

УДК 616.314-008.6-092-018.73

DOI: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.55.2.2021.233635>

Степанов Ю.М.¹ , Будзак І.Я.² , Гайдар Ю.А.¹ 

¹ ГУ «Інститут гастроентерології НАМН України», г. Дніпр, Україна

² Дніпровський державний медичний університет, г. Дніпр, Україна

Морфологические проявления синдрома раздраженного кишечника

For citation: Gastroenterologia. 2021;55(2):108-114. doi: 10.22141/2308-2097.55.2.2021.233635

Резюме. В статье представлены современные данные о морфологических изменениях в слизистой оболочке кишечника у пациентов с синдромом раздраженного кишечника. Проанализированы исследования разных лет, изучающие морфологические проявления синдрома раздраженного кишечника. Показано, что при данной патологии имеет место необычное воспаление низкой степени. Важную роль в этих воспалительных процессах играют тучные клетки, которые имеют влияние на дисмоторные нарушения, висцеральную гиперчувствительность и другие патогенетические факторы синдрома раздраженного кишечника. Отдельно проанализированы нарушения межклеточных плотных контактов у данной категории пациентов. Охарактеризована роль белков, участвующих в межклеточных контактах (окклюдин, клаудин, zonula occludens). Проведен анализ исследований, изучавших эти нарушения. В статье приведены примеры анализа биоптатов у больных с синдромом раздраженного кишечника при использовании разных методик их оценки.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника; морфологическая диагностика; воспаление низкой степени; тучные клетки; плотные контакты

Синдром раздраженного кишечника (СРК) остается одной из наиболее актуальных проблем современной гастроэнтерологии. Данное заболевание встречается у 10–15 % взрослого населения. Неприятной особенностью СРК является его значительное влияние на качество жизни пациентов, а также часто рецидивирующий характер [1].

Долгое время СРК считался только функциональным заболеванием, морфологической картине не уделялось должного внимания.

В течение нескольких десятилетий СРК рассматривался как сугубо психосоматическая патология, и многие врачи ставили знак равенства между СРК и астеноневротическим синдромом. Действительно, у части пациентов психоэмоциональные нарушения вносят весомый вклад в развитие СРК. В частности, в недавнем исследовании, проведенном в Саудовской Аравии, было показано, что стресс, связанный с пандемией COVID-19, усиливает симптомы и ухудшает качество жизни у части больных с СРК [2]. Однако у некоторых

больных с типичными проявлениями СРК психоэмоциональных отклонений не наблюдается, поэтому очевидно, что функциональные нарушения нервной системы — это частая, но далеко не единственная причина развития СРК. Многочисленные исследования показали ряд других факторов, которые участвуют в патогенезе СРК. В настоящее время установлен вклад в развитие СРК воспаления слизистой кишечника низкой степени (включая постинфекционное), генетических и иммунологических факторов, нарушения кишечной микробиоты, нарушения кишечной проницаемости, диетических и нейроэндокринных факторов [3].

Воспаление играет важную роль в появлении, развитии и исходах различных заболеваний кишечника, включая СРК [4].

Хотелось бы отдельно остановиться на морфологических изменениях у пациентов с СРК.

Обычно рутинное гистологическое обследование не выявляет значимых нарушений слизистой оболочки кишечника у пациентов с СРК, однако недавние

© 2021. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Будзак І.Я., кафедра терапії, кардіології та сімейної медицини, Дніпровський державний медичний університет, вул. Вернадського, 9, м. Дніпро, 49044, Україна; e-mail: igor.budzak@outlook.com; контактний телефон: +38 (067) 7238868

For correspondence: I.Y. Budzak, Department of therapy, cardiology and family medicine, Dnipro State Medical University, Vernadsky st., 9, Dnipro, 49044, Ukraine; e-mail: igor.budzak@outlook.com; phone: +38 (067) 7238868

количественные гистологические, гистохимические, ультраструктурные морфологические исследования обнаружили невыраженные морфологические изменения, которые вносят вклад в развитие СРК [5].

Какие же морфологические изменения присутствуют в слизистой кишечника у больных с СРК?

Прежде всего отмечается увеличение содержания мастоцитов (тучных клеток) в слизистой кишечника. Тучные клетки в большом количестве присутствуют в кишечнике и рассматриваются как «привратники» («сторожа») на границе между просветом кишечника и внутренней средой под кишечным эпителием. Тучные клетки — это клетки иммунной системы, которые принимают участие в защите слизистой от патогенов, а также в аллергических реакциях. Активация их функции состоит в процессе дегрануляции и высвобождении биологически активных веществ (гистамин, триптаза, химаза) [6]. Тучные клетки коммуницируют с эпителиальными, нервными и другими иммунными клетками путем выделения медиаторов при своей активации [7]. Активируются тучные клетки из-за различных факторов, среди них — прием определенной пищи и психологический стресс, которые, как давно известно, могут быть триггерами СРК [8].

Еще в 1962 г. Hiatt и Katz обнаружили и описали повышенное содержание тучных клеток у 4 пациентов со спастическим колитом (старое название СРК) [9]. O'Sullivan и соавт. в 2000 г. в исследовании проанализировали содержание плазмоцитов, лимфоцитов, эозинофилов, нейтрофилов, макрофагов у больных СРК и здоровых лиц. Оказалось, что в отношении остальных клеток существенной разницы не обнаружено, а содержание тучных клеток было существенно увеличено в слизистой слепой кишки у пациентов с СРК по сравнению со здоровыми лицами [10]. Подобные результаты были получены в исследовании Piche и соавт.: не было обнаружено существенной разницы в количестве интраэпителиальных лимфоцитов, плазмоцитов, эозинофилов, нейтрофилов в слизистой кишечника у больных с СРК и здоровых, но количество тучных клеток было значительно выше у пациентов с СРК в сравнении с контролем (9,3 vs 4,0; $P = 0,001$) [11].

В многочисленных исследованиях повышенное содержание мастоцитов было обнаружено у больных СРК в различных отделах желудочно-кишечного тракта: прямой кишке, ректосигмоидном отделе, нисходящей кишке, восходящей кишке, слепой кишке, терминальном отделе подвздошной кишки, тощей кишке, двенадцатиперстной кишке [5]. В дальнейших исследованиях было обнаружено, что не только количество тучных клеток повышается при СРК, но и их активность [12]. В настоящее время имеются данные, что в генезе СРК ключевую роль играет не абсолютное количество тучных клеток, а число функционально активных (выделяющих гистамин и триптазу) мастоцитов [5].

Очень важные и интересные результаты были опубликованы в 2004 году в исследовании G. Barbara и соавт. У пациентов с СРК по сравнению с контролем область эпителия, оккупированная тучными клетками, была

достоверно больше ($(9,2 \pm 2,5) \%$ против $(3,3 \pm 0,8) \%$ соответственно; $P < 0,001$), отмечалось 150% увеличение количества дегранулированных тучных клеток ($(4,76 \pm 3,18)$ в поле зрения vs $(2,42 \pm 2,26)$ в поле зрения соответственно; $P = 0,026$), значительно большим было выделение триптазы ($(3,22 \pm 3,48)$ пмоль/мин/мг против $(0,87 \pm 0,65)$ пмоль/мин/мг соответственно; $P = 0,015$) и гистамина ($(339,7 \pm 59,0)$ нг/г против $(169,3 \pm 130,6)$ нг/г соответственно; $P = 0,015$). И самое интересное: при помощи электронного микроскопа при СРК было обнаружено (по сравнению с контролем) более близкое расположение тучных клеток к нервным окончаниям — количество тучных клеток ближе 5 микрон к нервным волокнам было $(7,14 \pm 3,87)$ в поле зрения против $(2,27 \pm 1,63)$ в поле зрения в контроле ($P < 0,001$). Также было обнаружено, что близкое расположение мастоцитов к нервным окончаниям значительно коррелировало с тяжестью ($P < 0,001$) и частотой ($P = 0,003$) абдоминальной боли или дискомфорта [13].

Тучные клетки влияют на висцеральную гиперчувствительность: медиаторы, выделяемые ими, индуцируют гиперчувствительность в нервных окончаниях афферентных нейронов, воспринимающих боль [14]. Тучные клетки также влияют и на кишечную дисмоторику: в одном из исследований медиаторы, выделенные из тучных клеток пациентов с СРК, вызывали сокращение мышц кишечника у гвинейских свинок после введения им [15]. Мастоциты вносят вклад в развитие у пациентов с СРК повышенной секреции и кишечной проницаемости, что было показано как в клинических, так и в экспериментальных исследованиях [16]. В частности, обнаружена сниженная экспрессия белков плотных соединений в слизистой тонкой кишки при повышении концентрации тучных клеток [17]. Отмечается также влияние активированных тучных клеток на каскад процессов нейроиммунных механизмов, связанных с серотонином. Данные 2020 года показали, что в процессе активации тучных клеток важную роль может играть кальцитонин-ген-зависимый пептид [18].

В исследованиях были получены данные, что стресс и определенные продукты (например, острые приправы) могут влиять на активацию тучных клеток [19, 20]. И самое главное, в многочисленных клинических исследованиях обнаружена корреляция между повышенным количеством тучных клеток и выделяемыми ими медиаторами и клиническими симптомами (боль в кишечнике, нарушения стула) у больных с СРК [21, 22].

Были проведены исследования, изучавшие содержание лимфоцитов в слизистой оболочке кишечника при СРК, которые получили противоречивые результаты. Часть исследований показала повышение плотности Т-лимфоцитов в различных отделах толстой и тонкой кишки при СРК, однако другие исследования не обнаружили разницы между больными СРК и здоровыми лицами [23, 24]. Возможно, это может быть связано с методиками проведения гистологических исследований [5].

Изучается содержание энтероэндокринных клеток в слизистой пациентов с СРК, которые могут вносить свой вклад в развитие дисмоторики кишечника и висцеральной гиперчувствительности.

Интересными являются результаты недавнего исследования М. Singh с соавт., в котором изучалась взаимосвязь между плотностью воспалительных клеток (мастоцитов и эозинофилов) в слизистой кишечника и нарушениями психоэмоционального фона (тревогой и депрессией) при СРК. У пациентов с СРК плотность этих клеток имела связь с кишечными симптомами и психоэмоциональными нарушениями. В нисходящей кишке и ректосигмоидном отделе при СРК плотность указанных клеток была достоверно выше, чем в контрольной группе. Плотность тучных клеток в ректосигмоидном отделе была выше у тех пациентов, которые ощущали облегчение кишечной боли после дефекации. Плотность эозинофилов в ректосигмоидном отделе коррелировала со степенью депрессии и тревоги, плотность эозинофилов и тучных клеток в нисходящей кишке коррелировала со степенью депрессии [25]. Таким образом, наличие воспалительных изменений в слизистой кишечника при СРК может влиять на симптоматику и эмоциональный статус пациентов.

По мнению Е. Sinagra и соавт., на сегодняшний день СРК рассматривается как микроорганическое заболевание с повышенным количеством иммунных клеток в слизистой оболочке (тучных клеток, эозинофилов, Т-лимфоцитов). Под влиянием ряда сопутствующих факторов (нарушение микрофлоры, повышенная кишечная проницаемость, мальабсорбция желчных кислот, пищевая аллергия и др.) может развиваться воспалительный процесс. Но величина этого воспалительного ответа при СРК в несколько раз слабее, чем при воспалительных заболеваниях кишечника. Перспективными были бы разработка и включение в лечебный комплекс СРК противовоспалительных препаратов [26].

В настоящее время все больший интерес при изучении патогенеза СРК вызывает нарушение кишечного барьера в виде повышенной проницаемости. Исследование кишечной проницаемости путем измерения выделения с мочой веществ, принятых перорально, показало повышение проницаемости как тонкого, так и толстого кишечника у больных с СРК [27, 28]. В исследованиях было показано, что повышение количества тучных клеток в слизистой кишечника может быть связано с изменением кишечной проницаемости [29]. Кроме того, повышение проницаемости кишечника ассоциируется у пациентов с СРК со снижением экспрессии протеинов плотных контактов [30].

Эпителиальный барьер кишечника выполняет важные задачи: с одной стороны, он должен обеспечить беспрепятственное всасывание воды и питательных нутриентов, с другой стороны, он должен создавать защиту от вредного воздействия бактериальных и небактериальных внешних факторов, находящихся в полости кишечника. Таким образом, он является важным

фактором кишечного гомеостаза и первой линией защиты кишечника от внешних факторов (микроорганизмов, пищевых антигенов и т.д.). Для выполнения этой важной функции в организме предусмотрены и согласованно действуют иммунные (эпителиальные и иммунные клетки) и неиммунные (кишечная моторика, слой слизи на поверхности эпителия, секреция воды) факторы [31].

Какие же морфологические структуры обеспечивают указанный кишечный барьер? Целый ряд клеток кишечника (энтероциты, слизьпродуцирующие бокаловидные клетки, энтероэндокринные и другие клетки) входит в структуру интестинального эпителиального барьера. Но, по мнению многих специалистов, ключевое значение в этой защите имеет апикальный соединительный комплекс на границе между эпителиоцитами и полостью кишечника. Этот комплекс формирует плотность контактов между клетками кишечного эпителия. По современным представлениям, ключевым компонентом этого комплекса являются tight junction (TJ) — плотные соединения. Плотные соединения состоят из трансмембранных белков (клаудин, окклюдин, соединительно-адгезивные молекулы, joint adhesive molecules (JAM)), которые взаимодействуют в околклеточных промежутках с протеинами смежных клеток (zonula occludens (ZO)), которые соединяются с филаментами актомиозинового комплекса клеток [31].

Безусловно, слаженная работа компонентов интестинального барьера очень важна. Если наступает нарушение межклеточной интеграции, создаются условия для активации местного иммунного ответа, который может иметь влияние на развитие СРК [31–33].

Многочисленные исследования подтверждают взаимосвязь между повышенной кишечной проницаемостью и СРК. Одно из первых исследований по этому поводу было опубликовано еще в 2000 г. известным специалистом R.C. Spiller с соавт. Было обнаружено повышение кишечной проницаемости у больных с постинфекционной формой СРК, вызванной предшествующей инфекцией *Campylobacter enteritis* [34].

В целом ряде более поздних исследований более подробно и глубоко изучен данный вопрос. В 2009 г. в исследовании Q. Zhou с соавт. у 39 % больных с диарейной формой СРК была отмечена повышенная проницаемость кишечного эпителия. При этом имела взаимосвязь между повышенной кишечной проницаемостью и степенью выраженности кишечных симптомов. Так, индекс FBDSI у пациентов с СРК и повышенной проницаемостью составил ($100,8 \pm 5,4$), у пациентов с СРК и нормальной проницаемостью — ($51,6 \pm 12,7$), в контроле — ($6,1 \pm 5,6$). Был сделан вывод, что повышенная кишечная проницаемость усиливает висцеральную гиперчувствительность у пациентов с СРК [35].

В исследовании N. Bertiaux-Vandaële с соавт. были изучены все основные компоненты плотных соединений у 55 больных различными формами СРК. В результате экспрессия ZO-1 и окклюдина была достоверно

снижена у больных СРК, по экспрессии клаудина-1 зафиксирована тенденция к снижению. При исследовании этих показателей в случае различных форм СРК установлено, что экспрессия окклюдина и клаудина-1 была снижена при СРК с диареей и не снижена при СРК с запором и смешанной формы. Экспрессия окклюдина и клаудина-1 коррелировала с длительностью симптомов СРК у пациентов. Также в этом исследовании подтверждена взаимосвязь между состоянием плотных контактов и выраженностью клинической симптоматики при СРК [30].

В исследовании С. Martínez с соавт. была проанализирована экспрессия ZO-1 в биоптатах пациентов с диарейной формой СРК. Установлено, что экспрессия ZO-1 была достоверно пониженной у этих больных. Также установлена значительная корреляция между ZO-протеином, активностью тучных клеток и клиническими симптомами у пациентов с СРК [36].

В исследовании Р. Cheng с соавт. были оценены молекулярные и клеточные механизмы плотных соединений у больных с помощью электронной микроскопии и определено содержание клаудина-1 в кишечном эпителии с использованием иммуногистохимического исследования, вестерн-блоттинга и флуоресцентной количественной полимеразной цепной реакции. Экспрессия клаудина-1 оказалась сниженной при диарейной форме СРК и повышенной при СРК с запором [37].

Изучаются и рассматриваются новые показатели, отражающие состояние интестинального барьера. В китайском исследовании М. Zhang и соавт. 2020 г. проведена оценка белков Е-кадгерина и бета-катенина, а также клаудина-2 в эпителии кишечника. Было обнаружено, что у пациентов с диарейной формой СРК по сравнению со здоровыми людьми было отмечено достоверное снижение экспрессии Е-кадгерина и бета-катенина при повышении экспрессии клаудина-2 в эпителии слепой кишки. Снижение

экспрессии Е-кадгерина и бета-катенина коррелировало с более высоким индексом абдоминальной боли ($r = -0,463$; $P = 0,017$ и $r = -0,407$; $P = 0,039$), большей длительностью симптомов ($r = -0,458$; $P = 0,019$), более выраженной висцеральной гиперчувствительностью ($r = -0,639$; $P = 0,047$ и $r = -0,888$; $P = 0,001$). Таким образом, экспрессия Е-кадгерина и бета-катенина может играть важную роль в висцеральной гиперчувствительности и дисфункции интестинального барьера [38].

Хотелось бы поделиться собственными данными по морфологическим изменениям при СРК. Для этого рассмотрим образцы биоптатов у больных с СРК, оцененных разными способами. Биоптаты были получены при эндоскопическом исследовании и последующей морфологической оценке в ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины».

На рис. 1 и 2 показаны фотографии биоптатов больных с СРК, оцененных обычным морфологическим исследованием.

При исследовании биоптатов с увеличением в 400 раз (рис. 1) отмечается накопление малых межэпителиальных лимфоцитов в покровном эпителии слизистой оболочки толстой кишки. Кроме того, отмечается накопление в субэпителиальном слое стромы мононуклеарных клеток. Эти данные отображают «минимальное воспаление» слизистой оболочки кишечника у больных с СРК.

В то же время при рассмотрении другого биоптата с увеличением уже в 1000 раз (рис. 2) хорошо заметным является скопление тучных клеток в межкриптном слое стромы слизистой оболочки толстой кишки.

На рис. 3 и 4 показаны фотографии иммуногистохимических исследований при СРК и в контроле (у здоровых). Была проведена оценка содержания в биоптатах окклюдина — белка, который, как было сказано выше, играет важную роль в функционировании плотных контактов.

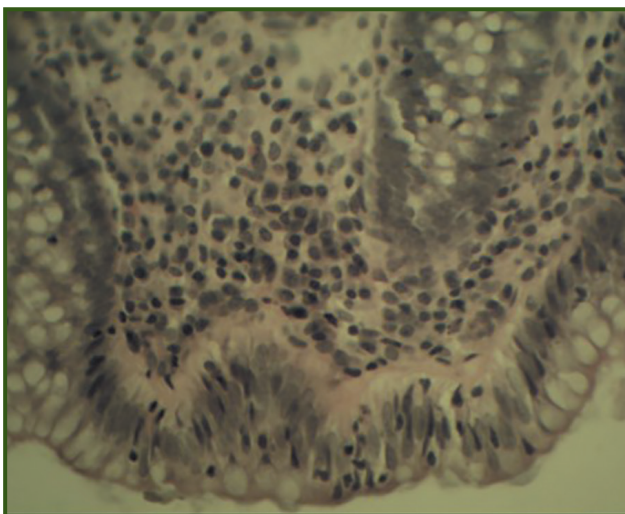


Рисунок 1 — Биоптат слизистой оболочки кишечника пациента с СРК. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 400$

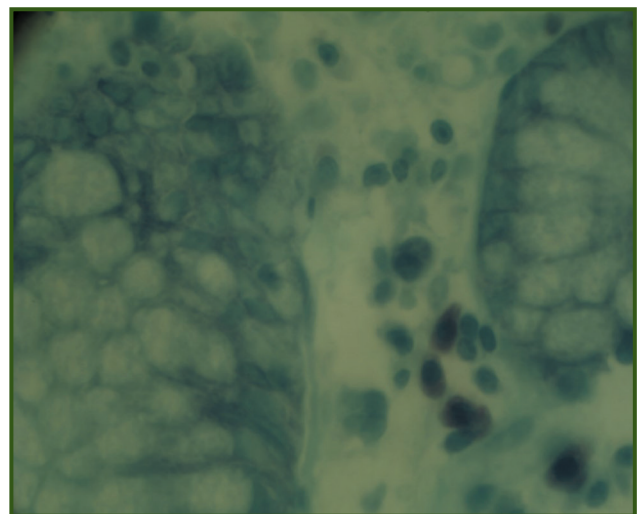


Рисунок 2 — Биоптат слизистой оболочки кишечника пациента с СРК. Окраска гематоксилином и эозином. Окраска 1% толуидиновым синим. Ув. $\times 1000$

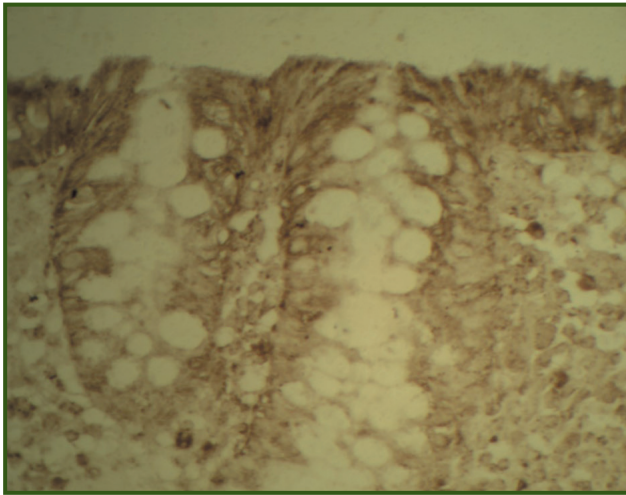


Рисунок 3 — Биоптат слизистой оболочки кишечника здорового человека. Непрямая иммунопероксидазная реакция. Ув. ×400

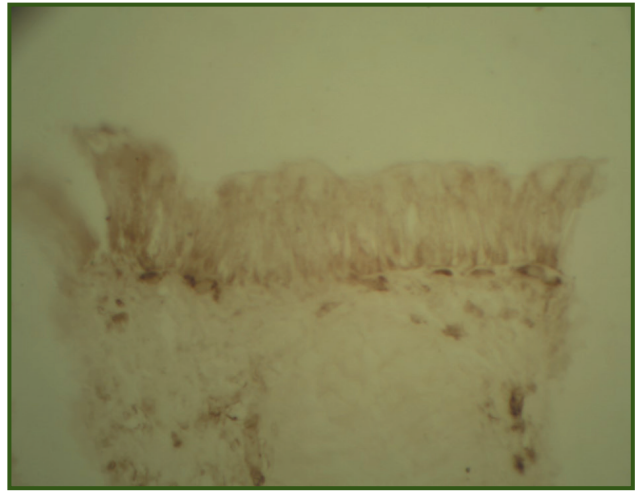


Рисунок 4 — Биоптат слизистой оболочки кишечника больного СРК. Непрямая иммунопероксидазная реакция. Ув. ×500

Исследование было проведено с помощью иммуногистохимической реакции. Как первичные антитела были использованы поликлональные кроличьи антитела к окклюдину (Genetex, США — Тайвань) в разведении 1 : 50. В качестве вторичных антител была использована система Master Polymer Plus Detectable System (пероксидаза), включая DAB Chromogen (Master Diagnostics, Испания). При иммуногистохимической реакции окклюдин окрашивался в коричневый цвет. Чем более коричневыми были структуры изображения, тем больше окклюдина содержали биоптаты.

На рис. 3 показана иммуногистохимическая оценка у здорового лица. Отмечается нормальное строение слизистой оболочки толстой кишки. Антитела к окклюдину позволяют избирательно выявлять плотные контакты, на этом снимке окклюдин содержится в достаточном количестве в плотных контактах (структуры окрашены коричневым). В то же время на рис. 4 (у больного с СРК) заметно слабое иммуноокрашивание плотных межклеточных контактов (сниженное содержание окклюдина — менее коричневый цвет), свидетельствующее об ослаблении замыкательной функции плотных контактов.

И наконец, наилучшее изображение плотных контактов можно получить при электронной микроскопии. На рис. 5 показан биоптат слизистой кишечника здорового человека при использовании электронной микроскопии из архива Института гастроэнтерологии, на котором выявляется нормальное строение слизистой оболочки кишечника с хорошо заметными плотными межклеточными контактами. В данном случае использовано увеличение в 50 000 раз.

Таким образом, накопленные знания о патогенезе СРК позволяют утверждать, что при СРК присутствуют не только функциональные изменения. Морфологические исследования выявляют воспаление низкой степени с важным участием в этом процессе тучных клеток. Иммуногистохимические и другие исследова-

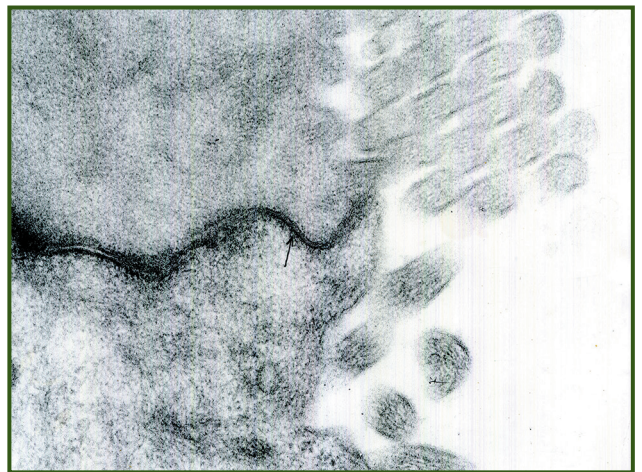


Рисунок 5 — Биоптат слизистой оболочки кишечника здорового человека. Электронная микроскопия. Ув. ×50 000

ния выявляют снижение плотных контактов, то есть повышение проницаемости кишечного эпителия, у больных с СРК. Более углубленное изучение этих явлений имеет перспективы в плане разработки более точных диагностических и лечебных направлений в ведении больных с СРК.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов при подготовке данной статьи.

Информация о финансировании. Работа выполняется в соответствии с планом научных исследований отдела заболеваний кишечника Государственного учреждения «Институт гастроэнтерологии АМН Украины».

Вклад авторов: Степанов Ю.М. — концепция и дизайн исследования; Будзак И.Я. — анализ литературных источников, обзор литературы, редактирование статьи; Гайдар Ю.А. — выполнение морфологических исследований.

References

1. Lacy BE, Pimentel M, Brenner DM, et al. ACG Clinical Guideline: Management of Irritable Bowel Syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2021 Jan 1;116(1):17-44. doi: 10.14309/ajg.000000000001036.
2. Alzahrani MA, Alshamrani AS, Ahmasani IM, et al. Coronavirus disease 2019 pandemic stress and its effects on irritable bowel syndrome patients in Saudi Arabia. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Dec 18;99(51):e23711. doi: 10.1097/MD.00000000000023711.
3. Lee YJ, Park KS. Irritable bowel syndrome: emerging paradigm in pathophysiology. *World J Gastroenterol*. 2014 Mar 14;20(10):2456-69. doi: 10.3748/wjg.v20.i10.2456.
4. Nasef NA, Mehta S. Role of Inflammation in Pathophysiology of Colonic Disease: An Update. *Int J Mol Sci*. 2020 Jul 3;21(13):4748. doi: 10.3390/ijms21134748.
5. Sinagra E, Pompei G, Tomasello G, et al. Inflammation in irritable bowel syndrome: Myth or new treatment target? *World J Gastroenterol*. 2016 Feb 21;22(7):2242-55. doi: 10.3748/wjg.v22.i7.2242.
6. Matricon J, Meleine M, Gelot A, et al. Review article: Associations between immune activation, intestinal permeability and the irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012 Dec;36(11-12):1009-31. doi: 10.1111/apt.12080.
7. Lee KN, Lee OY. The Role of Mast Cells in Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterol Res Pract*. 2016;2016:2031480. doi: 10.1155/2016/2031480.
8. Gué M, Del Rio-Lacheze C, Eutamene H, Théodorou V, Fioramonti J, Bueno L. Stress-induced visceral hypersensitivity to rectal distension in rats: role of CRF and mast cells. *Neurogastroenterol Motil*. 1997 Dec;9(4):271-9. doi: 10.1046/j.1365-2982.1997.d01-63.x.
9. Hiatt RB, Katz L. Mast cells in inflammatory conditions of the gastrointestinal tract. *Am J Gastroenterol*. 1962 May;37:541-5.
10. O'Sullivan M, Clayton N, Breslin NP, et al. Increased mast cells in the irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil*. 2000 Oct;12(5):449-57. doi: 10.1046/j.1365-2982.2000.00221.x.
11. Piche T, Saint-Paul MC, Dainese R, et al. Mast cells and cellularity of the colonic mucosa correlated with fatigue and depression in irritable bowel syndrome. *Gut*. 2008 Apr;57(4):468-73. doi: 10.1136/gut.2007.127068.
12. Cremon C, Gargano L, Morselli-Labate AM, et al. Mucosal immune activation in irritable bowel syndrome: gender-dependence and association with digestive symptoms. *Am J Gastroenterol*. 2009 Feb;104(2):392-400. doi: 10.1038/ajg.2008.94.
13. Barbara G, Stanghellini V, De Giorgio R, et al. Activated mast cells in proximity to colonic nerves correlate with abdominal pain in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2004 Mar;126(3):693-702. doi: 10.1053/j.gastro.2003.11.055.
14. Buhner S, Li Q, Vignali S, et al. Activation of human enteric neurons by supernatants of colonic biopsy specimens from patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2009 Oct;137(4):1425-34. doi: 10.1053/j.gastro.2009.07.005.
15. Balestra B, Vicini R, Cremon C, et al. Colonic mucosal mediators from patients with irritable bowel syndrome excite enteric cholinergic motor neurons. *Neurogastroenterol Motil*. 2012 Dec;24(12):1118-e570. doi: 10.1111/nmo.12000.
16. Groschwitz KR, Ahrens R, Osterfeld H, et al. Mast cells regulate homeostatic intestinal epithelial migration and barrier function by a chymase/Mcpt4-dependent mechanism. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009 Dec 29;106(52):22381-6. doi: 10.1073/pnas.0906372106.
17. Martínez C, Vicario M, Ramos L, et al. The jejunum of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome shows molecular alterations in the tight junction signaling pathway that are associated with mucosal pathobiology and clinical manifestations. *Am J Gastroenterol*. 2012 May;107(5):736-46. doi: 10.1038/ajg.2011.472.
18. Sun H, Ma Y, An S, Wang Z. Altered gene expression signatures by calcitonin gene-related peptide promoted mast cell activity in the colon of stress-induced visceral hyperalgesia mice. *Neurogastroenterol Motil*. 2021 Jun;33(6):e14073. doi: 10.1111/nmo.14073.
19. Alonso C, Guilarte M, Vicario M, et al. Acute experimental stress evokes a differential gender-determined increase in human intestinal macromolecular permeability. *Neurogastroenterol Motil*. 2012 Aug;24(8):740-6, e348-9. doi: 10.1111/j.1365-2982.2012.01928.x.
20. Akbar A, Yiangou Y, Facer P, Walters JR, Anand P, Ghosh S. Increased capsaicin receptor TRPV1-expressing sensory fibres in irritable bowel syndrome and their correlation with abdominal pain. *Gut*. 2008 Jul;57(7):923-9. doi: 10.1136/gut.2007.138982.
21. Di Nardo G, Barbara G, Cucchiara S, et al. Neuroimmune interactions at different intestinal sites are related to abdominal pain symptoms in children with IBS. *Neurogastroenterol Motil*. 2014 Feb;26(2):196-204. doi: 10.1111/nmo.12250.
22. Cremon C, Carini G, Wang B, et al. Intestinal serotonin release, sensory neuron activation, and abdominal pain in irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2011 Jul;106(7):1290-8. doi: 10.1038/ajg.2011.86.
23. Ohman L, Isaksson S, Lindmark AC, et al. T-cell activation in patients with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2009 May;104(5):1205-12. doi: 10.1038/ajg.2009.116.
24. Lee KJ, Kim YB, Kim JH, Kwon HC, Kim DK, Cho SW. The alteration of enterochromaffin cell, mast cell, and lamina propria T lymphocyte numbers in irritable bowel syndrome and its relationship with psychological factors. *J Gastroenterol Hepatol*. 2008 Nov;23(11):1689-94. doi: 10.1111/j.1440-1746.2008.05574.x.
25. Singh M, Singh V, Schurman JV, Colombo JM, Friesen CA. The relationship between mucosal inflammatory cells, specific symptoms, and psychological functioning in youth with irritable bowel syndrome. *Sci Rep*. 2020 Jul 20;10(1):11988. doi: 10.1038/s41598-020-68961-9.
26. Sinagra E, Morreale GC, Mohammadian G, et al. New therapeutic perspectives in irritable bowel syndrome: Targeting low-grade inflammation, immuno-neuroendocrine axis, motility, secretion and beyond. *World J Gastroenterol*. 2017 Sep 28;23(36):6593-6627. doi: 10.3748/wjg.v23.i36.6593.
27. Piche T, Barbara G, Aubert P, et al. Impaired intestinal barrier integrity in the colon of patients with irritable bowel syndrome: involvement of soluble mediators. *Gut*. 2009 Feb;58(2):196-201. doi: 10.1136/gut.2007.140806.
28. Zhou Q, Zhang B, Verne GN. Intestinal membrane permeability and hypersensitivity in the irritable bowel syndrome. *Pain*. 2009 Nov;146(1-2):41-6. doi: 10.1016/j.pain.2009.06.017.
29. Santos J, Yang PC, Söderholm JD, Benjamin M, Perdue MH. Role of mast cells in chronic stress induced colonic epithelial barrier dysfunction in the rat. *Gut*. 2001 May;48(5):630-6. doi: 10.1136/gut.48.5.630.
30. Bertiaux-Vandaële N, Youmba SB, Belmonte L, et al. The expression and the cellular distribution of the tight junction proteins are altered in irritable bowel syndrome patients with differences according to the disease subtype. *Am J Gastroenterol*. 2011 Dec;106(12):2165-73. doi: 10.1038/ajg.2011.257.
31. Martínez C, González-Castro A, Vicario M, Santos J. Cellular and molecular basis of intestinal barrier dysfunction in the irritable bowel syndrome. *Gut Liver*. 2012 Jul;6(3):305-15. doi: 10.5009/gnl.2012.6.3.305.
32. Turner JR. Intestinal mucosal barrier function in health and

disease. *Nat Rev Immunol.* 2009 Nov;9(11):799-809. doi: 10.1038/nri2653.

33. Garrett WS, Gordon JI, Glimcher LH. Homeostasis and inflammation in the intestine. *Cell.* 2010 Mar 19;140(6):859-70. doi: 10.1016/j.cell.2010.01.023.

34. Spiller RC, Jenkins D, Thornley JP, Hebden JM, Wright T, Skinner M, Neal KR. Increased rectal mucosal enteroendocrine cells, T lymphocytes, and increased gut permeability following acute *Campylobacter* enteritis and in post-dysenteric irritable bowel syndrome. *Gut.* 2000 Dec;47(6):804-11. doi: 10.1136/gut.47.6.804.

35. Zhou Q, Zhang B, Verne GN. Intestinal membrane permeability and hypersensitivity in the irritable bowel syndrome. *Pain.* 2009 Nov;146(1-2):41-6. doi: 10.1016/j.pain.2009.06.017.

36. Martínez C, Vicario M, Ramos L, et al. The jejunum of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome shows molecular alterations in the tight junction signaling pathway that are associated with muco-

sal pathobiology and clinical manifestations. *Am J Gastroenterol.* 2012 May;107(5):736-46. doi: 10.1038/ajg.2011.472.

37. Cheng P, Yao J, Wang C, Zhang L, Kong W. Molecular and cellular mechanisms of tight junction dysfunction in the irritable bowel syndrome. *Mol Med Rep.* 2015 Sep;12(3):3257-3264. doi: 10.3892/mmr.2015.3808.

38. Zhang M, Chen CY, Hu Y, Lyu B. [The relationship between adherens junction and tight junction and clinical symptoms in patients with diarrhea predominant irritable bowel syndrome]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* 2020 Jan 1;59(1):40-46. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.isn.0578-1426.2020.01.007.

Получено/Received 05.05.2021

Рецензировано/Revised 16.05.2021

Принято в печать/Accepted 21.05.2021 ■

Information about authors

Yu.M. Stepanov, MD, PhD, DSc, Professor, Director of the State Institution "Institute Gastroenterology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; Chief Specialist of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine in Gastroenterology and Dietetics, Honored Doctor of Ukraine; e-mail: gastro@amnu.gov.ua; <https://orcid.org/0000-0002-6721-2468>.

I.Y. Budzak, MD, PhD, Associate professor, Department of therapy, cardiology and family medicine, Dnipro State Medical University, Vernadsky st., 9, Dnipro, 49044, Ukraine; e-mail: igor.budzak@outlook.com; phone: +38 (067) 7238868; <https://orcid.org/0000-0001-5370-8414>

Y.A. Gaidar, MD, PhD, Professor, Head of Pathomorphology Laboratory, State Institution "Institute of Gastroenterology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Slobozhanskii avenue, 96, Dnipro, 49074, Ukraine; e-mail: yuriigaidar14@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-8284-0908>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and their own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of their manuscript.

Information about funding. The work is carried in accordance with the scientific research plan of the Department of Intestinal Diseases of the State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine".

Contribution of authors: Stepanov Y.M. — concept and design of article, Budzak I.Y. — analysis of sources, literature review, editing of article, Gaidar Y.A. — morphological examination.

Yu.M. Stepanov¹, I.Ya. Budzak², Yu.A. Gaidar¹

¹ State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine

² Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

Morphological manifestations of irritable bowel syndrome

Abstract. The article presents modern data on morphological changes in the intestinal mucosa in patients with irritable bowel syndrome. There were analyzed the studies of different years on the morphological manifestations of irritable bowel syndrome. It has been shown that this pathology has an unusual low-grade inflammation. Mast cells play an important role in these inflammatory disorders, they have an effect on motility disorders, visceral hypersensitivity and other pathogenetic factors of irritable bowel syndrome. Disor-

ders of intercellular tight junctions in this category of patients were also analyzed. The role of proteins involved in intercellular contacts (occludin, claudin, ZO) has been characterized. An analysis of the studies investigating these disorders has been carried out. The article provides examples of the analysis of biopsies in patients with irritable bowel syndrome using various methods of their assessment.

Keywords: irritable bowel syndrome; morphological diagnosis; low-grade inflammation; mast cells; tight junctions

Степанов Ю.М.¹, Будзак І.Я.², Гайдар Ю.А.¹

¹ ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро, Україна

² Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна

Морфологічні прояви синдрому подразненого кишечника

Резюме. У статті наведені сучасні дані про морфологічні зміни у слизовій оболонці кишечника в пацієнтів із синдромом подразненого кишечника. Проаналізовано дослідження різних років, що вивчають морфологічні прояви синдрому подразненого кишечника. Показано, що при даній патології має місце незвичайне запалення низького ступеня. Важливу роль у цих запальних процесах відіграють тучні клітини, що мають вплив на дисмоторні порушення, вісцеральну гіперчутливість та інші патогенетичні фактори синдрому подразненого кишечника. Особливо проаналізовано порушення

міжклітинних щільних контактів у даній категорії пацієнтів. Охарактеризована роль білків, що беруть участь у міжклітинних контактах (оклюдин, клаудин, zonula occludens). Проведено аналіз досліджень, що вивчали ці порушення. У статті наведені приклади аналізу біоптатів у хворих із синдромом подразненого кишечника при використанні різних методик їх оцінки.

Ключові слова: синдром подразненого кишечника; морфологічна діагностика; запалення низького ступеня; тучні клітини; щільні контакти