

13. Osterman A. et al. Systematic screening for novel, serologically reactive Hepatitis E Virus epitopes. *Virology J.* 2012, 9: 28-32.
14. Resenchuk S.M., Blinov V.M. Alignment service: creation and processing of alignments of sequences of unlimited length. *Comput. Appl. Biosci. (CABIOS).* 1995, 11 (1): 7-11.
15. Towbin H., Staehlin T., Gordon Y. Electrophoretic transfer of proteins from polyacrylamide gels to nitrocellulose sheets: procedure and some applications. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1979, 76 (9): 4350-4359.
16. Ulanova T.I., Obriadina A.P., Talekar G. et al. A new artificial antigen of the hepatitis E virus. *J. Immunoassay Immunochem.* 2009, 30 (1): 18-39.
17. Xinjie Wang, Qin Zhao, Lu Dang et al. Characterization of two novel linear B-cell epitopes in the capsid protein of avian hepatitis E virus (HEV) that are common to avian, swine, and human HEVs. *J. Virol.* 2015, 4, 89 (10): 5491-501.
18. Yamashita T., Mori Y., Miyazaki N. et al. Matsuura biological and immunological characteristics of hepatitis E virus-like particles based on the crystal structure. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2009, 106 (31): 12986-12991.

Поступила 26.07.17

Контактная информация: Алаторцева Галина Ивановна, к.б.н.,
105064, Москва, М. Казенный пер., 5а, р.т. (495)674-77-95

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017

О.В.Рыбальченко^{1,2}, О.Г.Орлова^{1,2}, Л.Б.Захарова¹, О.Н.Вишневская^{1,2}, А.Г.Марков¹

ВЛИЯНИЕ ПРОБИОТИЧЕСКИХ БАКТЕРИЙ И ЛИПОПОЛИСАХАРИДОВ НА ПЛОТНЫЕ КОНТАКТЫ ЭПИТЕЛИОЦИТОВ ТОЩЕЙ КИШКИ КРЫС

¹Санкт-Петербургский государственный университет, ²ГосНИИ особо чистых биопрепаратов, Санкт-Петербург

Цель. Исследование влияния пробиотических бактерий *Lactobacillus plantarum* 8PA3 и *Escherichia coli* M17 и липополисахаридов на ультраструктуру плотных контактов энтероцитов слизистых оболочек тощей кишки крыс. *Материалы и методы.* В работе применяли липополисахарид *Escherichia coli* (Sigma-Aldrich, Германия) и пробиотические бактерии *L. plantarum* 8PA3 и *E. coli* M17. Исследование выполняли на крысах самцах линии Wistar. Сравнительный анализ ультратонкого строения энтероцитов и плотных контактов проводили при последовательной инкубации тощей кишки крыс с пробиотическими бактериями *L. plantarum* 8PA3 и *E. coli* M17, липополисахаридами и комплексом указанных бактерий с липополисахаридами. *Результаты.* Воздействие *L. plantarum* 8PA3 на слизистую оболочку тощей кишки крыс по ряду признаков оказалось сходным с действием *E. coli* M17, что проявлялось в сохранении интактной структуры межклеточного пространства и плотных контактов. При этом обнаруженные в цитоплазме энтероцитов полые сферические включения с фрагментами бактерий, окруженных мембранами, свидетельствовали о возможности проникновения пробиотических бактерий через слизистую оболочку тощей кишки трансцеллюлярным путем. При одновременном воздействии на энтероциты тощей кишки комплекса из пробиотических бактерий с липополисахаридами деструктивных изменений в структуре плотных контактов не отмечали, однако в значительном числе случаев бактериальные клетки обнаруживались в межклеточном пространстве рядом с бокаловидными клетками. *Заключение.* Выявлен сходный характер воздействия грамположительных бактерий *L. plantarum* 8PA3 и грамотрицательных бактерий *E. coli* M17 и их комплексов с липополисахаридами на плотные контакты эпителиоцитов тощей кишки. На основании морфологического анализа высказано предположение о возможном влиянии липополисахаридов на участие пробиотических бактерий в парацеллюлярном транспорте, однако в отсутствие липополисахаридов пробиотические бактерии, возможно, проникали через слизистую оболочку тощей кишки крыс трансцеллюлярным путем.

Журн. микробиол., 2017, № 6, С. 80—87

Ключевые слова: пробиотические бактерии, *L. plantarum* 8PA3, *E. coli* M17, липополисахариды, энтероциты, плотные контакты, транслокация

O.V.Rybalchenko^{1,2}, *O.G.Orlova*^{1,2}, *L.B.Zakharova*¹, *O.N.Vishnevskaya*^{1,2}, *A.G.Markov*¹

EFFECT OF PROBIOTIC BACTERIA AND LIPOPOLISACCHARIDES ON EPITELIOCYTES TIGHT JUNCTIONS OF RAT JEJUNUM

¹St. Petersburg State University, ²Research Institute of Highly Pure Biopreparations. St.Petersburg, Russia

Aim. The present study has been undertaken with the main objective the influence of probiotic bacteria *Lactobacillus plantarum* 8PA3 and *Escherichia coli* M17 and lipopolysaccharide on the ultrastructure of enterocytes tight junctions of mucous membranes of rat jejunum. **Materials and methods.** The study was carried out on *E. coli* lipopolysaccharide (Sigma-Aldrich, Germany) and probiotic bacteria *L. plantarum* 8PA3 and *E. coli* M17. Male Wistar rats were used. A comparative analysis of the ultrathin structure of enterocytes and tight junctions were carried out by successive incubation of rat jejunum with probiotic bacteria *L. plantarum* 8PA3 and *E. coli* M17, with lipopolysaccharide and a complex of bacteria with LPS. **Results.** The effect of *L. plantarum* 8PA3 on the mucosa of rats jejunum on a number of characters was similar to *E. coli* M17. It manifested by preservation of the intact structure of the intercellular space and tight junctions. At the same time, hollow spherical inclusions with fragments of bacteria surrounded by membranes detected in the cytoplasm of enterocytes testified to the possibility of penetration of probiotic bacteria through the mucous membrane of the jejunum by a transcellular pathway. With simultaneous action on enterocytes of rats jejunum of probiotic bacteria and lipopolysaccharide complex no destructive changes in the structure of dense contacts were observed, however, in a significant number of cases, bacterial cells were found in the intercellular space next to the goblet cells. **Conclusion.** A similar effect of Gram-positive bacteria *L. plantarum* 8PA3 and Gram-negative bacteria *E. coli* M17 and their complexes with lipopolysaccharide on the jejunum epitheliocytes was revealed. Morphological analysis showed that lipopolysaccharide might influence on paracellular transport by probiotic bacteria. In the absence of LPS, probiotic bacteria can possibly penetrate the mucosa of rats jejunum by a transcellular pathway.

Zh. Mikrobiol. (Moscow), 2017, No. 6, P. 80—87

Key words: probiotic bacteria, *L. plantarum* 8PA3, *E. coli* M17, lipopolysaccharide, enterocytes, tight junctions, translocation

ВВЕДЕНИЕ

Согласно современным представлениям о процессе взаимодействия между микроорганизмами и клетками хозяина, пробиотические бактерии выполняют важную роль в формировании микробных сообществ в виде биопленок на поверхности практически всех открытых полостей организма человека и животных, в том числе желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [9]. Известно, что формирование биопленок представителями нормальной микрофлоры, а также патогенными и условно патогенными бактериями (УПБ) происходит при регуляции системой Quorum Sensing (QS) только в тех случаях, когда плотность их популяции достигает определенного уровня, что предполагает наличие соответствующих межклеточных коммуникативных связей [4, 11]. При хронических заболеваниях и при дисбактериозе кишечника условно патогенные микроорганизмы, колонизируя слизистые оболочки, образуют биопленки, которые могут стать источником распространения бактерий по всему организму. Возможно, именно при нарушении структуры эпителиаль-

ного пласта начинается транслокация бактерий и их токсинов в лимфатическую и кровеносную системы. На проницаемость эпителиального кишечного барьера для различных молекул, в том числе и для бактерий, оказывают влияние самые различные факторы: состояние клеток в слизистой оболочке кишечника, клеточная гипоксия, окислительный стресс, увеличение кислотности и уровня провоспалительных цитокинов [2].

Барьерная функция эпителия является ключевой при развитии воспалительных заболеваний кишечника, при этом нормальное функционирование эпителия требует постоянного поддержания баланса между реактивностью и толерантностью к микроорганизмам просвета кишечника. Регуляция проницаемости эпителия становится наиболее важным звеном в осуществлении избирательного транспорта ионов, веществ и воды в различных органах.

В этой связи, белки плотных контактов (БПК) — апикальные межклеточные комплексы, обеспечивающие развитие эпителиального транспортного фенотипа и создающие барьер для движения ионов и веществ по межклеточному пути, стали наиболее важным объектом исследования при анализе возможных механизмов регуляции парацеллюлярного транспорта. Показано, что избирательная проницаемость эпителия напрямую зависит от молекулярного состава плотных контактов эпителия [7]. К основным белкам плотных контактов относятся: окклюдин и клаудины [10, 15]. По своим функциям эти белки можно подразделить на две группы: порообразующие клаудины -2, -7, -12, -15, -16 формируют селективные ионные поры и клаудины -1, -3, -4, -5, -8, -14, -18, -19, напротив, способны снижать проницаемость эпителия [14]. Особое внимание должно вызывать взаимодействие БПК с различными веществами, в том числе с бактериальными токсинами, приводящее к изменению количественного и качественного состава данных белков в плотных контактах, а также их локализацию [8]. Действие бактериальных токсинов на структурный комплекс плотных контактов эпителия кишечника свидетельствует о том, что вещества, содержащиеся в химусе, могут являться источником регулирующих проницаемость эпителия соединений. При этом показано, что термолabile энтеротоксины кишечных палочек и других условно патогенных энтеробактерий, вызывая повышение проницаемости слизистых оболочек кишечника, стимулируют его сокращение и обильную секрецию [6]. Показано, что эндотоксины или липополисахариды (ЛПС), естественным путем постоянно образующиеся в просвете ЖКТ как при физиологической гибели грамотрицательных бактерий на стадии их отмирания, так и при воздействии различных антимикробных факторов (например, антимикробных препаратов), также могут оказывать токсическое действие на организм хозяина, например, экспрессируя гены, индуцирующие синтез провоспалительных цитокинов и других медиаторов воспаления [1]. До настоящего времени остается неясной роль самого ЛПС, пробиотических бактерий, а также их комплексов с ЛПС в изменении качественного состава и структуры плотных контактов. Соответственно не выяснен вклад ЛПС в транслокацию через эпителий тонкой кишки УПБ — представителей нормальной микробиоты, которые при определенных условиях могут стать причиной воспалительного процесса.

Исследование роли плотных контактов в осуществлении транслокации бактерий из ЖКТ в лимфу и системный кровоток в настоящее время является объектом пристального внимания и одним из наиболее приоритетных направлений развития микробиологии и висцеральной физиологии.

Участие плотных контактов в транслокации бактерий из просвета кишечника в лимфу и системный кровоток с учетом изменения барьерных свойств эпителиоцитов на ультраструктурном уровне до настоящего времени не рассматривалось. Для решения этого вопроса в настоящей работе необходимо выяснить, каким образом пробиотические бактерии *L. plantarum* 8PA3 и *E. coli* M17 влияют на эпителий тощей кишки и структуру плотных контактов, а также сравнить действие представителей двух эволюционно различающихся групп: грамотрицательных и грамположительных бактерий на электронно-микроскопическом уровне.

Цель настоящей работы — сравнительный анализ морфологических свойств клеток и плотных контактов энтероцитов тощей кишки крыс при воздействии пробиотических бактерий *L. plantarum* 8PA3 и *E. coli* M17 по отдельности и при их совместном применении с липополисахаридами.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе использовали пробиотические бактерии *L. plantarum* 8PA3 и *E. coli* M17 из коллекции института Н.Ф.Гамалеи и липополисахариды из *Escherichia coli* 0111:B4 производства Sigma-Aldrich (Германия) в концентрации 20 мкг/мл. Бактериальные культуры выращивали на питательных средах: бульон MRS (HiMedia, Индия) для лактобацилл и сердечно-мозговой бульон (HiMedia, Индия) для *E. coli* M17. Исследование проводили на крысах самцах линии Wistar ($n=18$), с массой тела 250 — 300 г. Схема опыта для работы с тканью тощей кишки описана в нашей предыдущей статье [3]. В эксперименте участвовали 6 групп животных: в первой группе в полость тощей кишки вводили суспензию лактобацилл *L. plantarum* 8PA3 в концентрации 10^8 КОЕ/мл, во второй группе крысам вводили суспензию *E. coli* M17 в концентрации 10^8 КОЕ/мл, в третьей и четвертой группах животных к указанным выше пробиотическим бактериям в той же концентрации добавляли по 20 мкг/мл ЛПС соответственно. В пятой группе крысам вводили по 20 мкг/мл ЛПС, в шестой группе в качестве контроля использовали физиологический раствор. После 2 часов инкубации с исследуемыми суспензиями пробиотических бактерий и их комплексами с ЛПС фрагменты тощей кишки фиксировали 2,5% раствором глутаральдегида в растворе Хенкса (pH=7,0) в течение 2 часов при температуре 4°C для получения ультратонких срезов. Препараты просматривали в трансмиссионном электронном микроскопе JEM-100C (JEOL, Япония) [5].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Морфологический анализ контрольной ткани показал, что после инкубации тощей кишки крыс в физиологическом растворе клетки эпителиоцитов имели характерную цилиндрическую форму, при этом со стороны апикальной мембраны они покрыты микроворсинками, цитоплазма насыщена митохондриями, комплекс плотных контактов представлен в виде компактной структуры.

Следует отметить, что при сравнительном анализе контрольных образцов с эпителиоцитами, проинкубированными с клетками *L. plantarum* 8PA3, удалось обнаружить множество общих морфологических признаков. К наиболее важным из них следует отнести нативную структуру плотно прилегающих друг к другу клеток, апикальная поверхность которых покрыта плотным слоем

микроворсинок. Наблюдаемое в эпителиоцитах, контактировавших с лактобациллами, близкое прилегание микроворсинок друг к другу и нерасширенное межклеточное пространство отмечали одновременно с отсутствием деструктивных изменений в области плотных контактов. Основное отличие от контрольных образцов заключалось в насыщенности цитоплазмы эпителиоцитов после контакта с лактобациллами множеством полостей округлой формы. Большая часть этих включений содержала достаточно хорошо сохранившиеся фрагменты бактериальных клеток, окруженные мембранными структурами. Фрагменты мембран находились также и в пустотах цитоплазмы. Необходимо подчеркнуть, что в просвете кишки бактериальные клетки располагались, в основном, в мукозной части полости, прилегающей к апикальной поверхности эпителиоцитов на расстоянии около 20 — 30 мкм.

Контакт слизистых оболочек тощей кишки крыс с суспензией кишечных палочек *E. coli* M17 приводил к аналогичному эффекту появления в цитоплазме эпителиоцитов округлых полостей, в отдельных случаях включающих фрагменты бактериальных клеток в окружении мембранных структур или же только фрагменты мембран. Число микроворсинок на апикальной поверхности клеток оставалось таким же, как в контроле, при этом межклеточное пространство было не расширено, деструктивные изменения в области плотных контактов отсутствовали.

При действии ЛПС (в качестве контроля) на клетки слизистой оболочки тощей кишки в ряде случаев наблюдали увеличение межклеточного пространства по сравнению с контролем. Однако деструктивных изменений в структуре плотных контактов не отмечали, при этом у большей части клеток в области плотных контактов отсутствовали десмосомы. На апикальной поверхности клеток число микроворсинок оставалось таким же, как в контроле. Округлых полостей, включающих фрагменты бактериальных клеток в окружении мембранных структур, в клетках при воздействии ЛПС не обнаружено.

Инкубация эпителиоцитов с суспензией лактобацилл *L. plantarum* 8PA3 и ЛПС не вызывала изменений в структуре межклеточного пространства и плотных контактов, при этом не менялась плотность расположения микроворсинок на апикальной поверхности клеток слизистой оболочки.

Бактериальные клетки, находящиеся в просвете кишки, обнаруживались большей частью рядом или в глубине слизи, выделяющейся из бокаловидных клеток. В ряде случаев отмечено проникновение лактобацилл *L. plantarum* 8PA3 в присутствии ЛПС через межклеточное пространство на границе с бокаловидными клетками.

В результате контакта эпителиоцитов в течение двух часов с суспензией *E. coli* M17 совместно с ЛПС морфологических изменений как в самих клетках, так и в структуре плотных контактов, а также межклеточного пространства не выявлено. Плотность расположения микроворсинок на апикальной поверхности клеток слизистой оболочки не менялась. Насыщенность цитоплазмы округлыми полостями с остатками бактериальных клеток была несколько меньше, чем в случае контакта с клетками *L. plantarum* 8PA3. Чаще всего в просвете тощей кишки клетки кишечных палочек обнаруживали рядом с бокаловидными клетками, зачастую окруженные выделяющейся из них слизью. В данном случае также наблюдали проникновение клеток *E. coli* M17 в комплексе с ЛПС через пограничное с бокаловидными клетками межклеточное пространство. При этом, часть кишечных палочек оказывалась

прикрепленной материалом слизи бокаловидных клеток к поверхности эпителиоцитов.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время предполагают, что повышенная проницаемость слизистых оболочек в кишечнике является основным фактором риска развития инфекции транслокационным путем. Нормальное функционирование эпителия требует постоянного поддержания баланса между реактивностью и толерантностью к микроорганизмам просвета кишечника — пробиотическим бактериям. Нарушение этого баланса ведет к развитию воспалительного процесса в кишечнике. Увеличение численности грамотрицательных бактерий в ЖКТ, как правило, сопровождается наводнением кровотока ЛПС (эндотоксином), который может проявлять себя, в первую очередь, в качестве иммуномодулирующего фактора патогенности [1]. Для нейтрализации действия бактериальных эффекторов необходима разработка новых стратегических решений, позволяющих оказывать воздействие на эти процессы на молекулярно-генетическом уровне. Одним из путей решения поставленной задачи видится построение модели, основанной на избыточных, синергидных или антагонистических отношениях эффекторов, работающих в различных органеллах клеток-хозяина в период развития инфекционного процесса.

Источником таких эффекторов могут служить представители нормальной микробиоты ЖКТ, при этом наиболее информативными и показательными являются бактерии родов *Lactobacillus* и *Escherichia*.

Для оценки роли слизистой оболочки при контакте с пробиотическими бактериями и их комплексами с ЛПС (эндотоксином) проводили сравнительный анализ ультратонкой организации клеток эпителия и их плотных контактов. С этой целью исследовали ультраструктуру слизистой оболочки, ее мукозного слоя и содержимого просвета тощей кишки при воздействии разных видов пробиотических бактерий и смесью пробиотических бактерий с ЛПС.

Сравнительный морфологический анализ показал, что действие суспензионной культуры *L. plantarum* 8PA3, а также суспензии кишечных палочек *E. coli* M17 на плотные контакты и структуру эпителиоцитов тощей кишки было практически одинаковым. Клетки слизистой оболочки сохраняли интактную структуру, при этом основное отличие от контрольных образцов заключалось в появлении в цитоплазме эпителиоцитов после контакта с лактобациллами и кишечными палочками множества полостей округлой формы с фрагментами мембран и бактериальных клеток — возможно, остатков фаголизосом.

Однако при сравнении влияния пробиотических бактерий одновременно с ЛПС на плотные контакты и структуру эпителиоцитов тощей кишки крыс оказалось, что их действие не было идентичным с действием чистых бактериальных культур, несмотря на значительную общность ответных реакций (сохранность плотного слоя микроворсинок и структуры плотных контактов на фоне неизмененного межклеточного пространства). В значительном числе случаев клетки *L. plantarum* 8PA3 и *E. coli* M17 при добавлении ЛПС обнаруживали в межклеточном пространстве на границе с бокаловидными клетками. Следует подчеркнуть, что действие раствора ЛПС в чистом виде на клетки слизистой оболочки тощей кишки крыс приводило к более выраженным деструктивным изменениям, чем его контакт в комплексе с пробиотиками. Ранее в нашей работе было показано, что в ряде случаев эффект влияния ЛПС вы-

ражался в увеличении межклеточного пространства на фоне отсутствия деструктивных изменений в области плотных контактов, при этом обращала на себя внимание слабо развитая система десмосом [3]. Действие ЛПС на эпителиоциты проявлялось также в увеличении ядер и более выраженном развитии эндоплазматической сети (ЭПС). Нами ранее было отмечено, что особое влияние ЛПС выражалось также в увеличении численности тучных клеток [3]. Известно, что роль тучных клеток в ответной реакции на действие микробных токсинов проявляется в выбросе содержимого из гранул [12]. Следует отметить, что при действии ЛПС численность бокаловидных клеток в слизистой оболочке тощей кишки не увеличивалась, как это обычно происходит при действии энтеротоксинов.

Таким образом, исследование морфофизиологических свойств клеток эпителиоцитов при контакте с пробиотическими бактериями и их комплексами с ЛПС может помочь в получении предварительного ответа на основной вопрос о влиянии ЛПС на проницаемость эпителия в сторону усиления транслокации микроорганизмов: возможно, ЛПС является одним из основных факторов поддержания парацеллюлярного транспорта пробиотических бактерий в слизистой оболочке кишки. Однако обнаруженные в цитоплазме при инкубации тощей кишки с лактобациллами и кишечными палочками полые сферические включения показали, что при отсутствии ЛПС пробиотические бактерии, возможно, проникают через слизистую оболочку тощей кишки трансцеллюлярным путем.

Найти подтверждение данному предположению можно при исследовании соотношения белков плотных контактов — клаудинов методом вестерн-блотта. Предположительно, при трансцеллюлярном передвижении лактобацилл и кишечных палочек соотношение БПК в клетках эпителиоцитов должно оставаться в норме, а при парацеллюлярном транспорте — измениться в направлении увеличения порообразующих клаудинов -2, -7, -12, -15, -16.

Установлено, что одним из важнейших этапов для предотвращения развития инфекционного процесса является поддержание парацеллюлярного транспорта в слизистой оболочке кишки. Исследования, направленные на выявление способности молочнокислых бактерий противодействовать повышению кишечной проницаемости, были начаты около десяти лет назад. В настоящее время накоплено много данных, касающихся, в основном, экспериментов на различных моделях животных и на клеточных культурах [13]. Известно, что пробиотические бактерии способствуют повышению общей барьерной функции кишечника за счет увеличения продукции муцина, путем иммуномодуляции и ингибирования патогенных микроорганизмов, а также вследствие воздействия на всю микробиоту организма-хозяина. Однако молекулярные механизмы этих явлений остаются не достаточно изученными. Численность представителей УПБ в ЖКТ в норме должна составлять не более 10 тыс. клеток/1см². Образование биопленок УПБ, концентрация клеток в которых достигает более 10 млн клеток/см², сопряжено с началом продукции факторов патогенности [9]. При исследовании роли тканевых барьеров как при нормальном функционировании кишечника, так и при различных патологиях (например, при действии бактериальных токсинов) необходимо оценивать барьерные свойства эпителия, а также анализировать вклад в этот процесс белков плотных контактов.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 15-04-074-64 и гранта СПбГУ 0.37.218.2016.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бондаренко В.М., Рябиченко Е.В. Роль транслокации кишечной бактериальной аутофлоры и ее токсических биомолекул в патологии человека. Эксперим. клин. гастроэнтерол. 20076, 5: 86-93.
2. Бондаренко В.М., Лиходед В.Г. Диагностика, лечение и профилактика эндотоксинемии. Лечение и профилактика. 20126, 2 (3): 70-76.
3. Вишневская О.Н., Рыбальченко О.В., Ларионов И.В., Орлова О.Г., Марков А.Г. Сравнительный анализ плотных контактов эпителия тощей кишки крыс при действии липополисахарида и холерного токсина. Журн. микробиол. 2016, 2: 3-9.
4. Ильина Т.С., Романова Ю.М., Гинцбург А.Л. Биопленки как способ существования бактерий в окружающей среде и организме хозяина: феномен, генетический контроль и системы регуляции их развития. Генетика. 2004, 40 (11): 1-12.
5. Рыбальченко О.В. Электронно-микроскопическое исследование межклеточных взаимодействий микроорганизмов при антагонистическом характере взаимоотношений. Микробиология. 2006, 75 (4): 550-555.
6. Alzamora R., O'Mahony F., Harvey B.J. Estrogen inhibits chloride secretion caused by cholera and Escherichia coli enterotoxins in female rat distal colon. Steroids. 2011, 76: 867-876.
7. Amasheh M., Schlichter S., Amasheh S. Quercetin enhances epithelial barrier function and increases claudin-4 expression in Caco-2 cells. J. Nutr. 2008, 138 (6): 1067-1073.
8. Berkes J., Viswanathan V. K., Savkovic S.D., Hecht G. Intestinal epithelial responses to enteric pathogens: effects on the tight junction barrier, ion transport, and inflammation. Gut. 2003, 52 (3): 439-451.
9. Donlan R.M., Costerton J.W. Biofilms: survival mechanisms of clinically relevant microorganisms. Clin. Microbiol. Rev. 2002, 15: 167-193.
10. Furuse M., Fujita K., Hiiragi T. et al. Claudin-1 and -2: novel integral membrane proteins localizing at tight junctions with no sequence similarity to occludin. J. Cell Biol. 1998, 141 (7): 1539-1550.
11. Gera C., Srivastava S. Quorum-sensing: the phenomenon of microbial communication. Current Science. 2006, 90 (5): 666-677.
12. He S.H. Key role of mast cells and their major secretory products in inflammatory bowel disease. World J. Gastroenterol. 2004; 10 (3): 309-318.
13. Lee S.K., Yang K.M., Cheon J.H. et al. Anti-inflammatory mechanism of Lactobacillus rhamnosus GG in lipopolysaccharide-stimulated HT-29 cell. Korean. J. Gastroenterol. 2012, 60 (2): 86-93.
14. Mineta K., Yamamoto Y., Yamazaki Y. et al. Predicted expansion of the claudin multigene family. FEBS Lett. 2011, 585 (4): 606-612.
15. Tsukita S., Furuse M., Itoh M. Multifunctional strands in tight junctions. Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2001, 2 (4): 285-293.

Поступила 01.08.17

Контактная информация: Рыбальченко Оксана Владимировна, д.б.н., проф.,
199106, С.-Петербург, ВО, 21 линия, 8а