007.140806
86. Xu X., Liu L., Yao S. Nerve growth factor and diarrhea-predominant irritable bowel syndrome (IBS-D): a potential therapeutic target? *J Zhejiang Univ B.* 2016;17(1):1–9. DOI: 10.1631/jzus.B1500181
87. Gudelsky G.A., Berry S.A., Meltzer H.Y. Neurotensin Activates Tuberoinfundibular Dopamine Neurons and Increases Serum Corticosterone Concentrations in the Rat. *Neuroendocrinology.* 1989;49(6):604–609. DOI: 10.1159/000125176
88. Rowe W., Viau V., Meaney M.J., Quirion R. Central Administration of Neurotensin Stimulates Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Activity. *Ann N Y Acad Sci.* 1992;668(1):365–367. DOI: 10.1111/j.1749-6632.1992.tb27378.x
89. Ceccatelli S., Cintra A., Hökfelt T., Fuxe K., Wikström A.-C., Gustafsson J.Å. Coexistence of glucocorticoid receptor-like immunoreactivity with neuropeptides in the hypothalamic paraventricular nucleus. *Exp Brain Res.* 1989;78(1):33–42. DOI: 10.1007/BF00230684
90. Castagliuolo I., Leeman S.E., Bartolak-Suki E., Nikulasson S., Qiu B., Carraway R.E., Pothoulakis C. A neurotensin antagonist, SR 48692, inhibits colonic responses to immobilization stress in rats. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1996;93(22):12611–12615. DOI: 10.1073/pnas.93.22.12611. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8901630>
91. Riegler M., Castagliuolo I., Wang C., Wlk M., Sogukoglu T., Wenzl E., Matthews J.B., Pothoulakis C. Neurotensin stimulates Cl⁻ secretion in human colonic mucosa in vitro: Role of adenosine. *Gastroenterology.* 2000;119(2):348–357. DOI: 10.1053/gast.2000.9310
92. Hart A., Kamm M.A. Mechanisms of initiation and perpetuation of gut inflammation by stress. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002;16(12):2017–2028. DOI: 10.1046/j.1365-2036.2002.01359.x
93. Thursby E., Juge N. Introduction to the human gut microbiota. *Biochem J.* 2017;474(11):1823–1836. DOI: 10.1042/BCJ20160510
94. Jandhyala S.M., Talukdar R., Subramanyam C., Vuyyuru H., Sasikala M., Nageshwar Reddy D. Role of the normal gut microbiota. *World J Gastroenterol.* 2015;21(29):8787–8803. DOI: 10.3748/wjg.v21.i29.8787. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26269668>
95. Donia M.S., Fischbach M.A. Human Microbiota. Small molecules from the human microbiota. *Science.* 2015;349(6246):1254766. DOI: 10.1126/science.1254766
96. Li Z., Quan G., Jiang X., Yang Y., Ding X., Zhang D., Wang X., Hardwidge P.R. et al. Effects of Metabolites Derived From Gut Microbiota and Hosts on Pathogens. *Front Cell Infect Microbiol.* 2018;8:314. DOI: 10.3389/fcimb.2018.00314. URL: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fcimb.2018.00314>
97. Bérdy J. Bioactive Microbial Metabolites. *J Antibiot (Tokyo).* 2005;58(1):1–26. DOI: 10.1038/ja.2005.1
98. Prochazkova P., Roubalova R., Dvorak J., Tlaskalova-Hogenova H., Cermakova M., Tomasova P., Sediva B., Kuzma M. et al. Microbiota, Microbial Metabolites, and Barrier Function in A Patient with Anorexia Nervosa after Fecal Microbiota Transplantation. *Microorganisms.* 2019;7(9):338. DOI: 10.3390/microorganisms7090338
99. Alam A., Neish A. Role of gut microbiota in intestinal wound healing and barrier function. *Tissue Barriers.* 2018;6(3):1539595. DOI: 10.1080/21688370.2018.1539595
100. Bailey M.T., Dowd S.E., Galley J.D., Hufnagle A.R., Allen R.G., Lyte M. Exposure to a social stressor alters the structure of the intestinal microbiota: Implications for stressor-induced immunomodulation. *Brain Behav Immun.* 2011;25(3):397–407. DOI: 10.1016/j.bbi.2010.10.023. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21040780/>
101. Collins S.M., Bercik P. Gut microbiota: Intestinal bacteria influence brain activity in healthy humans. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013;10(6):326–327. DOI: 10.1038/nrgastro.2013.76. URL: <https://www.nature.com/articles/nrgastro.2013.76>
102. Galley J.D., Nelson M.C., Yu Z., Dowd S.E., Walter J., Kumar P.S., Lyte M., Bailey M.T. Exposure to a social stressor disrupts the community structure of the colonic mucosa-associated microbiota. *BMC Microbiol.* 2014;14:189. DOI: 10.1186/1471-2180-14-189
103. Мухина А.Ю., Медведева О.А., Свищева М.В., Шевченко А.В., Ефремова Н.Н., Бобынцев И.И., Калутский П.В. Оценка состояния микробиоценоза толстой кишки экспериментальных животных в условиях иммобилизационного стресса. *Астраханский медицинский журнал.* 2019;14(1):54–60. [Mukhina A.Yu., Medvedeva O.A., Svishcheva M.V., Shevchenko A.V., Efremova N.N., Bobyntsev I.I., Kalutskiy P.V. State of experimental animals' colon microbiocenosis under restraint stress. *Astrakhan medical journal.* 2019;14(1):54–60 (in Russ.)]. DOI: 10.17021/2019.14.1.54.60. EDN: WVCDQS
104. Mukhina A.Y., Medvedeva O.A., Svishcheva M.V., Shevchenko A.V., Efremova N.N., Bobyntsev I.I., Kalutskii P.V., Andreeva L.A. et al. State of Colon Microbiota in Rats during Chronic Restraint Stress and Selank Treatment. *Bull Exp Biol Med.* 2019;167(2):226–228. DOI: 10.1007/s10517-019-04496-y. EDN: WGQEYA

105. Svishcheva M.V., Mukhina A.Y., Medvedeva O.A., Shevchenko A.V., Bobyntsev I.I., Kalutskii P.V., Andreeva L.A., Myasoedov N.F. Composition of Colon Microbiota in Rats Treated with ACTH(4-7)-PGP Peptide (Semax) under Conditions of Restraint Stress. *Bull Exp Biol Med.* 2020;169(3):357–360. DOI: 10.1007/s10517-020-04886-7. EDN: RISSDJ
106. Vorvul A.O., Bobyntsev I.I., Medvedeva O.A., Mukhina A.Y., Svishcheva M.V., Azarova I.E., Andreeva L.A., Myasoedov N.F. ACTH(6-9)-Pro-Gly-Pro ameliorates anxiety-like and depressive-like behaviour and gut mucosal microbiota composition in rats under conditions of chronic restraint stress. *Neuropeptides.* 2022;93:102247. DOI: 10.1016/j.npep.2022.102247. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0143417922000221>. EDN: DESHBK
107. Мухина А.Ю., Бобынцев И.И., Медведева О.А., Мишина Е.С., Свищева М.В. Морфологические особенности толстой кишки крыс при стресс-индуцированном дисбиозе. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье».* 2019;(2):80–86 [Mukhina A.Yu., Bobyntsev I.I., Medvedeva O.A., Mishina E.S., Svishcheva M.V. Morphological features of the rats' large intestine with stress-induced dysbiosis. *Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and His Health"*. 2019;(2):80–86 (in Russ.)]. DOI: 10.21626/vestnik/2019-2/09. EDN: DDBPJL
108. Mukhina A.Y., Mishina E.S., Bobyntsev I.I., Medvedeva O.A., Svishcheva M.V., Kalutskii P.V., Andreeva L.A., Myasoedov N.F. Morphological Changes in the Large Intestine of Rats Subjected to Chronic Restraint Stress and Treated with Selank. *Bull Exp Biol Med.* 2020;169(2):281–285. DOI: 10.1007/s10517-020-04868-9. EDN: IQTTBW
109. Svishcheva M.V., Mishina Y.S., Medvedeva O.A., Bobyntsev I.I., Mukhina A.Y., Kalutskii P.V., Andreeva L.A., Myasoedov N.F. Morphofunctional State of the Large Intestine in Rats under Conditions of Restraint Stress and Administration of Peptide ACTH(4-7)-PGP (Semax). *Bull Exp Biol Med.* 2021;170(3):384–388. DOI: 10.1007/s10517-021-05072-z. EDN: FCHNTB
110. O'Mahony S.M., Clarke G., Borre Y.E., Dinan T.G., Cryan J.F. Serotonin, tryptophan metabolism and the brain-gut-microbiome axis. *Behav Brain Res.* 2015;277:32–48. DOI: 10.1016/j.bbr.2014.07.027
111. Mawe G.M., Hoffman J.M. Serotonin signalling in the gut--functions, dysfunctions and therapeutic targets. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013;10(8):473–486. DOI: 10.1038/nrgastro.2013.105. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23797870>
112. Desbonnet L., Garrett L., Clarke G., Bienenstock J., Dinan T.G. The probiotic *Bifidobacteria infantis*: An assessment of potential antidepressant properties in the rat. *J Psychiatr Res.* 2008;43(2):164–174. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2008.03.009. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S022395608000745>
113. El Aidy S., Kunze W., Bienenstock J., Kleerebezem M. The microbiota and the gut-brain axis: insights from the temporal and spatial mucosal alterations during colonisation of the germfree mouse intestine. *Benef Microbes.* 2012;3(4):251–259. DOI: 10.3920/BM2012.0042
114. Clarke G., Grenham S., Scully P., Fitzgerald P., Moloney R.D., Shanahan F., Dinan T.G., Cryan J.F. The microbiome-gut-brain axis during early life regulates the hippocampal serotonergic system in a sex-dependent manner. *Mol Psychiatry.* 2013;18(6):666–673. DOI: 10.1038/mp.2012.77
115. Keszthelyi D., Troost F.J., Jonkers D.M., van Eijk H.M., Lindsey P.J., Dekker J., Buurman W.A., Masclee A.A.M. Serotonergic reinforcement of intestinal barrier function is impaired in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;40(4):392–402. DOI: 10.1111/apt.12842
116. Macfarlane G.T., Macfarlane S. Bacteria, Colonic Fermentation, and Gastrointestinal Health. *J AOAC Int.* 2012;95(1):50–60. DOI: 10.5740/jaoacint.SGE_Macfarlane
117. Peng L., He Z., Chen W., Holzman I.R., Lin J. Effects of Butyrate on Intestinal Barrier Function in a Caco-2 Cell Monolayer Model of Intestinal Barrier. *Pediatr Res.* 2007;61(1):37–41. DOI: 10.1203/01.pdr.0000250014.92242.f3
118. Suzuki T., Yoshida S., Hara H. Physiological concentrations of short-chain fatty acids immediately suppress colonic epithelial permeability. *Br J Nutr.* 2008;100(2):297–305. DOI: 10.1017/S0007114508888733. URL: <https://www.cambridge.org/core/article/physiological-l-concentrations-of-shortchain-fatty-acids-immediately-suppress-colonic-epithelial-permeability/EBE53D3C9A914AF05A7933FE63D99825>
119. Plöger S., Stumpff F., Penner G.B., Schulzke J.-D., Gäbel G., Martens H., Shen Z., Günzel D. et al. Microbial butyrate and its role for barrier function in the gastrointestinal tract. *Ann N Y Acad Sci.* 2012;1258(1):52–59. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2012.06553.x
120. Wang H.-B., Wang P.-Y., Wang X., Wan Y.-L., Liu Y. C. Butyrate Enhances Intestinal Epithelial Barrier Function via Up-Regulation of Tight Junction Protein Claudin-1 Transcription. *Dig Dis Sci.* 2012;57(12):3126–3135. DOI: 10.1007/s10620-012-2259-4
121. Peng L., Li Z.-R., Green R.S., Holzman I.R., Lin J. Butyrate enhances the intestinal barrier by facilitating tight junction assembly via activation of AMP-activated protein kinase in Caco-2 cell monolayers. *J Nutr.* 2009 Sep;139(9):1619–1625. DOI: 10.3945/jn.109.104638. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19625695>
122. Lewis K., Lutgendorff F., Phan V., Söderholm J.D., Sherman P.M., McKay D.M. Enhanced translocation of bacteria across metabolically stressed epithelia is reduced by butyrate. *Inflamm Bowel Dis.* 2010;16(7):1138–1148. DOI: 10.1002/ibd.21177
123. Zelante T., Iannitti R.G., Cunha C., De Luca A., Giovannini G., Pieraccini G., Zecchi R., D'Angelo C. et al. Tryptophan Catabolites from Microbiota Engage Aryl Hydrocarbon Receptor and Balance Mucosal Reactivity via Interleukin-22. *Immunity.* 2013;39(2):

- 372–385. DOI: 10.1016/j.immuni.2013.08.003. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1074761313003312>
124. Shimada Y., Kinoshita M., Harada K., Mizutani M., Masahata K., Kayama H., Takeda K. Commensal Bacteria-Dependent Indole Production Enhances Epithelial Barrier Function in the Colon. *PLoS One*. 2013;8(11):e80604. DOI: 10.1371/journal.pone.0080604
125. Schoeler M., Caesar R. Dietary lipids, gut microbiota and lipid metabolism. *Rev Endocr Metab Disord*. 2019;20(4):461–472. DOI: 10.1007/s11154-019-09512-0
126. Roche H.M., Terres A.M., Black I.B., Gibney M.J., Kelleher D. Fatty acids and epithelial permeability: effect of conjugated linoleic acid in Caco-2 cells. *Gut*. 2001;48(6):797–802. DOI: 10.1136/gut.48.6.797. URL: <http://gut.bmj.com/content/48/6/797.abstract>
127. Chen Y., Yang B., Ross R.P., Jin Y., Stanton C., Zhao J., Zhang H., Chen W. Orally administered CLA ameliorates DSS-induced colitis in mice via intestinal barrier improvement, oxidative stress reduction, and inflammatory cytokine and gut microbiota modulation. *J Agric Food Chem*. 2019;67(48):13282–13298. DOI: 10.1021/acs.jafc.9b05744
128. Ren Q., Yang B., Zhang H., Ross R.P., Stanton C., Chen H., Chen W. c9, t11, c15-CLNA and t9, t11, c15-CLNA from *Lactobacillus plantarum* ZS2058 ameliorate dextran sodium sulfate-induced colitis in mice. *J Agric Food Chem*. 2020;68(12):3758–3769. DOI: 10.1021/acs.jafc.0c00573
129. Wiley J.W., Zong Y., Zheng G., Zhu S., Hong S. Histone H3K9 methylation regulates chronic stress and IL-6-induced colon epithelial permeability and visceral pain. *Neurogastroenterol Motil*. 2020;32(12):e13941. DOI: 10.1111/nmo.13941
130. Rosenfeld J.A., Wang Z., Schones D.E., Zhao K., DeSalle R., Zhang MQ. Determination of enriched histone modifications in non-genic portions of the human genome. *BMC Genomics*. 2009;10(1):1–11. DOI: 10.1186/1471-2164-10-143
131. Higgins G.A., Hong S., Wiley J.W. The Role of Epigenomic Regulatory Pathways in the Gut-Brain Axis and Visceral Hyperalgesia. *Cell Mol Neurobiol*. 2022;42(2):361–376. DOI: 10.1007/s10571-021-01108-0
132. De Mey J.R., Freund J.-N. Understanding epithelial homeostasis in the intestine: An old battlefield of ideas, recent breakthroughs and remaining controversies. *Tissue barriers*. 2013;1(2):e24965–e24965. DOI: 10.4161/tisb.24965. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24665395>
133. Imayoshi I., Ishidate F., Kageyama R. Real-time imaging of bHLH transcription factors reveals their dynamic control in the multipotency and fate choice of neural stem cells. *Front Cell Neurosci*. 2015;9:288. DOI: 10.3389/fncel.2015.00288. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26300726>
134. van der Flier L.G., Clevers H. Stem Cells, Self-Renewal, and Differentiation in the Intestinal Epithelium. *Annu Rev Physiol*. 2009 Feb 12;71(1):241–260. DOI: 10.1146/annurev.physiol.010908.163145
135. Okamoto R., Tsuchiya K., Nemoto Y., Akiyama J., Nakamura T., Kanai T., Watanabe M. Requirement of Notch activation during regeneration of the intestinal epithelia. *Am J Physiol Liver Physiol*. 2009;296(1):G23–35. DOI: 10.1152/ajpgi.90225.2008
136. Gao F., Zhang Y., Wang S., Liu Y., Zheng L., Yang J., Huang W., Ye Y. et al. Hes1 is involved in the self-renewal and tumorigenicity of stem-like cancer cells in colon cancer. *Sci Rep*. 2014;4:3963. DOI: 10.1038/srep03963. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24492635>
137. Raddatz D., Middel P., Bockemühl M., Benöhr P., Wissmann C., Schwörer H., Ramadori G. Glucocorticoid receptor expression in inflammatory bowel disease: evidence for a mucosal down-regulation in steroid-unresponsive ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;19(1):47–61. DOI: 10.1046/j.1365-2036.2003.01802.x
138. Lemke U., Krones-Herzig A., Diaz M.B., Narvekar P., Ziegler A., Vegiopoulos A., Cato A.C.B., Bohl S. et al. The Glucocorticoid Receptor Controls Hepatic Dyslipidemia through Hes1. *Cell Metab*. 2008;8(3):212–223. DOI: 10.1016/j.cmet.2008.08.001
139. Revollo J.R., Oakley R.H., Lu N.Z., Kadmiel M., Gandhavadi M., Cidlowski J.A. HES1 is a master regulator of glucocorticoid receptor-dependent gene expression. *Sci Signal*. 2013;6(304):ra103. DOI: 10.1126/scisignal.2004389
140. Dahan S., Rabinowitz K.M., Martin A.P., Berin M.C., Unkeless J.C., Mayer L. Notch-1 signaling regulates intestinal epithelial barrier function, through interaction with CD4+ T cells, in mice and humans. *Gastroenterology*. 2011;140(2):550–559. DOI: 10.1053/j.gastro.2010.10.057. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21056041>
141. Pope J.L., Bhat A.A., Sharma A., Ahmad R., Krishnan M., Washington M.K., Beauchamp R.D., Singh A.B. et al. Claudin-1 regulates intestinal epithelial homeostasis through the modulation of Notch-signalling. *Gut*. 2014;63(4):622–634. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-304241. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23766441>
142. Zheng G., Victor Fon G., Meixner W., Creekmore A., Zong Y., K. Dame M., Colacino J., Dedhia P.H. et al. Chronic stress and intestinal barrier dysfunction: Glucocorticoid receptor and transcription repressor HES1 regulate tight junction protein Claudin-1 promoter. *Sci Rep*. 2017;7(1):4502. DOI: 10.1038/s41598-017-04755-w
143. St Johnston D., Sanson B. Epithelial polarity and morphogenesis. *Curr Opin Cell Biol*. 2011;23(5):540–546. DOI: 10.1016/j.ceb.2011.07.005. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0955067411000883>
144. Wodarz A., Näthke I. Cell polarity in development and cancer. *Nat Cell Biol*. 2007;9(9):1016–1024. DOI: 10.1038/ncb433
145. St Johnston D., Ahringer J. Cell Polarity in Eggs and Epithelia: Parallels and Diversity. *Cell*. 2010;141(5):757–774. DOI: 10.1016/j.cell.2010.05.011. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867410005477>
146. Zhang L., Li J., Young L.H., Caplan M.J. AMP-activated protein kinase regulates the assembly of epithelial tight junctions. *Proc Natl Acad Sci U S A*.

- 2006;103(46):17272–17277.
DOI: 10.1073/pnas.0608531103.
URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17088526>
147. Zheng B., Cantley L.C. Regulation of epithelial tight junction assembly and disassembly by AMP-activated protein kinase. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(3):819–822. DOI: 10.1073/pnas.0610157104. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17204563>
148. Lee J.H., Koh H., Kim M., Kim Y., Lee S.Y., Karsess R.E., Lee S.-H., Shong M. et al. Energy-dependent regulation of cell structure by AMP-activated protein kinase. *Nature*. 2007;447(7147):1017–1020. DOI: 10.1038/nature05828
149. Hardie D.G. AMP-activated protein kinase: maintaining energy homeostasis at the cellular and whole-body levels. *Annu Rev Nutr*. 2014;34:31–55. DOI: 10.1146/annurev-nutr-071812-161148. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24850385>
150. Cao S., Wang C., Yan J., Li X., Wen J., Hu C. Curcumin ameliorates oxidative stress-induced intestinal barrier injury and mitochondrial damage by promoting Parkin dependent mitophagy through AMPK-TFEB signal pathway. *Free Radic Biol Med*. 2020;147:8–22. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2019.12.004. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S091584919314881>
151. Wongkrasant P., Pongkorpsakol P., Ariyadamrongkwan J., Meesomboon R., Satitsri S., Pichyangkura R., Barrett K.E., Muanprasat C. A prebiotic fructooligosaccharide promotes tight junction assembly in intestinal epithelial cells via an AMPK-dependent pathway. *Biomed Pharmacother*. 2020;129:110415. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110415. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0753332220306089>
152. Olivier S., Leclerc J., Grenier A., Foretz M., Tamburini J., Viollet B. AMPK Activation Promotes Tight Junction Assembly in Intestinal Epithelial Caco-2 Cells. *Int J Mol Sci*. 2019;20(20):5171. DOI: 10.3390/ijms20205171. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31635305>
153. Ducommun S., Deak M., Sumpton D., Ford R.J., Núñez Galindo A., Kussmann M., Viollet B., Steinberg G.R. et al. Motif affinity and mass spectrometry proteomic approach for the discovery of cellular AMPK targets: Identification of mitochondrial fission factor as a new AMPK substrate. *Cell Signal*. 2015;27(5):978–988. DOI: 10.1016/j.cellsig.2015.02.008. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S09865681500042X>
154. Ghosh P., Swanson L., Sayed I.M., Mittal Y., Lim B.B., Ibeawuchi S.-R., Foretz M., Viollet B. et al. The stress polarity signaling (SPS) pathway serves as a marker and a target in the leaky gut barrier: implications in aging and cancer. *Life Sci alliance*. 2020;3(3):e201900481. DOI: 10.26508/lsa.201900481. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32041849>
155. Zhu M.-J., Sun X., Du M. AMPK in regulation of apical junctions and barrier function of intestinal epithelium. *Tissue barriers*. 2018;6(2):1–13. DOI: 10.1080/21688370.2018.1487249. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30130441>
156. Yano T., Matsui T., Tamura A., Uji M., Tsukita S. The association of microtubules with tight junctions is promoted by cingulin phosphorylation by AMPK. *J Cell Biol*. 2013;203(4):605–614. DOI: 10.1083/jcb.201304194. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24385485>
157. Aznar N., Patel A., Rohena C.C., Dunkel Y., Joosen L.P., Taupin V., Kufareva I., Farquhar M.G. et al. AMP-activated protein kinase fortifies epithelial tight junctions during energetic stress via its effector GIV/Girdin. *Elife*. 2016 Nov;5:e20795.
158. Foster J.A., Neufeld K.-A.M. Gut–brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression. *Trends Neurosci*. 2013;36(5):305–312. DOI: 10.1016/j.tins.2013.01.005
159. Allen J.M., Mackos A.R., Jagers R.M., Brewster P.C., Webb M., Lin C.-H., Ladaika C., Davies R. et al. Psychological stress disrupts intestinal epithelial cell function and mucosal integrity through microbe and host-directed processes. *Gut Microbes*. 2022;14(1):2035661. DOI: 10.1080/19490976.2022.2035661
160. Wang Y. Current progress of research on intestinal bacterial translocation. *Microb Pathog*. 2021;152:104652. DOI: 10.1016/j.micpath.2020.104652. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S098401020310184>
161. Ait-Belgnaoui A., Durand H., Cartier C., Chaumaz G., Eutamene H., Ferrier L., Houdeau E., Fioramonti J. et al. Prevention of gut leakiness by a probiotic treatment leads to attenuated HPA response to an acute psychological stress in rats. *Psychoneuroendocrinology*. 2012;37(11):1885–1895. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2012.03.024
162. Galley J.D., Bailey M.T. Impact of stressor exposure on the interplay between commensal microbiota and host inflammation. *Gut Microbes*. 2014;5(3):390–396. DOI: 10.4161/gmic.28683
163. Maslanik T., Tannura K., Mahaffey L., Loughridge A.B., Benninson L., Ursell L., Greenwood B.N., Knight R. et al. Commensal bacteria and MAMPs are necessary for stress-induced increases in IL-1 β and IL-18 but not IL-6, IL-10 or MCP-1. *PLoS One*. 2012;7(12):e50636. DOI: 10.1371/journal.pone.0050636
164. Dlugosz A., Nowak P., D’Amato M., Salmann Kermani G., Nyström J., Abdurahman S., Lindberg G. Increased serum levels of lipopolysaccharide and anti-flagellin antibodies in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil*. 2015;27(12):1747–1754. DOI: 10.1111/nmo.12670
165. Maes M., Kubera M., Leunis J.-C., Berk M. Increased IgA and IgM responses against gut commensals in chronic depression: further evidence for increased bacterial translocation or leaky gut. *J Affect Disord*. 2012;141(1):55–62. DOI: 10.1016/j.jad.2012.02.023
166. Zhu H.Z., Liang Y.D., Hao W.Z., Ma Q.Y., Li X.J., Li Y.M., Chen J.X. Xiaoyaosan Exerts Therapeutic Effects on the Colon of Chronic Restraint Stress Model Rats via the Regulation of Immunoinflammatory Activation Induced by the TLR4/NLRP3 Inflammasome

- Signaling Pathway. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2021;2021:6673538. DOI: 10.1155/2021/6673538
167. Cox S.S., Speaker K.J., Beninson L.A., Craig W.C., Paton M.M., Fleshner M. Adrenergic and glucocorticoid modulation of the sterile inflammatory response. *Brain Behav Immun*. 2014;36:183–192. DOI: 10.1016/j.bbi.2013.11.018
 168. Fleshner M. The gut microbiota: a new player in the innate immune stress response? *Brain Behav Immun*. 2011;25(3):395–396. DOI: 10.1016/j.bbi.2010.12.007
 169. Pan Y., Chen X.Y., Zhang Q.Y., Kong L.D.. Microglial NLRP3 inflammasome activation mediates IL-1 β -related inflammation in prefrontal cortex of depressive rats. *Brain Behav Immun*. 2014;41(1):90–100. DOI: 10.1016/j.bbi.2014.04.007
 170. Zhang Y., Liu L., Peng Y.-L., Liu Y.-Z., Wu T.-Y., Shen X.-L., Zhou J.-R., Sun D.-Y. et al. Involvement of Inflammasome Activation in Lipopolysaccharide-induced Mice Depressive-like Behaviors. *CNS Neurosci Ther*. 2014;20(2):119–124. DOI: 10.1111/cns.12170
 171. Kelley N., Jeltama D., Duan Y., He Y. The NLRP3 Inflammasome: An Overview of Mechanisms of Activation and Regulation. *Int J Mol Sci*. 2019;20(13):3328. DOI: 10.3390/ijms20133328. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31284572>
 172. Li C.-C., Gan L., Tan Y., Yan M.-Z., Liu X.-M., Chang Q., Pan R.-L. Chronic restraint stress induced changes in colonic homeostasis-related indexes and tryptophan-kynurenine metabolism in rats. *J Proteomics*. 2021;240:104190. DOI: 10.1016/j.jprot.2021.104190
 173. Kawasaki T, Kawai T. Toll-like receptor signaling pathways. *Front Immunol*. 2014;5:461. DOI: 10.3389/fimmu.2014.00461
 174. Nozu T., Miyagishi S., Nozu R., Takakusaki K., Okumura T. Lipopolysaccharide induces visceral hypersensitivity: role of interleukin-1, interleukin-6, and peripheral corticotropin-releasing factor in rats. *J Gastroenterol*. 2016;52:72–80. DOI: 10.1007/s00535-016-1208-y
 175. Yuan P.Q., Wu S.V., Wang L., Taché Y. Corticotropin releasing factor in the rat colon: expression, localization and upregulation by endotoxin. *Peptides*. 2010;31(2):322–331. DOI: 10.1016/j.peptides.2009.11.012

Поступила в редакцию 13.03.2022

Подписана в печать 22.06.2022

Для цитирования: Ворвуль А.О., Бобынцев И.И., Медведева О.А. К вопросу о механизмах повышения проницаемости стенки кишечника при стрессе. *Человек и его здоровье*. 2022;25(2):43–63. DOI: 10.21626/vestnik/2022-2/05

ON MECHANISMS OF INCREASED INTESTINAL WALL PERMEABILITY UNDER STRESS

© Vorvul A.O., Bobyntsev I.I., Medvedeva O.A.

Kursk State Medical University (KSMU)

3, K. Marx St., Kursk, Kursk region, 305041, Russian Federation

One of the manifestations of the stress reaction in the colon is an increase in the permeability of its wall due to the development of an inflammatory reaction against the background of changes in neuroendocrine regulation and microbiota state. These processes are accompanied by significant changes in humoral homeostasis and cell activity involved in the development of an inflammatory response in the colon wall.

We performed a literature review to analyze and summarize the available research data on the mechanisms of stress-induced changes in the intestine at the molecular, cellular and tissue levels involving the regulatory systems of the body.

Scientific information was searched in Web Of Science, Scopus, ScienceDirect, Medline, Russian Science Citation Index (RSCI), as well as in the search engines Google Scholar, PubMed, Semantic Scholar, Taylor & Francis, Wiley Online Library and Bielefeld Academic Search Engine (BASE).

Wall permeability has been shown to have a rather complex regulation involving corticotropin-releasing factor, mast cells, dendritic cells, eosinophils, macrophages, Substance P, nerve growth factor, neurotensin, microbiota metabolic factors (serotonin, short-chain fatty acids, indole derivatives and conjugated fatty acids), epigenetic mechanisms, the HES1 (Hairy/Enhancer of Split-1) - GR (glucocorticoid receptor), and the stress-associated polarity signaling pathway. Under stress, there is a change in the functioning of these mechanisms, leading to an increase in the permeability of the intestinal wall. It results in translocation of bacteria from the lumen into the underlying layers which causes activation of the immune response with subsequent development of an inflammatory reaction.

The presented data testify to the prospects and validity of the development of methods of correction of stress-induced shifts in the colon by influencing the central and local mechanisms of realization of the stress response and the state of the microbiota.

Keywords: stress; intestinal permeability; immune cells; neuropeptides; microbiota; epigenetics; signalling pathways.

Vorvul Anton O. – Full-Time Postgraduate Student, Assistant lecturer at the Department of Pathophysiology, Junior Researcher at the Research Institute of General Pathology, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-1529-6014. E-mail: vorvul1996@mail.ru (correspondence author)

Bobyntsev Igor I. – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pathophysiology, Head of the Research Institute of General Pathology, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0001-7745-2599. E-mail: bobig@mail.ru

Medvedeva Olga A. – Dr. Sci. (Biol.), Professor, Head of Department of Microbiology, Virology, Immunology, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-2889-155X. E-mail: olgafrida@rambler.ru

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

SOURCE OF FINANCING

The authors state that there is no funding for the study.

Received 13.03.2022

Accepted 22.06.2022

For citation: Vorvul A.O., Bobyntsev I.I., Medvedeva O.A. On mechanisms of increased intestinal wall permeability under stress. *Humans and their Health*. 2022;25(2):43–63. DOI: 10.21626/vestnik/2022-2/05