УДК 616.348-002.44-06+616.344-002-031.84+575.22+664.236+577.161.2
DOI: 10.56871/CmN-W.2024.11.68.007

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ И ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ В ГЕНЕЗЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КИШЕЧНИКА

© Наталья Михайловна Богданова, Кира Александровна Кравцова

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

Контактная информация:
Наталья Михайловна Богданова — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми. E-mail: natasha.bogdanov@mail.ru ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4516-4194 SPIN: 2942-0165

Для цитирования: Богданова Н.М., Кравцова К.А. Генетические и эпигенетические факторы в генезе воспалительных заболеваний кишечника // Children's Medicine of the North-West. 2024. Т. 12. № 3. С. 57–74. DOI: https://doi.org/10.56871/CmN-W.2024.11.68.007

Поступила: 16.03.2024 **Одобрена: 23.05.2024** **Принята к печати: 10.09.2024**

Резюме. Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) объединяют язвенный колит и болезнь Крона, которые характеризуются хроническим воспалением в гастроинтестинальном тракте. Заболевания имеют многофакторную этиологию, включая генетическую предрасположенность, микробиоту кишечника, факторы окружающей среды, диету, образ жизни и социально-экономический статус. Во всем мире наблюдается неуклонный рост ВЗК, особенно в странах Скандинавии, Северной Америке, Канаде, Израиле. Вклад диеты в развитие и лечение ВЗК огромен. В 2020 году Европейское общество парентерального и энтерального питания (ESPEN — European Society of Parenteral and Enteral Nutrition) опубликовало рекомендации по диетотерапии при данной патологии и представило информацию о влиянии еды на риск развития данных заболеваний. Показано, что использование молочных продуктов может иметь преимущественно защитный эффект в этиологии как болезни Крона, так и язвенного колита. Хотя четкой зависимости «доза–реакция» не установлено, глютен способен запускать врожденный и адаптивный иммунный ответ, ответственный за воспаление кишечника. Кроме этого, имеются сообщения, которые указывают на целиакию как на потенциальный фактор риска ВЗК. Представлены доказательства того, что микробиота и витамин D играют важную роль в стимуляции и регуляции иммунной системы. В свою очередь, дисбиоз кишечника может быть либо причиной локального воспаления кишечника, либо одним из потенциальных факторов, приводящих к хроническому воспалению, так же как и дефицит витамина D.

Ключевые слова: *воспалительные заболевания кишечника, болезнь Крона, язвенный колит, генетика, генотип, молочные продукты, глютен, целиакия, микробиота, витамин D, рецептор витамина D*

GENETIC AND EPIGENETIC FACTORS IN THE GENESIS OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASES

© Natalia M. Bogdanova, Kira A. Kravtsova

Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2 Lithuania, Saint Petersburg 194100 Russian Federation

Contact information:
Natalia M. Bogdanova — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Children's Diseases with a course of general child care. E-mail: natasha.bogdanov@mail.ru ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4516-4194 SPIN: 2942-0165

For citation: Bogdanova NM, Kravtsova KA. Genetic and epigenetic factors in the genesis of inflammatory bowel diseases. Children's Medicine of the North-West. 2024;12(3):57–74. DOI: https://doi.org/10.56871/CmN-W.2024.11.68.007

Received: 16.03.2024 **Revised: 23.05.2024** **Accepted: 10.09.2024**

Abstract. Inflammatory bowel disease (IBD) includes ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD), which are characterized by chronic inflammation in the gastrointestinal tract. The diseases have a multifactorial etiology, including genetic predisposition, gut microbiota, environmental factors, diet, lifestyle, and socioeconomic status. There is a steady increase in IBD throughout the world, especially in Scandinavia, North America, and Canada, Israel. The contribution of diet to the development and treatment of IBD is enormous. In 2020, the European Society for Enteral and Parenteral Nutrition (ESPEN) published recommendations on dietary management for IBD and provided information on the impact of food on the risk of developing diseases. It has been shown that the

use of dairy products may have a predominantly protective effect in the etiology of CD and UC, although a clear dose-response relationship has not been established; Gluten is capable of triggering innate and adaptive immune responses responsible for intestinal inflammation. In addition, there are reports that point to celiac disease as a potential risk factor for IBD. Evidence is presented that the microbiota and vitamin D play an important role in stimulating and regulating the immune system. In turn, intestinal dysbiosis observed in patients with IBD may be either a cause of local intestinal inflammation or potentially one of the factors leading to chronic inflammation in IBD, as well as vitamin D deficiency.

Keywords*: inflammatory bowel diseases, Crohn's disease, ulcerative colitis, genetics, genotype, dairy products, gluten, celiac disease, microbiota, vitamin D, vitamin D receptor*

ВВЕДЕНИЕ

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) объединяют две основные нозологические формы: язвенный колит и болезнь Крона, которые характеризуются хроническим воспалением в желудочно-кишечном тракте [1]. Заболевания имеют многофакторную этиологию, включая генетическую предрасположенность, микробиоту кишечника, факторы окружающей среды, диету, образ жизни и социально-экономический статус.

В странах с высоким уровнем дохода эпидемиологию ВЗК связывают с модернизацией и западным образом жизни (употребление в основном рафинированной пищи, богатой насыщенными жирами, и низким потреблением овощей, фруктов). Рост заболеваемости в развивающихся странах предопределен быстрой урбанизацией, индустриализацией, нарастающим уровнем тревожности, а также вестернизацией населения, диетологическими изменениями (в первую очередь, активным потреблением глютенсодержащих продуктов) [2]. Кроме этого, «западный тип питания» отличается избыточным потреблением животного белка, насыщенных жиров, соли, алкоголя с одновременным снижением в рационе овощей и фруктов.

Во всем мире наблюдаются значительные различия в эпидемиологии ВЗК. Максимально часто они встречаются в странах Скандинавии, Северной Америке, Канаде, Израиле. Так, ежегодный прирост заболеваемости в Европе на 100 000 жителей составляет: для язвенного колита — 5–20 случаев, для болезни Крона — 5–10 случаев с четкой тенденцией к росту. Заболевания преимущественно поражают молодых людей, средний возраст которых 20–40 лет, хотя могут дебютировать в любом возрасте. В настоящее время в некоторых странах отмечена тенденция к увеличению распространения язвенного колита среди лиц старшей возрастной группы (второй пик заболеваемости после 60 лет), а болезни Крона — в детском возрасте. Мужчины и женщины болеют приблизительно с одинаковой частотой [3].

В Российской Федерации частота встречаемости ВЗК изучена недостаточно. Широкомасштабные эпидемиологические исследования, проведенные в России, свидетельствуют, что распространенность данной патологии соответствует средним показателям по Центральной Европе. К сожалению, в отличие от большинства европейских стран, в Российской Федерации преобладают тяжелые, осложненные формы заболеваний с высоким процентом летальности. Одной из причин такого неблагополучия ученые считают позднюю диагностику. В среднем от начала воспалительного процесса в желудочно-кишечном тракте до постановки диагноза проходит от 2 до 6 лет [4].

Кроме того, негативному течению заболеваний способствует ряд коморбидных патологий, поскольку пациенты часто страдают белково-энергетической недостаточностью, саркопенией и дефицитом эссенциальных микронутриентов (витаминов, витаминоподобных соединений, микро- и макроэлементов). Это связано с тем, что на фоне хронического воспаления одни больные боятся принимать пищу, чтобы не вызвать обострения и(или) не усилить уже имеющиеся симптомы пищеварительного дискомфорта, а другие — страдают различными вариантами пищевой непереносимости, также с развитием диспепсических и болевых симптомов. Как у первых, так и у вторых это существенно ограничивает их рацион по определенным группам пищевых продуктов.

У детей недостаточность питания приводит к нарушению полового созревания, синтеза соединительной ткани и задержке роста. Так, задержку роста при постановке диагнозов «болезнь Крона» и «язвенный колит» фиксировали у 10–56% и 3–10% детей соответственно [5].

Недостаточность питания может проявляться в виде избыточного веса, ожирения и даже развитием саркопении при ожирении. По данным систематического обзора, включившего 783 детей в дебюте ВЗК, низкий индекс массы тела (ИМТ) (недостаточность питания разной степени выраженности) наблюдался при болезни Крона в 22–24% случаев, при язвенном колите — в 7–9%, а ИМТ, соответствующий избыточной массе тела и ожирению, — у 10 и 20–30% детей соответственно [6].

Еще одним очень важным аспектом, который утяжеляет течение заболеваний ВЗК и содействует негативному исходу, значится дисбаланс в консорциуме микроорганизмов с извращенным иммунным ответом [3].

Таким образом, разбалансированное и недостаточное как по основным нутриентам и энергии, так и по микронутриентам питание изменяет гомеостаз организма и вызывает дисбиотическое состояние, микроэлементозы, гиповитаминозы и воспалительные реакции, которые оказывают негативное влияние на процессы метилирования, ацетилирования ДНК и некодирующие РНК (нкРНК), способствуя формированию ВЗК у генетически предрасположенных лиц [7].

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ В ФОРМИРОВАНИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КИШЕЧНИКА

Полногеномные исследования ассоциаций (GWAS — genome-wide association studies) определили более 240 генетических локусов, связанных с ВЗК у человека. Показан полигенный характер наследования. Определенную роль в этом играют гены *HLA B40*, *DR3*, *DR5*, *DQ2*, *DR1*3*, *CV4*. Выявлен полиморфизм *Ala893* — гена множественной лекарственной резистентности (MDR1) и мутация генов *IBD5* и *CARD15* (*NOD2*) на хромосоме 16.

Белок NOD2 принимает участие в формировании эпителиального защитного барьера, а мутация соответствующего гена приводит к снижению синтеза дефенсинов клетками Панета и нарушению защитной функции кишечника с пенетрацией интестинальных бактерий в клетки слизистой оболочки и формированием воспалительного процесса.

Мутации гена *CARD15* (*NOD2*) чаще встречаются у пациентов с болезнью Крона и ассоциируются с развитием терминального илеита, осложняющегося стенозированием. Существуют данные о преимущественной роли гена *HLA B40* в онтогенезе заболевания у пожилых людей и генов *HLA DR5* и *CV4* у заболевших в молодом возрасте [8].

Большинство генетических ассоциаций ВЗК получено при исследовании лиц европейского (EUR) происхождения. Выборка восточноазиатской популяции (EAS) для определения генетических мутаций обладает гораздо меньшими размерами [9].

Огромный вклад в изучение генетической архитектуры, связанной с ВЗК человека, принадлежит группе ученых под руководством Z. Liu (2023), которые идентифицировали 16 новых генетических локусов у предков восточноазиатской популяции (Китай, Корея и Япония) и определили дисперсию (разнообразие признаков в популяции) 81 генетического локуса у прародителей азиатского и европейского происхождения.

Выявленная филогенетическая дисперсия в основном объяснялась более высокими частотами минорных аллелей (MAF) у азиатов, а не одинаковыми размерами эффекта [10]. Кроме того, ученые обнаружили сопоставимую наследуемость факторов, основанную на однонуклеотидном полиморфизме, среди европейских и азиатских лиц предшествующих поколений, что указывает на практически одинаковую величину генетического вклада в заболевания в обеих популяциях и идентичность многих генетических локусов ВЗК, за исключением некоторых, таких как фактор некроза опухоли 15 (TNFSF15), субъединицы бета-рецептора колониестимулирующего фактора 2 (CSF-β 2R) и рецепторов IL-23 [11].

Поскольку дисперсия, объясняемая локусами ВЗК, различается в зависимости от территории проживания прапращуров (предков), способность профилирования генов и прогнозирование риска болезни Крона и язвенного колита у человека также сильно отличается. Z. Liu и соавт. (2023) расценили эту способность с использованием полигенной оценки риска (PRS) и заметили, что PRS, обученная в популяции EUR, имеет меньшую точность в популяции EAS. Ученые считают, что сделанное ими открытие позволит лучше понять генез ВЗК и обеспечит персонализированный подход к терапии [10, 11].

ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ В ОНТОГЕНЕЗЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КИШЕЧНИКА

Диета

Показано, что как у детей, так и у взрослых с ВЗК определенные диетологические вмешательства способны улучшить клинические симптомы и снизить воспалительную нагрузку. Однако не совсем очевидно, каким образом продукты питания и отдельные компоненты пищи участвуют в патогенезе поражения кишечника при ВЗК. Оценка последствий диеты на течение заболеваний сложна, поскольку независимо от принятой модели питания каждая из них основана на потреблении множества различных групп продуктов, которые воздействуют друг на друга.

Исследование, проведенное в Ирландии, продемонстрировало, что пациенты, страдающие ВЗК, прибегают к диетическим ограничениям в надежде предотвратить рецидив в 85% случаев, из них: стараются не употреблять жирную пищу — 68%, острую — 64%, сырые овощи или фрукты — 58%. В свою очередь, еда с низким содержанием клетчатки во время рецидива у 74% больных уменьшала симптомы заболевания [12].

То есть следует полагать, что некоторые компоненты, входящие в состав того или иного продукта,

обладают провоспалительным потенциалом и способны изменить вектор иммунного ответа в сторону воспаления слизистой оболочки, свойственной ВЗК, и одновременно исказить моторную функцию кишки. Например, ограничение в рационе продуктов с высоким уровнем пищевых волокон сопровождается снижением бактериальной ферментации и газообразования и способствует пищеварительному комфорту [13].

Несмотря на то что точный механизм влияния «западной диеты» на организм неизвестен, действие некоторых нутриентов на генез ВЗК неплохо изучено. Например, воздействие насыщенных жиров на toll-like рецепторы 2-го и 4-го типов (TLR-2 и TLR-4), расположенных на иммунных клетках кишечника и отвечающих за передачу сигналов от бактерий. Так, употребление жареной пищи с обилием насыщенных жиров индуцирует TLR и вызывает экспансию воспаления в эпителии пищеварительной трубки. Полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК), напротив, снижают экспрессию TLR и оказывают обратное действие.

Ряд аминокислот, содержащихся в продуктах, таких как аргинин и глутамин, стабилизируют барьерную функцию кишки и увеличивают синтез муцина, обладающего защитным действием в отношении слизистой оболочки кишечника.

Жирная и сладкая пища нарушает структуру кишечного микробиома, повышая проницаемость кишки и усиливая системный воспалительный процесс. В свою очередь, использование продуктов с пребиотической направленностью пролиферирует индигенную микробиоту, которая увеличивает в просвете кишки уровень короткоцепочечных жирных кислот, в частности бутирата (масляная кислота). Данная кислота стабилизирует кишечный барьер, регулируя проницаемость слизистой оболочки толстой кишки, тормозит окислительный стресс, оказывает противовоспалительное действие и осуществляет превенцию колоректального канцерогенеза [14]. В то же время аномальное производство бутирата микробиомом признано причиной более высокой экспрессии нефункциональной формы FOXP3, что связано с повышенным риском аутоиммунитета [15].

В 2020 году Европейское общество парентерального и энтерального питания (ESPEN — European Society of Parenteral and Enteral Nutrition) опубликовало рекомендации по диетотерапии при ВЗК и представило информацию о влиянии еды на риск развития заболеваний:

- угроза снижается при использовании диеты, богатой овощами и фруктами, омега-3 жирными кислотами с ограничением омега-6 жирных кислот;
- опасность болезни Крона, но не язвенного колита, ниже при высоком содержании в рационе фруктов и пищевых волокон (более 22 г/сутки).

В данном документе также указано на пролонгирование грудного вскармливания как минимум до 6 месяцев, так как согласно результатам рандомизированных клинических исследований и метаанализов, это снижает вероятность ВЗК в дальнейшем [16, 17].

В журнале Gastroenterology (2020) опубликован анализ огромной когорты пациентов (женщины — 166 903 и мужчины — 41 931), которых на проспективной основе наблюдали в течение 25–30 лет. Для каждого пациента, исходя из опросника питания, определяли индекс эмпирической оценки воспалительного характера питания (EDIP — empirical dietary inflammatory pattern), который рассчитывается исходя из влияния каждого типа продуктов питания на концентрацию маркеров воспаления. По данным, полученным из анкет, установили, что лица, у которых в дальнейшем развилась болезнь Крона, чаще использовали в своем рационе продукты с высоким индексом воспаления. Такой зависимости не выявили у пациентов с язвенным колитом [18].

Построение и проверка модели питания зафиксировали сильную корреляцию между индексом эмпирической оценки воспалительного характера питания и тремя маркерами воспаления, определяемых в плазме крови: IL-6, С-реактивный белок (СРБ) и TNFaR2, а также адипонектина и общей оценкой маркеров воспаления [18, 19].

Таким образом, современный уровень знаний позволяет считать диету не только фактором риска развития ВЗК из-за ее роли в индукции дисбиоза кишечника и аберрантного иммунного ответа слизистой оболочки у генетически предрасположенных людей, но и потенциальным инструментом в лечении этих заболеваний [20, 21].

Молочные продукты

Как молекулярные, так и клинические исследования демонстрируют, что компоненты молочных продуктов имеют обратную связь с вялотекущим воспалением и влияют на ключевые цитокины, такие как фактор некроза опухоли альфа (TNFα) [22]. Отмечено, что насыщенные жиры молока индуцируют воспалительные процессы через экспрессию генов цитокинов и состав молочнокислых бактерий кишечника [23]. Недавнее исследование на мышах продемонстрировало, что потребление триглицеридов молока меняет состав желчных кислот и микробного сообщества с инверсией воспаления, т.е. развития колита [24].

В экспериментальном исследовании, выполненном под руководством C. Garcia (2022), изучали, какую роль оказывают полярные липиды молока (MFGM) — фосфолипиды (PLs) и сфинголипиды (SLs) на активность колита, индуцированного 1% раство-

ром декстрана сульфата натрия, транскриптом толстой кишки и микробиом кишечника. Установлено, что саплементация рациона с высоким содержанием полярных липидов молока оказывает защитный эффект, а с низким имеет двоякий результат. В период обострения колита полярные липиды ослабляют активность заболевания, в период восстановления — вызывают нарастание симптомов заболевания и усиление воспаления [25].

Таким образом, полярные липиды молока следует рассматривать как фактор пищевой матрицы, который может непосредственно оказывать пользу для здоровья и влиять на действия других пищевых жиров [25, 26].

Группой авторов под руководством S. Talebi (2023) представлен метаанализ по изучению связи между разными источниками пищевого белка (общий и животный) и случаями возникновения ВЗК среди населения, в котором показано, что более высокое потребление молочных продуктов оказывает защитный эффект на риск формирования ВЗК. Хотя ученые и не отметили связи между различными источниками животного белка и риском заболеваний, анализ зависимости «доза–эффект» установил, что ежедневное увеличение в рационе мяса на 100 г связано с нарастанием опасности ВЗК на 38%. Более того, обнаружена положительная линейная связь между общим потреблением мяса и вероятностью ВЗК (Pnonlinearity=0,522, Pdose-response=0,005) [27].

Несколько ретроспективных исследований «случай–контроль» зафиксировали либо отсутствие, либо небольшую обратную связь между молочными продуктами и угрозой ВЗК [28, 29].

Недавно сотрудники Глобального исследования бремени болезней (GBD — Global Burden of Disease) по изучению ВЗК опубликовали данные о распространенности заболеваний в каждой стране и отметили, что в Швейцарии, стране, которая славится производством и потреблением сыра, частота встречаемости ВЗК низкая, а в Великобритании и США, где население съедает относительно малое количество сыра, популярность заболевания высокая. Таким образом, показано, что утилизирование молока и(или) молочных продуктов (сыр или йогурт) имеет отрицательную корреляционную зависимость с эпидемиологией ВЗК на национальном уровне в западных странах [30].

Крупное европейское проспективное когортное исследование, охватившее 401 326 участников, отметило связь между использованием молочных продуктов (молоко, йогурт и сыр) до диагностики и последующим развитием болезни Крона и язвенного колита. При наборе участников поглощение ими молочных продуктов определяли с помощью утвержденных опросников по частоте приема пищи. Результаты данного исследования демонстрируют, что употребление молока может иметь преимущественно защитный эффект в этиологии этих заболеваний, хотя четкой зависимости «доза–реакция» не установлено [31].

Несколько иная информация представлена в работе K.Y. Tsai и соавт. (2023), в которой оценивали влияние молочных продуктов на течение язвенного колита у пациентов с уже имеющимся заболеванием и впервые диагностированным. Выводы, к которым пришли авторы, говорят о том, что ограничение молочной диеты в первую очередь, а затем исключение триггерных факторов (лекарственные травы / китайские тонизирующие продукты, пищевые добавки, психологические проблемы, недиетические факторы, а именно отказ от курения, косметические продукты и прекращение приема лекарств самими пациентами в случае рецидива заболевания) помогут улучшить контроль над заболеванием и уменьшить назначения лекарственных препаратов пациентам с язвенным колитом в повседневной клинической практике [32].

В ходе многоцентрового перекрестного исследования с участием 12 гастроэнтерологических центров из четырех стран ученым требовалось установить: действительно ли необходимо лишать пациентов с ВЗК потребления молочных продуктов. В исследование вошло 872 пациента с ВЗК, 1016 случаев без него. У всех респондентов в сравнении, в течение 6 месяцев, оценивали симптомы со стороны пищеварительной системы после употребления молочных продуктов. На основании полученного материала авторы пришли к заключению, что отсутствуют убедительные данные о негативном влиянии молочных продуктов на течение воспаления в кишечнике, а соответственно, не стоит исключать молочные продукты из рациона больных ВЗК [33].

Глютен

Глютен — это белок, состоящий из глиадинов и глютенинов, содержащихся в большинстве зерновых, таких как ячмень, пшеница и рожь [34, 35]. В последние десятилетия в литературе сообщается об увеличении числа негативных реакций после употребления глютена, которые классифицируют как IgE-опосредованная аллергия на пшеницу, целиакия и гиперчувствительность к глютену (NCGS) [2, 35].

Появляется все больше работ, доказывающих, что глютен способен запускать врожденный и адаптивный иммунный ответ, ответственный за воспаление кишечника. Вместе с другими элементами питания глютен может способствовать развитию ВЗК, функциональных гастроинтестинальных расстройств (ФГИР) и обострению симптомов при названных патологиях. Хотя точная роль глютена

в генезе этих состояний пока остается непонятной, установлено, что существуют по меньшей мере 50 различных эпитопов глиадина, которые играют иммуномодулирующую и цитотоксическую роль, а также определяют проницаемость кишечника посредством реорганизации актиновых филаментов и модифицированной экспрессии белков соединительного комплекса, например зонулина [36]. Некоторые из этих эпитопов стимулируют провоспалительный врожденный иммунный ответ, другие активируют специфические Т-клетки. K. Ziegler и соавт. (2019), что ингибиторы амилазы и трипсина, обнаруженные в злаках, содержащих глютен, обладают способностью активировать TLRs, тем самым стимулируя высвобождение воспалительных цитокинов и вызывая Т-клеточный иммунный ответ [37]. Кроме этого, глиадин индуцирует воспалительную реакцию за счет синтеза целого ряда провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-8, IL-13 и INF-1, IL-23, IL-1β и TNFα) [36].

Более половины пациентов с ВЗК считают, что их симптомы усугубляются определенными продуктами питания, в частности содержащими глютен [38]. В настоящее время безглютеновая диета не рекомендуется пациентам с ВЗК. Тем не менее в различных источниках обсуждается, что пациенты исключают глютен из питания для облегчения гастроинтестинальных симптомов, хотя научных доказательств этому до сих пор нет [39].

В статье H. Morton и соавт. (2020) говорится, что у 66% пациентов наблюдалось улучшение гастроинтестинальных симптомов, а у 38% — снижение частоты и тяжести их обострений на фоне безглютеновой диеты [38]. Такой же вывод был сделан на 10 лет раньше C.M. Triggs и соавт. (2010), хотя в их работе основное внимание уделялось пищевой непереносимости. Они отметили, что конкретные изменения в диете большинства субъектов (>66%) позволили уменьшить количество обострений и тяжесть желудочно-кишечных симптомов. В частности сообщалось, что безглютеновые продукты часто способствуют уменьшению симптомов и наименее связаны с побочными эффектами [40].

C. Zallot (2013), предложивший 244 взрослым с ВЗК заполнить опросник из 14 пунктов, после его анализа отметил, что даже если 9,5% этих пациентов считали, что исключение глютена и помогает улучшить симптомы во время обострений заболевания, то только 1,6% фактически решились на это во время его рецидива [41].

Подобное заключение сделано группой авторов после анкетирования 1254 пациентов с ВЗК. Они указали, что больные, соблюдавшие безглютеновую диету (4,7%), не ощутили различий в активности заболевания, осложнениях и частоте госпитализаций по сравнению с пациентами, которые не соблюдали определенный режим питания. Кроме того, авторы отметили ухудшение психологического самочувствия у лиц, следовавших диете [42].

Эти противоречивые результаты подчеркивают важность дальнейших исследований, поскольку еще недостаточно доказательств для того, чтобы рекомендовать исключить глютен из рациона этих пациентов, главным образом потому, что данный белок, скорее всего, является лишь одним из многих факторов, участвующих в возникновении клинических симптомов ВЗК.

В то же время безглютеновые промышленные продукты, чтобы сделать их более вкусными для покупателей, насыщают солью, жирами и сахаром. Эта композиция имеет питательные свойства низкого качества и связана с увеличением сердечно-сосудистой патологии. Кроме того, она способна предрасполагать к воспалительным и функциональным гастроинтестинальным заболеваниям. Наконец, отсутствие глютена в рационе может оказывать негативное влияние на психологическое благополучие этих пациентов, вторичное по отношению к ограничительным характеристикам самой диеты. Несмотря на то что эти данные интригуют, необходимы дальнейшие исследования, прежде чем можно будет рекомендовать отказ от глютена.

ЦЕЛИАКИЯ — ФАКТОР РИСКА ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КИШЕЧНИКА

Целиакия — хроническая иммуноопосредованная энтеропатия, развивающаяся вследствие потребления глютена, имеет общую с ВЗК многофакторную этиологию, возникающую в результате сложного взаимодействия между генетической изменчивостью, факторами окружающей среды и нарушением регуляции иммунного ответа [43].

A. Shah и соавт. (2019) указали на целиакию как на потенциальный фактор риска ВЗК и продемонстрировали, что у пациентов с целиакией ВЗК возникают чаще по сравнению с общей популяцией [44]. Установлено, что дети, страдающие сочетанной патологией (ВЗК и целиакия), имеют специфические фенотипические особенности с более высоким риском аутоиммунных заболеваний, колэктомии и задержки полового созревания по сравнению с детьми, страдающими только ВЗК [45].

Исследование, проведенное S. Yehuda и соавт. (2019), показало, что пациенты с ВЗК чаще страдали различными аутоиммунными заболеваниями по сравнению с пациентами без ВЗК [46]. В ретроспективном анализе M. Alkhayyat (2021) подчеркнута значимая связь между целиакией и ВЗК. При этом отмечено, что при язвенном колите риск формирования целиакии выше по сравнению с возникновением других аутоиммунных заболеваний [33].

В работе E. Aghamomadi и соавт. (2022) установлен сходный паттерн экспрессии провоспалительных цитокинов в биоптатах кишечника как у лиц с целиакией, так и с ВЗК. Таким образом, полученные данные открывают новые перспективы в поиске общих потенциальных биомаркеров для диагностики и общих терапевтических мишеней лечения этих заболеваний [47]. Хотя ранее проведенное исследование среди взрослых с ВЗК (n=1711) смогло подтвердить гистологически и серологически диагноз «целиакия» только у 0,5% из них [48].

МИКРОБИОТА

Доказано, что микробиота играет важную роль в стимуляции и регуляции иммунной системы [49]. Дисбактериоз, наблюдаемый у пациентов с ВЗК, может быть либо причиной локального поражения кишечника, либо потенциально одним из факторов, приводящих к хроническому воспалению.

Изучение кишечной микробиоты выявило значимые различия у здоровых и людей с ВЗК. При ВЗК наблюдается менее богатый состав комменсалов на фоне увеличения мукозо-ассоциированной микробиоты. Структура кишечного микромира характеризуется снижением количества представителей филов *Bacteroidetes* и *Firmicutes*, которые обладают антивоспалительной активностью и увеличением титра микроорганизмов фила *Enterobacteriaceae* (в частности, *E. coli*, причем ее инвазивных штаммов). Даже определены конкретные микробиотные маркеры ВЗК, а именно: преобладание *Enterobacteria*, *Proteobacteria*, адгезивной *E. coli* и дефицит *Cl. coccoides*, *Faecalibacterium* [50–52].

Отмечено, что во время обострения ВЗК концентрация *Bifidobacterium* spp. и *Lactobacillus* spp. подавлена по сравнению с периодами ремиссии. Кроме этого, у пациентов с ВЗК обнаружены различия в составе пристеночной микробиоты, во-первых, между воспалительными и невоспалительными областями кишечника [53] и, во-вторых, в зависимости от локализации патологического процесса, например при болезни Крона с поражением толстой и подвздошной кишки. Более того, установлено, что у больных с язвенным колитом один серотип *Escherichia coli* доминирует над другой фекальной микробиотой [54].

Сочетание дисбаланса между комменсальной и агрессивной микробиотой, а также нарушение эпителиальной проницаемости приводят к извращению распознавания патоген-ассоциированных молекулярных структур toll-like рецепторами (TLRs). Это сопровождается выраженной эндотоксемией, растормаживанием ранней фазы воспаления и образованием специфических антител.

Высказано предположение, что причинами дисбиоза у больных ВЗК могут быть колонизация кишечника патогенными микроорганизмами, срыв иммунологической толерантности к собственным микроорганизмам или их комбинация [54].

У больных язвенным колитом чаще происходит индукция Th2-лимфоцитов и NKT (натуральных киллеров) с высокой концентрацией IL-4 и IL-13 при недостаточности супрессорной функции регуляторных Т-клеток (T-reg) и их цитокинов (TGF-β и IL-10), в то время как у пациентов с болезнью Крона экспрессируются Th1- и Th17-лимфоциты и нарастает уровень IL-12, IL-17, IL-23 и гамма-интерферона (INF-γ). Отмечено, что возрастание провоспалительных цитокинов коррелирует со снижением короткоцепочечных жирных кислот [14].

Рассматривая глютен как один из триггерных факторов в генезе ВЗК, следует сделать акцент на микробиоте. Установлено, что микробиота пациентов, находящихся на безглютеновом питании, больше похожа на здоровый микробиом кишечника по сравнению с микробиотой пациентов, потребляющих глютен [55].

Ведущим видом микроорганизмов в структуре здоровой микробиоты признаны *Lactobacillus*, которые расщепляют пептиды глютена, снижая тем самым их иммуногенность. Защитная роль *Lactobacillus* spp. подтверждена работой Herrán и соавт., в которой подчеркивалось, что эта бактерия непосредственно участвует в процессе переваривания глютена, инактивируя тем самым его иммуномодулирующее и цитотоксическое влияние на клетки кишечника [56].

Предложено модулировать микробиоту пациентов, страдающих ВЗК, пробиотиками, чтобы избежать развития заболевания и/или снизить интенсивность активной фазы.

Несколько исследований по оценке пробиотиков у пациентов с ВЗК показали обнадеживающие результаты. Например, пробиотическая композиция *VSL#3*, которая содержит *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus debrueckii sub. Bulgaricus, Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium infantis* и *Streptococcus salivarius sub. Thermophilus* улучшила клинические симптомы у пациентов, страдающих язвенным колитом [57, 58].

Недавние исследования по изучению биомаркеров воспаления показали, что потребление ферментированных молочных продуктов преобразует фекальную микробиоту и позволяет снизить маркеры систематического воспаления [59–62].

Введение кисломолочных продуктов, содержащих *Bifidobacteria infantis*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium bifidum* и *Lactobacillus acidophilus*, обеспечивало клиническое и эндоскопическое улучшение у пациентов с язвенным колитом, поскольку у них снижалась концентрация IL-6 в плазме

крови по сравнению с плацебо. Эффект пробиотических кисломолочных продуктов приближался к действию пробиотиков [63].

Для того чтобы сделать окончательный вывод о результативности применения ферментированных молочных продуктов при ВЗК, необходимы дополнительные проспективные многоцентровые исследования.

РОЛЬ ВИТАМИНА D В ГЕНЕЗЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КИШЕЧНИКА

Эпидемиологические исследования свидетельствуют, что дефицит витамина D (VDD) широко распространен среди пациентов с ВЗК. Например, установлено, что заболевания чаще встречаются в странах северных широт, чем южных, что согласуется с нехваткой витамина D среди жителей этих регионов [64].

Хорошо известно, что выработка данного витамина в подкожно-жировом слое зависит от воздействия UVB-излучения через солнечный свет, а в климатогеографических зонах, расположенных выше 60-го меридиана, количество ясных дней ограничено, да и диапазон длины волны UVB-излучения не обеспечивает синтез «солнечного витамина».

Благодаря своим иммуномодулирующим свойствам витамин D способствует адекватному функционированию врожденного и адаптивного иммунного ответа, включая противовоспалительное действие, модулирование активации, пролиферации и дифференцировки Т- и В-клеток, поддержание целостности кишечного барьера и состава кишечной микробиоты. В свою очередь, дефицит витамина D связан с повышенной восприимчивостью к иммуноопосредованным заболеваниям, в том числе и с ВЗК [65, 66]. Показано, что малый диапазон витамина D коррелирует с остротой заболевания, частой госпитализацией, клиническими и послеоперационными рецидивами, отсутствием ответа на биологические препараты и низким качеством жизни [67, 68].

Выявлена связь между ВЗК и однонуклеотидным полиморфизмом (SNP), ассоциированными с дефицитом витамина D и рецептором витамина D (VDR) [69–71].

Однако в ходе клинических исследований, которые демонстрировали взаимосвязь низких концентраций витамина D с клиническим рецидивом ВЗК, текущие данные не смогли установить убедительную генетическую связь между однонуклеотидным полиморфизмом дефицита витамина D и рецептором витамина D с ВЗК [72].

Метаанализ нескольких исследований оценил интерференцию полиморфизма гена *VDR*, который картирован в участке хромосомы 12, на риск возникновения язвенного колита и болезни Крона. Рецептор витамина D служит клеточным рецептором кальцитриола, который оказывает широкий спектр различных регуляторных эффектов на иммунную систему [73].

Исследованы четыре аллельных полиморфизма гена *VDR* (*rs731236*, *TaqI*; *rs1544410*, *BsmI*; *rs2228570*, *FokI*; *rs17879735*, *ApaI*). В ходе изучения обнаружено, что у европейцев — носителей *rs731236 TaqI tt* увеличивается вероятность болезни Крона, в то время как наличие аллеля *ApaI* снижает этот риск как у европейцев, так и у азиатов. Наличие аллеля *FokI* определяет предрасположенность к язвенному колиту только у азиатов [73].

Новозеландское исследование проанализировало роль уровня витамина D в сыворотке крови у лиц с определенным генотипом на статус болезни Крона. Ученые обнаружили, что концентрация витамина D в сыворотке значительно ниже при данном заболевании по сравнению со здоровыми людьми. Присутствие аллеля *rs731236-A* (*VDR*) или *rs732594-A* (*SCUBE3*) при болезни Крона имело отчетливую корреляцию с обеспеченностью витамином D [74].

Невысокие уровни рецептора витамина D скоординированы не только с хроническим воспалением, но и со сниженной экспрессией гена *ATG16L1*, который необходим для аутофагии и поддержания гомеостаза кишечника. Кроме этого, ген *ATG16L1* также обусловливает врожденный и адаптивный ответ через экспрессию дендритных клеток (ДК), Т- и В-лимфоцитов. Недавно доказали, что рецептор витамина D регулирует транскрипцию гена *ATG16L1* [75]. Сверх того, комплекс витамина D-VDR играет решающую роль в поддержании целостности кишечного барьера, индуцируя транскрипцию гена, кодирующего фермент протеинтирозинфосфатаза N2 (PTPN2), который подавляет экспрессию клаудина-2 (белок, увеличивающий проницаемость кишечника). Этот механизм помогает предотвратить воспаление кишечника [76, 77].

Защиту кишечного барьера обеспечивают и антимикробные пептиды, такие как кателицидин и дефензины. Витамин D повышает синтез кателицидина в макрофагах путем взаимодействия с рецепторами, расположенными в промоторной области гена, ответственного за синтез данного белка. Дефицит витамина D сопряжен с угнетением экспрессии кателицидина, и, соответственно, с усилением развития воспалительного процесса [78].

CARD15/NOD2 — основной ген, связанный с ВЗК, структурно похож на белки врожденного иммунитета. Ген *CARD15/NOD2* преимущественно локализован в моноцитах, макрофагах и дендритных клетках, но может быть экспрессирован в энтероцитах после активации воспалительными цитокинами (TNFa или IFN-γ) [78].

Витамин D стимулирует экспрессию гена *CARD15/NOD2* и одноименного белка в эпителиальных и моноцитарных клетках. Это приводит к запуску пути NF-κB и усиливает антимикробную защиту β_2-дефензина и кателицидина в присутствии мурамилового пептида. Однако этот эффект наблюдается только у людей с функциональным белком NOD2, поскольку у пациентов с болезнью Крона, гомозиготных по нефункциональным вариантам NOD2, этот ответ не проявляется. Значительное количество мутаций, связанных с болезнью Крона, отличаются сниженной активацией NF-κB при воздействии на мурамилдипептид. Это наблюдение подразумевает, что нарушение противовоспалительного процесса, вовлекающего *CARD15/NOD2*, может играть роль в патогенезе болезни Крона или какого-либо другого воспалительного заболевания, как и дефицит витамина D [78].

Витамин D способен подавлять путь рецептора IL-23 во врожденных лимфоидных клетках (ILC-3), которые представляют собой тканерезидентные лимфоциты, функционально напоминающие Т-хелперные клетки 17/22 в адаптивной системе [79].

Циркулирующие В-клетки могут регулировать иммунный ответ, продуцируя витамин D по аутокринному механизму, предотвращая тем самым каскад воспалительных реакций [80].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Во всем мире наблюдается неуклонный рост ВЗК. Важная роль в возникновении ВЗК принадлежит эпигенетическим процессам, которые при наличии генетической предрасположенности реализуют действие провоцирующих (триггерных) факторов, а именно: через перестройку иммунного ответа формируют воспалительный фенотип.

В настоящее время доказано, что повсеместная вестернизация пищевого поведения приводит к существенному преобразованию микробиома кишечника, оказывающего влияние на активность иммуномодулирующих генов, таких как *TGFβ*, *TGFβR*, *CTLA4*, *FOXP3*, способствуя становлению провоспалительного фенотипа и более широкому распространению хронических воспалительных и аутоиммунных заболеваний. Дефицит витамина D способен изменить процессы метилирования ДНК, связанные с генами регуляторами метаболизма и иммунных функций. Эти нарушения влияют на транскрипционную активность и уровень экспрессии генов, определяя риск развития и характер течение ВЗК.

Таким образом, профилактика ВЗК при наличии генетической предрасположенности должна быть направлена на здоровый образ жизни, адекватное питание, сохранение микробиома при постоянном контроле иммунного статуса.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

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

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

ЛИТЕРАТУРА

1. Alavinejad P., Nayebi M., Parsi A., Farsi F., Maghool F., Alipour Z., Alimadadi M., Ahmed M.H., Cheraghian B., Hang D.V., Shahrokh S., Emami M.H., Hashemi S.J., Alboraie M., Dehnavi D., Riazi M., Seyedian S.S., Emara M.H., Lenz L., Tran Q.T., Shahinzadeh S., Daryani N.E., Hajiani E., Moghaddam E.K., Shahi M.M., Rezvanifar M., Azimi T. Is dairy foods restriction mandatory for inflammatory bowel disease patients: a multinational cross-sectional study. Arq Gastroenterol. 2022;59(3):358–364. DOI: 10.1590/S0004-2803.202203000-65.
2. Cabanillas B. Gluten-related disorders: Celiac disease, wheat allergy, and nonceliac gluten sensitivity. Crit Rev Food Sci Nutr. 2020;60(15):2606–2621. DOI: 10.1080/10408398.2019.1651689.
3. Coward S., Clement F., Benchimol E.I., Bernstein C.N., Avina-Zubieta J.A., Bitton A., Carroll M.W., Hazlewood G., Jacobson K., Jelinski S., Deardon R., Jones J.L., Kuenzig M.E., Leddin D., McBrien K.A., Murthy S.K., Nguyen G.C., Otley A.R., Panaccione R., Rezaie A., Rosenfeld G., Peña-Sánchez J.N., Singh H., Targownik L.E., Kaplan G.G. Past and Future Burden of Inflammatory Bowel Diseases Based on Modeling of Population-Based Data. Gastroenterology. 2019;156(5):1345–1353.e4. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.01.002.
4. Белоусова Е.А., Абдулганиева Д.И., Алексеева О.П., Алексеенко С.А., Барановский А.Ю., Валуйских Е.Ю., Головенко А.О., Головенко О.В., Жигалова Т.Н., Князев О.В., Куляпин А.В., Лахин А.В., Ливзан М.А., Лубянская Т.Г., Николаева Н.Н.,

Никитина Н.В., Никулина И.В., Осипенко М.Ф., Павленко В.В., Парфенов А.И., Рогачиков Ю.Е., Светлова И.О., Ткачев А.В., Ткаченко Е.И., Халиф И.Л., Чашкова Е.Ю., Щукина О.Б., Яценок Н.С., Яковлев А.А. Социально-демографическая характеристика, особенности течения и варианты лечения воспалительных заболеваний кишечника в России. Результаты двух многоцентровых исследований. Альманах клинической медицины. 2018;46(5):445–463.

5. Kim S., Koh H. Nutritional aspect of pediatric inflammatory bowel disease: its clinical importance. Korean J Pediatr. 2015;58(10):363–8. DOI: 10.3345/kjp.2015.58.10.363.
6. Kugathasan S., Nebel J., Skelton J.A., Markowitz J., Keljo D., Rosh J., LeLeiko N., Mack D., Griffiths A., Bousvaros A., Evans J., Mezoff A., Moyer S., Oliva-Hemker M., Otley A., Pfefferkorn M., Crandall W., Wyllie R., Hyams J. Wisconsin Pediatric Inflammatory Bowel Disease Alliance; Pediatric Inflammatory Bowel Disease Collaborative Research Group. Body mass index in children with newly diagnosed inflammatory bowel disease: observations from two multicenter North American inception cohorts. J Pediatr. 2007;151(5):523–7. DOI: 10.1016/j.jpeds.2007.04.004.
7. Massironi S., Viganò C., Palermo A., Pirola L., Mulinacci G., Allocca M., Peyrin-Biroulet L., Danese S. Inflammation and malnutrition in inflammatory bowel disease. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2023;8(6):579–590. DOI: 10.1016/S2468-1253(23)00011-0.
8. Комаров Ф.И., Рапопорт С.И. Руководство по гастроэнтерологии. М.: Медицинское информационное агентство; 2010:379–408.
9. Brant S.R., Okou D.T., Simpson C.L., Cutler D.J., Haritunians T., Bradfield J.P., Chopra P., Prince J., Begum F., Kumar A., Huang C., Venkateswaran S., Datta L.W., Wei Z., Thomas K., Herrinton L.J., Klapproth J.A., Quiros A.J., Seminerio J., Liu Z., Alexander J.S., Baldassano R.N., Dudley-Brown S., Cross R.K., Dassopoulos T., Denson L.A., Dhere T.A., Dryden G.W., Hanson J.S., Hou J.K., Hussain S.Z., Hyams J.S., Isaacs K.L., Kader H., Kappelman M.D., Katz J., Kellermayer R., Kirschner B.S., Kuemmerle J.F., Kwon J.H., Lazarev M., Li E., Mack D., Mannon P., Moulton D.E., Newberry R.D., Osuntokun B.O., Patel A.S., Saeed S.A., Targan S.R., Valentine J.F., Wang M.H., Zonca M., Rioux J.D., Duerr R.H., Silverberg M.S., Cho J.H., Hakonarson H., Zwick M.E., McGovern D.P., Kugathasan S. Genome-Wide Association Study Identifies African-Specific Susceptibility Loci in African Americans With Inflammatory Bowel Disease. Gastroenterology. 2017;152(1):206–217.e2. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.09.032.
10. Liu Z., Liu R., Gao H., Jung S., Gao X., Sun R., Liu X., Kim Y., Lee H.S., Kawai Y., Nagasaki M., Umeno J., Tokunaga K., Kinouchi Y., Masamune A., Shi W., Shen C., Guo Z., Yuan K. FinnGen; International Inflammatory Bowel Disease Genetics Consortium; Chinese Inflammatory Bowel Disease Genetics Consortium; Zhu S., Li D., Liu J., Ge T., Cho J., Daly M.J., McGovern DPB., Ye B.D., Song K., Kakuta Y., Li M., Huang H. Genetic architecture of the inflammatory bowel diseases across East Asian and European ancestries. Nat Genet. 2023;55(5):796–806. DOI: 10.1038/s41588-023-01384-0.
11. Gao H., Liu R., Huang H., Liu Z. Susceptibility gene profiling elucidates the pathogenesis of inflammatory bowel disease and provides precision medicine. Clin Transl Med. 2023;13(9):e1404. DOI: 10.1002/ctm2.1404.
12. Murtagh A., Cooney L., Higginbotham C., Heavey P. Dietary practices, beliefs and behaviours of adults with inflammatory bowel disease: a cross-sectional study. Ir J Med Sci. 2023;192(3):1115–1124. DOI: 10.1007/s11845-022-03097-5.
13. Serrano-Moreno C., Brox-Torrecilla N., Arhip L., Romero I., Morales Á., Carrascal M.L., Cuerda C., Motilla M., Camblor M., Velasco C., Bretón I. Diets for inflammatory bowel disease: What do we know so far? Eur J Clin Nutr. 2022;76(9):1222–1233. DOI: 10.1038/s41430-021-01051-9.
14. Ерофеев Н.П., Радченко В.Г., Селиверстов П.В. Клиническая физиология толстой кишки. Механизмы действия короткоцепочечных жирных кислот в норме и при патологии. 2012.
15. Canova C., Zabeo V., Pitter G., Romor P., Baldovin T., Zanotti R., Simonato L. Association of maternal education, early infections, and antibiotic use with celiac disease: a population-based birth cohort study in northeastern Italy. Am J Epidemiol. 2014;180(1):76–85. DOI: 10.1093/aje/kwu101.
16. Камалова А.А., Гарина Г.А., Гайфутдинова А.Р. Практическое руководство ESPEN: клиническое питание при воспалительных заболеваниях кишечника. Практическая медицина. 2021;19(5):67–74.
17. Bischoff S.C., Escher J., Hébuterne X., Kłęk S., Krznaric Z., Schneider S., Shamir R., Stardelova K., Wierdsma N., Wiskin A.E., Forbes A. ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in inflammatory bowel disease. Clin Nutr. 2020;39(3):632–653. DOI: 10.1016/j.clnu.2019.11.002.
18. Lo C.H., Lochhead P., Khalili H., Song M., Tabung F.K., BurkeK.E., Richter J.M., Giovannucci E.L., Chan A.T., Ananthakrishnan A.N. Dietary Inflammatory Potential and Risk of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. Gastroenterology. 2020;159(3):873–883.e1. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.05.011.
19. Li J., Lee D.H., Hu J., Tabung F.K., Li Y., Bhupathiraju S.N., Rimm E.B., Rexrode K.M., Manson J.E., Willett W.C., Giovannucci E.L., Hu F.B. Dietary In-

flammatory Potential and Risk of Cardiovascular Disease Among Men and Women in the U.S. J Am Coll Cardiol. 2020;76(19):2181–2193. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.09.535.
20. Limketkai B.N., Wolf A., Parian A.M. Nutritional Interventions in the Patient with Inflammatory Bowel Disease. Gastroenterol Clin North Am. 2018;47(1):155–177. DOI: 10.1016/j.gtc.2017.09.007.
21. Mentella M.C., Scaldaferri F., Pizzoferrato M., Gasbarrini A., Miggiano GAD. Nutrition, IBD and Gut Microbiota: A Review. Nutrients. 2020;12(4):944. DOI: 10.3390/nu12040944.
22. Da Silva M.S., Rudkowska I. Dairy nutrients and their effect on inflammatory profile in molecular studies. Mol Nutr Food Res. 2015;59(7):1249–63. DOI: 10.1002/mnfr.201400569.
23. Santos Rocha C., Lakhdari O., Blottière H.M., Blugeon S., Sokol H., Bermúdez-Humarán L.G., Azevedo V., Miyoshi A., Doré J., Langella P., Maguin E., van de Guchte M. Anti-inflammatory properties of dairy lactobacilli. Inflamm Bowel Dis. 2012;18(4):657–66. DOI: 10.1002/ibd.21834.
24. Devkota S., Wang Y., Musch M.W., Leone V., Fehlner-Peach H., Nadimpalli A., Antonopoulos D.A., Jabri B., Chang E.B. Dietary-fat-induced taurocholic acid promotes pathobiont expansion and colitis in Il10-/- mice. Nature. 2012;487(7405):104–8. DOI: 10.1038/nature11225.
25. Garcia C., Anto L., Blesso C.N. Effects of Milk Polar Lipids on DSS-Induced Colitis Severity Are Dependent on Dietary Fat Content. Nutrients. 2022;14(23):5145. DOI: 10.3390/nu14235145.
26. Anto L., Warykas S.W., Torres-Gonzalez M., Blesso C.N. Milk Polar Lipids: Underappreciated Lipids with Emerging Health Benefits. Nutrients. 2020;12(4):1001. DOI: 10.3390/nu12041001.
27. Talebi S., Zeraattalab-Motlagh S., Rahimlou M., Naeini F., Ranjbar M., Talebi A., Mohammadi H. The Association between Total Protein, Animal Protein, and Animal Protein Sources with Risk of Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies. Adv Nutr. 2023;14(4):752–761. DOI: 10.1016/j.advnut.2023.05.008.
28. Bernstein C.N., Rawsthorne P., Cheang M., Blanchard J.F. A population-based case control study of potential risk factors for IBD. Am J Gastroenterol. 2006;101(5):993–1002. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00381.x.
29. Wang Z.W., Ji F., Teng W.J., Yuan X.G., Ye X.M. Risk factors and gene polymorphisms of inflammatory bowel disease in population of Zhejiang, China. World J Gastroenterol. 2011;17(1):118–22. DOI: 10.3748/wjg.v17.i1.118.
30. Collaborators GBDIBD. The global, regional, and national burden of inflammatory bowel disease in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study – 2017. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2020;5(1):17–30.
31. Opstelten J.L., Leenders M., Dik V.K., Chan S.S., van Schaik F.D., Khaw K.T., Luben R., Hallmans G., Karling P., Lindgren S., Grip O., Key T.J., Crowe F.L., Boeing H., Bergmann M.M., Overvad K., Palli D., Masala G., Racine A., Carbonnel F., Boutron-Ruault M.C., Tjønneland A., Olsen A., Andersen V., Kaaks R., Katzke V.A., Tumino R., Trichopoulou A., Siersema P.D., Bueno-de-Mesquita H.B., Hart A.R., Oldenburg B. Dairy Products, Dietary Calcium, and Risk of Inflammatory Bowel Disease: Results From a European Prospective Cohort Investigation. Inflamm Bowel Dis. 2016;22(6):1403–11. DOI: 10.1097/MIB.0000000000000798.
32. Tsai K.Y., You J.F., Tsai T.Y. Improvement of ulcerative colitis control by searching and restricting of inflammatory trigger factors in daily clinical practice. Intest Res. 2023;21(1):100–109.
33. Alkhayyat M., Abureesh M., Almomani A., Abou Saleh M., Zmaili M., El Ouali S., Mansoor E., Rubio-Tapia A., Regueiro M. Patients With Inflammatory Bowel Disease on Treatment Have Lower Rates of Celiac Disease. Inflamm Bowel Dis. 2022;28(3):385–392. DOI: 10.1093/ibd/izab084.
34. Al-Toma A., Volta U., Auricchio R., Castillejo G., Sanders D.S., Cellier C., Mulder C.J., Lundin KEA. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. United European Gastroenterol J. 2019;7(5):583–613. DOI: 10.1177/2050640619844125.
35. Weaver K.N., Herfarth H. Gluten-Free Diet in IBD: Time for a Recommendation? Mol Nutr Food Res. 2021;65(5):e1901274. DOI: 10.1002/mnfr.201901274.
36. de Punder K., Pruimboom L. The dietary intake of wheat and other cereal grains and their role in inflammation. Nutrients. 2013;5(3):771–87. DOI: 10.3390/nu5030771.
37. Ziegler K., Neumann J., Liu F., Fröhlich-Nowoisky J., Cremer C., Saloga J., Reinmuth-Selzle K., Pöschl U., Schuppan D., Bellinghausen I. Nitration of Wheat Amylase Trypsin Inhibitors Increases Their Innate and Adaptive Immunostimulatory Potential in vitro. Front. Immunol. 2019;9:3174.
38. Morton H., Pedley K.C., Stewart RJC., Coad J. Inflammatory Bowel Disease: Are Symptoms and Diet Linked? Nutrients. 2020;12(10):2975. DOI: 10.3390/nu12102975.
39. Godala M., Gaszyńska E., Zatorski H., Małecka-Wojciesko E. Dietary Interventions in Inflammatory Bowel Disease. Nutrients. 2022;14(20):4261. DOI: 10.3390/nu14204261.
40. Triggs C.M., Munday K., Hu R., Fraser A.G., Gearry R.B., Barclay M.L., Ferguson L.R. Dietary factors in

chronic inflammation: food tolerances and intolerances of a New Zealand Caucasian Crohn's disease population. Mutat Res. 2010;690(1-2):123–38. DOI: 10.1016/j.mrfmmm.2010.01.020.
41. Zallot C., Quilliot D., Chevaux J.B., Peyrin-Biroulet C., Guéant-Rodriguez R.M., Freling E., Collet-Fenetrier B., Williet N., Ziegler O., Bigard M.A., Guéant J.L., Peyrin-Biroulet L. Dietary beliefs and behavior among inflammatory bowel disease patients. Inflamm Bowel Dis. 2013;19(1):66–72. DOI: 10.1002/ibd.22965. PMID: 22467242.
42. Schreiner P., Martinho-Grueber M., Studerus D., Vavricka S.R., Tilg H., Biedermann L. on behalf of Swiss IBDnet, an official working group of the Swiss Society of Gastroenterology. Nutrition in Inflammatory Bowel Disease. Digestion. 2020;101(Suppl 1):120–135. DOI: 10.1159/000505368.
43. Kleinjans M., Schneider C.V., Bruns T., Strnad P. Phenome of coeliac disease vs. inflammatory bowel disease. Sci Rep. 2022;12(1):14572. DOI: 10.1038/s41598-022-18593-y.
44. Shah A., Walker M., Burger D., Martin N., von Wulffen M., Koloski N., Jones M., Talley N.J., Holtmann G.J. Link Between Celiac Disease and Inflammatory Bowel Disease. J Clin Gastroenterol. 2019;53(7):514–522. DOI: 10.1097/MCG.0000000000001033.
45. Bramuzzo M., Lionetti P., Miele E., Romano C., Arrigo S., Cardile S., Di Nardo G., Illiceto M.T., Pastore M., Felici E., Fuoti M., Banzato C., Citrano M., Congia M., Norsa L., Pozzi E., Zuin G., Agrusti A., Bianconi M., Grieco C., Giudici F., Aloi M., Alvisi P. Phenotype and Natural History of Children With Coexistent Inflammatory Bowel Disease and Celiac Disease. Inflamm Bowel Dis. 2021;27(12):1881–1888. DOI: 10.1093/ibd/izaa360.
46. Bar Yehuda S., Axlerod R., Toker O., Zigman N., Goren I., Mourad V., Lederman N., Cohen N., Matz E., Dushnitzky D., Gavish M., Borovsky N., Schwarts D., Dotan I., Turner D. The Association of Inflammatory Bowel Diseases with Autoimmune Disorders: A Report from the epi-IIRN. J Crohns Colitis. 2019;13(3):324–329. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjy166.
47. Aghamohamadi E., Asri N., Odak A., Rostami-Nejad M., Chaleshi V., Hajinabi Y., Eslami M., Mohammadian Haftcheshmeh S., Gholam-Mostafaei F.S., Asadzadeh-Aghdaei H., Masotti A., Zali M.R. Gene expression analysis of intestinal IL-8, IL-17 A and IL-10 in patients with celiac and inflammatory bowel diseases. Mol Biol Rep. 2022;49(7):6085–6091. DOI: 10.1007/s11033-022-07397-y.
48. Casella G., D'Incà R., Oliva L., Daperno M., Saladino V., Zoli G., Annese V., Fries W., Cortellezzi C. Italian Group – IBD. Prevalence of celiac disease in inflammatory bowel diseases: An IG-IBD multicentre study. Dig Liver Dis. 2010;42(3):175–8. DOI: 10.1016/j.dld.2009.08.005.
49. Heintz-Buschart A., Wilmes P. Human Gut Microbiome: Function Matters. Trends Microbiol. 2018;26(7):563–574. DOI: 10.1016/j.tim.2017.11.002.
50. Eck A., de Groot EFJ., de Meij TGJ., Welling M., Savelkoul PHM., Budding A.E. Robust Microbiota-Based Diagnostics for Inflammatory Bowel Disease. J Clin Microbiol. 2017;55(6):1720–1732. DOI: 10.1128/JCM.00162-17.
51. Knoll R.L., Forslund K., Kultima J.R., Meyer C.U., Kullmer U., Sunagawa S., Bork P., Gehring S. Gut microbiota differs between children with Inflammatory Bowel Disease and healthy siblings in taxonomic and functional composition: a metagenomic analysis. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2017;312(4):G327–G339. DOI: 10.1152/ajpgi.00293.2016.
52. Putignani L., Del Chierico F., Vernocchi P., Cicala M., Cucchiara S., Dallapiccola B. Dysbiotrack Study Group. Gut Microbiota Dysbiosis as Risk and Premorbid Factors of IBD and IBS Along the Childhood-Adulthood Transition. Inflamm Bowel Dis. 2016;22(2):487–504. DOI: 10.1097/MIB.0000000000000602.
53. Walker A.W., Sanderson J.D., Churcher C., Parkes G.C., Hudspith B.N., Rayment N., Brostoff J., Parkhill J., Dougan G., Petrovska L. High-throughput clone library analysis of the mucosa-associated microbiota reveals dysbiosis and differences between inflamed and non-inflamed regions of the intestine in inflammatory bowel disease. BMC Microbiol. 2011;11:7. DOI: 10.1186/1471-2180-11-7.
54. Damas O.M. Breaking Barriers in Dietary Research: Strategies to Diversify Recruitment in Clinical Studies and Develop Culturally Tailored Diets for Hispanic Communities Living with Inflammatory Bowel Disease. Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2023;21:2169–2173.
55. Serena G., Davies C., Cetinbas M., Sadreyev R.I., Fasano A. Analysis of blood and fecal microbiome profile in patients with celiac disease. Hum. Microbiome J. 2019;11:100049. DOI: 10.1016/j.humic.2018.12.001.
56. Herrán A.R., Pérez-Andrés J., Caminero A., Nistal E., Vivas S., Ruiz de Morales J.M., Casqueiro J. Gluten-degrading bacteria are present in the human small intestine of healthy volunteers and celiac patients. Res Microbiol. 2017;168(7):673–684. DOI: 10.1016/j.resmic.2017.04.008.
57. Mardini H.E., Grigorian A.Y. Probiotic mix VSL#3 is effective adjunctive therapy for mild to moderately active ulcerative colitis: a meta-analysis. Inflamm Bowel Dis. 2014;20(9):1562–7. DOI: 10.1097/MIB.0000000000000084.
58. Tursi A., Brandimarte G., Papa A., Giglio A., Elisei W., Giorgetti G.M., Forti G., Morini S., Hassan C., Pistoia M.A., Modeo M.E., Rodino' S., D'Amico T., Seb-

kova L., Sacca' N., Di Giulio E., Luzza F., Imeneo M., Larussa T., Di Rosa S., Annese V., Danese S., Gasbarrini A. Treatment of relapsing mild-to-moderate ulcerative colitis with the probiotic VSL#3 as adjunctive to a standard pharmaceutical treatment: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. Am J Gastroenterol. 2010;105(10):2218–27. DOI: 10.1038/ajg.2010.218.

59. Abreu S., Agostinis-Sobrinho C., Santos R., Moreira C., Lopes L., Gonçalves C., Oliveira-Santos J., Sousa-Sá E., Rodrigues B., Mota J., Rosário R. Association of Dairy Product Consumption with Metabolic and Inflammatory Biomarkers in Adolescents: A Cross-Sectional Analysis from the LabMed Study. Nutrients. 2019;11(10):2268. DOI: 10.3390/nu11102268.
60. Bordoni A., Danesi F., Dardevet D., Dupont D., Fernandez A.S., Gille D., Nunes Dos Santos C., Pinto P., Re R, Rémond D., Shahar D.R., Vergères G. Dairy products and inflammation: A review of the clinical evidence. Crit Rev Food Sci Nutr. 2017;57(12):2497–2525. DOI: 10.1080/10408398.2014.967385.
61. González S., Fernández-Navarro T., Arboleya S., de Los Reyes-Gavilán C.G., Salazar N., Gueimonde M. Fermented Dairy Foods: Impact on Intestinal Microbiota and Health-Linked Biomarkers. Front Microbiol. 2019;10:1046. DOI: 10.3389/fmicb.2019.01046.
62. Ulven S.M., Holven K.B., Gil A., Rangel-Huerta O.D. Milk and Dairy Product Consumption and Inflammatory Biomarkers: An Updated Systematic Review of Randomized Clinical Trials. Adv Nutr. 2019;10(suppl_2):S239-S250. DOI: 10.1093/advances/nmy072.
63. Kato K., Ishida S., Tanaka M., Mitsuyama E., Xiao J.Z., Odamaki T. Association between functional lactase variants and a high abundance of Bifidobacterium in the gut of healthy Japanese people. PLoS One. 2018;13(10):e0206189. DOI: 10.1371/journal.pone.0206189.
64. Holick M.F. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. Rev Endocr Metab Disord. 2017;18(2):153–165. DOI: 10.1007/s11154-017-9424-1.
65. Dankers W., Colin E.M., van Hamburg J.P., Lubberts E. Vitamin D in Autoimmunity: Molecular Mechanisms and Therapeutic Potential. Front Immunol. 2017;7:697. DOI: 10.3389/fimmu.2016.00697.
66. Gois PHF., Ferreira D., Olenski S., Seguro A.C. Vitamin D and Infectious Diseases: Simple Bystander or Contributing Factor? Nutrients. 2017;9(7):651. DOI: 10.3390/nu9070651.
67. Hwang S.W. Can vitamin D supplementation help control inflammation in inflammatory bowel disease beyond its classical role in bone health? Intest Res. 2019;17(2):157–159. DOI: 10.5217/ir.2019.00038.
68. Nielsen O.H., Rejnmark L., Moss A.C. Role of Vitamin D in the Natural History of Inflammatory Bowel Disease. J Crohns Colitis. 2018;12(6):742–752. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjy025.
69. NIH. GWAS Catolog. Vitamin D deficiency. EFO_0003762. Available online: https://www.ebi.ac.uk/gwas/efotraits/EFO_0003762 (accessed on 17 July 2023).
70. Simmons J.D., Mullighan C., Welsh K.I., Jewell D.P. Vitamin D receptor gene polymorphism: association with Crohn's disease susceptibility. Gut. 2000;47(2):211–4. DOI: 10.1136/gut.47.2.211.
71. Zheng S.Z., Zhang D.G., Wu H., Jiang L.J., Jin J., Lin X.Q., Ding R., Jiang Y. The association between vitamin D receptor polymorphisms and serum 25-hydroxyvitamin D levels with ulcerative colitis in Chinese Han population. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2017;41(1):110–117. DOI: 10.1016/j.clinre.2016.09.001.
72. Shirwaikar Thomas A., Criss Z.K., Shroyer N.F., Abraham B.P. Vitamin D Receptor Gene Single Nucleotide Polymorphisms and Association With Vitamin D Levels and Endoscopic Disease Activity in Inflammatory Bowel Disease Patients: A Pilot Study. Inflamm Bowel Dis. 2021;27(8):1263–1269. DOI: 10.1093/ibd/izaa292.
73. Xue L.N., Xu K.Q., Zhang W., Wang Q., Wu J., Wang X.Y. Associations between vitamin D receptor polymorphisms and susceptibility to ulcerative colitis and Crohn's disease: a meta-analysis. Inflamm Bowel Dis. 2013;19(1):54–60. DOI: 10.1002/ibd.22966.
74. Carvalho A.Y., Bishop K.S., Han D.Y., Ellett S., Jesuthasan A., Lam W.J., Ferguson L.R. The role of Vitamin D level and related single nucleotide polymorphisms in Crohn's disease. Nutrients. 2013;5(10):3898–909. DOI: 10.3390/nu5103898.
75. Sun J. VDR/vitamin D receptor regulates autophagic activitythroughATG16L1.Autophagy.2016;12(6):1057–8. DOI: 10.1080/15548627.2015.1072670.
76. Barbáchano A., Fernández-Barral A., Ferrer-Mayorga G., Costales-Carrera A., Larriba M.J., Muñoz A. The endocrine vitamin D system in the gut. Mol Cell Endocrinol. 2017;453:79–87. DOI: 10.1016/j.mce.2016.11.028.
77. Stio M., Retico L., Annese V., Bonanomi A.G. Vitamin D regulates the tight-junction protein expression in active ulcerative colitis. Scand J Gastroenterol. 2016;51(10):1193–9. DOI: 10.1080/00365521.2016.1185463.
78. White J.H. Emerging Roles of Vitamin D-Induced Antimicrobial Peptides in Antiviral Innate Immunity. Nutrients. 2022;14(2):284. DOI: 10.3390/nu14020284.
79. Konya V., Czarnewski P., Forkel M., Rao A., Kokkinou E., Villablanca E.J., Almer S., Lindforss U., Friberg D., Höög C., Bergman P., Mjösberg J. Vitamin D downregulates the IL-23 receptor pathway

in human mucosal group 3 innate lymphoid cells. J Allergy Clin Immunol. 2018;141(1):279–292. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.01.045.
80. Heine G., Niesner U., Chang HD., Steinmeyer A., Zügel U., Zuberbier T., Radbruch A., Worm M. 1,25-dihydroxyvitamin D(3) promotes IL-10 production in human B cells. Eur J Immunol. 2008;38(8):2210–8. DOI: 10.1002/eji.200838216.

REFERENCES

1. Alavinejad P., Nayebi M., Parsi A., Farsi F., Maghool F., Alipour Z., Alimadadi M., Ahmed M.H., Cheraghian B., Hang D.V., Shahrokh S., Emami M.H., Hashemi S.J., Alboraie M., Dehnavi D., Riazi M., Seyedian S.S., Emara M.H., Lenz L., Tran Q.T., Shahinzadeh S., Daryani N.E., Hajiani E., Moghaddam E.K., Shahi M.M., Rezvanifar M., Azimi T. Is dairy foods restriction mandatory for inflammatory bowel disease patients: a multinational cross-sectional study. Arq Gastroenterol. 2022;59(3):358–364. DOI: 10.1590/S0004-2803.202203000-65.
2. Cabanillas B. Gluten-related disorders: Celiac disease, wheat allergy, and nonceliac gluten sensitivity. Crit Rev Food Sci Nutr. 2020;60(15):2606–2621. DOI: 10.1080/10408398.2019.1651689.
3. Coward S., Clement F., Benchimol E.I., Bernstein C.N., Avina-Zubieta J.A., Bitton A., Carroll M.W., Hazlewood G., Jacobson K., Jelinski S., Deardon R., Jones J.L., Kuenzig M.E., Leddin D., McBrien K.A., Murthy S.K., Nguyen G.C., Otley A.R., Panaccione R., Rezaie A., Rosenfeld G., Peña-Sánchez J.N., Singh H., Targownik L.E., Kaplan G.G. Past and Future Burden of Inflammatory Bowel Diseases Based on Modeling of Population-Based Data. Gastroenterology. 2019;156(5):1345–1353.e4. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.01.002.
4. Belousova E.A., Abdulganieva D.I., Alekseeva O.P., Alekseenko S.A., Baranovsky A.Yu., Valuyskikh E.Yu., Golovenko A.O., Golovenko O.V., Zhigalova T.N., Knyazev O.V., Kulyapin A.V., Lakhin A.V., Livzan M.A., Lubyanskaya T.G., Nikolaeva N.N., Nikitina N.V., Nikulina I.V., Osipenko M.F., Pavlenko V.V., Parfenov A.I., Rogachikov Yu.E., Svetlova I.O., Tkachev A.V., Tkachenko E.I., Khalif I.L., Chashkova E.Yu., Shchukina O.B., Yazenok N.S., Yakovlev A.A. Socio-demographic characteristics, features of the course and treatment options for inflammatory bowel diseases in Russia. The results of two multicenter studies. Al'manah klinicheskoj mediciny. 2018;46(5):445–63. (In Russian).
5. Kim S., Koh H. Nutritional aspect of pediatric inflammatory bowel disease: its clinical importance. Korean J Pediatr. 2015;58(10):363–8. DOI: 10.3345/kjp.2015.58.10.363.
6. Kugathasan S., Nebel J., Skelton J.A., Markowitz J., Keljo D., Rosh J., LeLeiko N., Mack D., Griffiths A., Bousvaros A., Evans J., Mezoff A., Moyer S., Oliva-Hemker M., Otley A., Pfefferkorn M., Crandall W., Wyllie R., Hyams J. Wisconsin Pediatric Inflammatory Bowel Disease Alliance; Pediatric Inflammatory Bowel Disease Collaborative Research Group. Body mass index in children with newly diagnosed inflammatory bowel disease: observations from two multicenter North American inception cohorts. J Pediatr. 2007;151(5):523–7. DOI: 10.1016/j.jpeds.2007.04.004.
7. Massironi S., Viganò C., Palermo A., Pirola L., Mulinacci G., Allocca M., Peyrin-Biroulet L., Danese S. Inflammation and malnutrition in inflammatory bowel disease. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2023;8(6):579–590. DOI: 10.1016/S2468-1253(23)00011-0.
8. Komarov F.I., Rapoport S.I. Guidelines for Gastroenterology. Moscow: Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo; 2010:379–408. (In Russian).
9. Brant S.R., Okou D.T., Simpson C.L., Cutler D.J., Haritunians T., Bradfield J.P., Chopra P., Prince J., Begum F., Kumar A., Huang C., Venkateswaran S., Datta L.W., Wei Z., Thomas K., Herrinton L.J., Klapproth J.A., Quiros A.J., Seminerio J., Liu Z., Alexander J.S., Baldassano R.N., Dudley-Brown S., Cross R.K., Dassopoulos T., Denson L.A., Dhere T.A., Dryden G.W., Hanson J.S., Hou J.K., Hussain S.Z., Hyams J.S., Isaacs K.L., Kader H., Kappelman M.D., Katz J., Kellermayer R., Kirschner B.S., Kuemmerle J.F., Kwon J.H., Lazarev M., Li E., Mack D., Mannon P., Moulton D.E., Newberry R.D., Osuntokun B.O., Patel A.S., Saeed S.A., Targan S.R., Valentine J.F., Wang M.H., Zonca M., Rioux J.D., Duerr R.H., Silverberg M.S., Cho J.H., Hakonarson H., Zwick M.E., McGovern D.P., Kugathasan S. Genome-Wide Association Study Identifies African-Specific Susceptibility Loci in African Americans With Inflammatory Bowel Disease. Gastroenterology. 2017;152(1):206–217.e2. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.09.032.
10. Liu Z., Liu R., Gao H., Jung S., Gao X., Sun R., Liu X., Kim Y., Lee H.S., Kawai Y., Nagasaki M., Umeno J., Tokunaga K., Kinouchi Y., Masamune A., Shi W., Shen C., Guo Z., Yuan K. FinnGen; International Inflammatory Bowel Disease Genetics Consortium; Chinese Inflammatory Bowel Disease Genetics Consortium; Zhu S., Li D., Liu J., Ge T., Cho J., Daly M.J., McGovern DPB., Ye B.D., Song K., Kakuta Y., Li M., Huang H. Genetic architecture of the inflammatory bowel diseases across East Asian and European ancestries. Nat Genet. 2023;55(5):796–806. DOI: 10.1038/s41588-023-01384-0.
11. Gao H., Liu R., Huang H., Liu Z. Susceptibility gene profiling elucidates the pathogenesis of inflammatory bowel disease and provides precision medicine. Clin Transl Med. 2023;13(9):e1404. DOI: 10.1002/ctm2.1404.
12. Murtagh A., Cooney L., Higginbotham C., Heavey P. Dietary practices, beliefs and behaviours of adults

with inflammatory bowel disease: a cross-sectional study. Ir J Med Sci. 2023;192(3):1115–1124. DOI: 10.1007/s11845-022-03097-5.
13. Serrano-Moreno C., Brox-Torrecilla N., Arhip L., Romero I., Morales Á., Carrascal M.L., Cuerda C., Motilla M., Camblor M., Velasco C., Bretón I. Diets for inflammatory bowel disease: What do we know so far? Eur J Clin Nutr. 2022;76(9):1222–1233. DOI: 10.1038/s41430-021-01051-9.
14. Erofeev N.P., Radchenko V.G., Seliverstov P.V. Clinical physiology of the colon. Mechanisms of action of short-chain fatty acids in normal and pathological conditions. 2012. (In Russian).
15. Canova C., Zabeo V., Pitter G., Romor P., Baldovin T., Zanotti R., Simonato L. Association of maternal education, early infections, and antibiotic use with celiac disease: a population-based birth cohort study in northeastern Italy. Am J Epidemiol. 2014;180(1):76–85. DOI: 10.1093/aje/kwu101.
16. Kamalova A.A., Garina G.A., Gajfutdinova A.R. ESPEN Practical Guide: Clinical Nutrition for inflammatory bowel Diseases. Prakticheskaya medicina. 2021;19(5):67–74. (In Russian).
17. Bischoff S.C., Escher J., Hébuterne X., Kłęk S., Krznaric Z., Schneider S., Shamir R., Stardelova K., Wierdsma N., Wiskin A.E., Forbes A. ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in inflammatory bowel disease. Clin Nutr. 2020;39(3):632–653. DOI: 10.1016/j.clnu.2019.11.002.
18. Lo C.H., Lochhead P., Khalili H., Song M., Tabung F.K., Burke K.E., Richter J.M., Giovannucci E.L., Chan A.T., Ananthakrishnan A.N. Dietary Inflammatory Potential and Risk of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. Gastroenterology. 2020;159(3):873–883.e1. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.05.011.
19. Li J., Lee D.H., Hu J., Tabung F.K., Li Y., Bhupathiraju S.N., Rimm E.B., Rexrode K.M., Manson J.E., Willett W.C., Giovannucci E.L., Hu F.B. Dietary Inflammatory Potential and Risk of Cardiovascular Disease Among Men and Women in the U.S. J Am Coll Cardiol. 2020;76(19):2181–2193. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.09.535.
20. Limketkai B.N., Wolf A., Parian A.M. Nutritional Interventions in the Patient with Inflammatory Bowel Disease. Gastroenterol Clin North Am. 2018;47(1):155–177. DOI: 10.1016/j.gtc.2017.09.007.
21. Mentella M.C., Scaldaferri F., Pizzoferrato M., Gasbarrini A., Miggiano GAD. Nutrition, IBD and Gut Microbiota: A Review. Nutrients. 2020;12(4):944. DOI: 10.3390/nu12040944.
22. Da Silva M.S., Rudkowska I. Dairy nutrients and their effect on inflammatory profile in molecular studies. Mol Nutr Food Res. 2015;59(7):1249–63. DOI: 10.1002/mnfr.201400569.
23. Santos Rocha C., Lakhdari O., Blottière H.M., Blugeon S., Sokol H., Bermúdez-Humarán L.G., Azevedo V., Miyoshi A., Doré J., Langella P., Maguin E., van de Guchte M. Anti-inflammatory properties of dairy lactobacilli. Inflamm Bowel Dis. 2012;18(4):657–66. DOI: 10.1002/ibd.21834.
24. Devkota S., Wang Y., Musch M.W., Leone V., Fehlner-Peach H., Nadimpalli A., Antonopoulos D.A., Jabri B., Chang E.B. Dietary-fat-induced taurocholic acid promotes pathobiont expansion and colitis in Il10-/- mice. Nature. 2012;487(7405):104–8. DOI: 10.1038/nature11225.
25. Garcia C., Anto L., Blesso C.N. Effects of Milk Polar Lipids on DSS-Induced Colitis Severity Are Dependent on Dietary Fat Content. Nutrients. 2022;14(23):5145. DOI: 10.3390/nu14235145.
26. Anto L., Warykas S.W., Torres-Gonzalez M., Blesso C.N. Milk Polar Lipids: Underappreciated Lipids with Emerging Health Benefits. Nutrients. 2020;12(4):1001. DOI: 10.3390/nu12041001.
27. Talebi S., Zeraattalab-Motlagh S., Rahimlou M., Naeini F., Ranjbar M., Talebi A., Mohammadi H. The Association between Total Protein, Animal Protein, and Animal Protein Sources with Risk of Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies. Adv Nutr. 2023;14(4):752–761. DOI: 10.1016/j.advnut.2023.05.008.
28. Bernstein C.N., Rawsthorne P., Cheang M., Blanchard J.F. A population-based case control study of potential risk factors for IBD. Am J Gastroenterol. 2006;101(5):993–1002. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00381.x.
29. Wang Z.W., Ji F., Teng W.J., Yuan X.G., Ye X.M. Risk factors and gene polymorphisms of inflammatory bowel disease in population of Zhejiang, China. World J Gastroenterol. 2011;17(1):118–22. DOI: 10.3748/wjg.v17.i1.118.
30. Collaborators GBDIBD. The global, regional, and national burden of inflammatory bowel disease in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study — 2017. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2020;5(1):17–30.
31. Opstelten J.L., Leenders M., Dik V.K., Chan S.S., van Schaik F.D., Khaw K.T., Luben R., Hallmans G., Karling P., Lindgren S., Grip O., Key T.J., Crowe F.L., Boeing H., Bergmann M.M., Overvad K., Palli D., Masala G., Racine A., Carbonnel F., Boutron-Ruault M.C., Tjønneland A., Olsen A., Andersen V., Kaaks R., Katzke V.A., Tumino R., Trichopoulou A., Siersema P.D., Bueno-de-Mesquita H.B., Hart A.R., Oldenburg B. Dairy Products, Dietary Calcium, and Risk of Inflammatory Bowel Disease: Results From a European Prospective Cohort Investigation. Inflamm Bowel Dis. 2016;22(6):1403–11. DOI: 10.1097/MIB.0000000000000798.
32. Tsai K.Y., You J.F., Tsai T.Y. Improvement of ulcerative colitis control by searching and restricting of in-

flammatory trigger factors in daily clinical practice. Intest Res. 2023;21(1):100–109.
33. Alkhayyat M., Abureesh M., Almomani A., Abou Saleh M., Zmaili M., El Ouali S., Mansoor E., Rubio-Tapia A., Regueiro M. Patients With Inflammatory Bowel Disease on Treatment Have Lower Rates of Celiac Disease. Inflamm Bowel Dis. 2022;28(3):385–392. DOI: 10.1093/ibd/izab084.
34. Al-Toma A., Volta U., Auricchio R., Castillejo G., Sanders D.S., Cellier C., Mulder C.J., Lundin KEA. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. United European Gastroenterol J. 2019;7(5):583–613. DOI: 10.1177/2050640619844125.
35. Weaver K.N., Herfarth H. Gluten-Free Diet in IBD: Time for a Recommendation? Mol Nutr Food Res. 2021;65(5):e1901274. DOI: 10.1002/mnfr.201901274.
36. de Punder K., Pruimboom L. The dietary intake of wheat and other cereal grains and their role in inflammation. Nutrients. 2013;5(3):771–87. DOI: 10.3390/nu5030771.
37. Ziegler K., Neumann J., Liu F., Fröhlich-Nowoisky J., Cremer C., Saloga J., Reinmuth-Selzle K., Pöschl U., Schuppan D., Bellinghausen I. Nitration of Wheat Amylase Trypsin Inhibitors Increases Their Innate and Adaptive Immunostimulatory Potential in vitro. Front. Immunol. 2019;9:3174.
38. Morton H., Pedley K.C., Stewart RJC., Coad J. Inflammatory Bowel Disease: Are Symptoms and Diet Linked? Nutrients. 2020;12(10):2975. DOI: 10.3390/nu12102975.
39. Godala M., Gaszyńska E., Zatorski H., Małecka-Wojciesko E. Dietary Interventions in Inflammatory Bowel Disease. Nutrients. 2022;14(20):4261. DOI: 10.3390/nu14204261.
40. Triggs C.M., Munday K., Hu R., Fraser A.G., Gearry R.B., Barclay M.L., Ferguson L.R. Dietary factors in chronic inflammation: food tolerances and intolerances of a New Zealand Caucasian Crohn's disease population. Mutat Res. 2010;690(1-2):123–38. DOI: 10.1016/j.mrfmmm.2010.01.020.
41. Zallot C., Quilliot D., Chevaux J.B., Peyrin-Biroulet C., Guéant-Rodriguez R.M., Freling E., Collet-Fenetrier B., Williet N., Ziegler O., Bigard M.A., Guéant J.L., Peyrin-Biroulet L. Dietary beliefs and behavior among inflammatory bowel disease patients. Inflamm Bowel Dis. 2013;19(1):66–72. DOI: 10.1002/ibd.22965. PMID: 22467242.
42. Schreiner P., Martinho-Grueber M., Studerus D., Vavricka S.R., Tilg H., Biedermann L. on behalf of Swiss IBDnet, an official working group of the Swiss Society of Gastroenterology. Nutrition in Inflammatory Bowel Disease. Digestion. 2020;101(Suppl 1):120–135. DOI: 10.1159/000505368.
43. Kleinjans M., Schneider C.V., Bruns T., Strnad P. Phenome of coeliac disease vs. inflammatory bowel disease. Sci Rep. 2022;12(1):14572. DOI: 10.1038/s41598-022-18593-y.
44. Shah A., Walker M., Burger D., Martin N., von Wulffen M., Koloski N., Jones M., Talley N.J., Holtmann G.J. Link Between Celiac Disease and Inflammatory Bowel Disease. J Clin Gastroenterol. 2019;53(7):514–522. DOI: 10.1097/MCG.0000000000001033.
45. Bramuzzo M., Lionetti P., Miele E., Romano C., Arrigo S., Cardile S., Di Nardo G., Illiceto M.T., Pastore M., Felici E., Fuoti M., Banzato C., Citrano M., Congia M., Norsa L., Pozzi E., Zuin G., Agrusti A., Bianconi M., Grieco C., Giudici F., Aloi M., Alvisi P. Phenotype and Natural History of Children With Coexistent Inflammatory Bowel Disease and Celiac Disease. Inflamm Bowel Dis. 2021;27(12):1881–1888. DOI: 10.1093/ibd/izaa360.
46. Bar Yehuda S., Axlerod R., Toker O., Zigman N., Goren I., Mourad V., Lederman N., Cohen N., Matz E., Dushnitzky D., Gavish M., Borovsky N., Schwarts D., Dotan I., Turner D. The Association of Inflammatory Bowel Diseases with Autoimmune Disorders: A Report from the epi-IIRN. J Crohns Colitis. 2019;13(3):324–329. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjy166.
47. Aghamohamadi E., Asri N., Odak A., Rostami-Nejad M., Chaleshi V., Hajinabi Y., Eslami M., Mohammadian Haftcheshmeh S., Gholam-Mostafaei F.S., Asadzadeh-Aghdaei H., Masotti A., Zali M.R. Gene expression analysis of intestinal IL-8, IL-17 A and IL-10 in patients with celiac and inflammatory bowel diseases. Mol Biol Rep. 2022;49(7):6085–6091. DOI: 10.1007/s11033-022-07397-y.
48. Casella G., D'Incà R., Oliva L., Daperno M., Saladino V., Zoli G., Annese V., Fries W., Cortellezzi C. Italian Group — IBD. Prevalence of celiac disease in inflammatory bowel diseases: An IG-IBD multicentre study. Dig Liver Dis. 2010;42(3):175–8. DOI: 10.1016/j.dld.2009.08.005.
49. Heintz-Buschart A., Wilmes P. Human Gut Microbiome: Function Matters. Trends Microbiol. 2018;26(7):563–574. DOI: 10.1016/j.tim.2017.11.002.
50. Eck A., de Groot EFJ., de Meij TGJ., Welling M., Savelkoul PHM., Budding A.E. Robust Microbiota-Based Diagnostics for Inflammatory Bowel Disease. J Clin Microbiol. 2017;55(6):1720–1732. DOI: 10.1128/JCM.00162-17.
51. Knoll R.L., Forslund K., Kultima J.R., Meyer C.U., Kullmer U., Sunagawa S., Bork P., Gehring S. Gut microbiota differs between children with Inflammatory Bowel Disease and healthy siblings in taxonomic and functional composition: a metagenomic analysis. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2017;312(4):G327–G339. DOI: 10.1152/ajpgi.00293.2016.
52. Putignani L., Del Chierico F., Vernocchi P., Cicala M., Cucchiara S., Dallapiccola B. Dysbiotrack Study Group. Gut Microbiota Dysbiosis as Risk

and Premorbid Factors of IBD and IBS Along the Childhood-Adulthood Transition. Inflamm Bowel Dis. 2016;22(2):487–504. DOI: 10.1097/MIB.0000000000000602.
53. Walker A.W., Sanderson J.D., Churcher C., Parkes G.C., Hudspith B.N., Rayment N., Brostoff J., Parkhill J., Dougan G., Petrovska L. High-throughput clone library analysis of the mucosa-associated microbiota reveals dysbiosis and differences between inflamed and non-inflamed regions of the intestine in inflammatory bowel disease. BMC Microbiol. 2011;11:7. DOI: 10.1186/1471-2180-11-7.
54. Damas O.M. Breaking Barriers in Dietary Research: Strategies to Diversify Recruitment in Clinical Studies and Develop Culturally Tailored Diets for Hispanic Communities Living with Inflammatory Bowel Disease. Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2023;21:2169–2173.
55. Serena G., Davies C., Cetinbas M., Sadreyev R.I., Fasano A. Analysis of blood and fecal microbiome profile in patients with celiac disease. Hum. Microbiome J. 2019;11:100049. DOI: 10.1016/j.humic.2018.12.001.
56. Herrán A.R., Pérez-Andrés J., Caminero A., Nistal E., Vivas S., Ruiz de Morales J.M., Casqueiro J. Gluten-degrading bacteria are present in the human small intestine of healthy volunteers and celiac patients. Res Microbiol. 2017;168(7):673–684. DOI: 10.1016/j.resmic.2017.04.008.
57. Mardini H.E., Grigorian A.Y. Probiotic mix VSL#3 is effective adjunctive therapy for mild to moderately active ulcerative colitis: a meta-analysis. Inflamm Bowel Dis. 2014;20(9):1562–7. DOI: 10.1097/MIB.0000000000000084.
58. Tursi A., Brandimarte G., Papa A., Giglio A., Elisei W., Giorgetti G.M., Forti G., Morini S., Hassan C., Pistoia M.A., Modeo M.E., Rodino' S., D'Amico T., Sebkova L., Sacca' N., Di Giulio E., Luzza F., Imeneo M., Larussa T., Di Rosa S., Annese V., Danese S., Gasbarrini A. Treatment of relapsing mild-to-moderate ulcerative colitis with the probiotic VSL#3 as adjunctive to a standard pharmaceutical treatment: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. Am J Gastroenterol. 2010;105(10):2218–27. DOI: 10.1038/ajg.2010.218.
59. Abreu S., Agostinis-Sobrinho C., Santos R., Moreira C., Lopes L., Gonçalves C., Oliveira-Santos J., Sousa-Sá E., Rodrigues B., Mota J., Rosário R. Association of Dairy Product Consumption with Metabolic and Inflammatory Biomarkers in Adolescents: A Cross-Sectional Analysis from the LabMed Study. Nutrients. 2019;11(10):2268. DOI: 10.3390/nu11102268.
60. Bordoni A., Danesi F., Dardevet D., Dupont D., Fernandez A.S., Gille D., Nunes Dos Santos C., Pinto P., Re R, Rémond D., Shahar D.R., Vergères G. Dairy products and inflammation: A review of the clinical evidence. Crit Rev Food Sci Nutr. 2017;57(12):2497–2525. DOI: 10.1080/10408398.2014.967385.
61. González S., Fernández-Navarro T., Arboleya S., de Los Reyes-Gavilán C.G., Salazar N., Gueimonde M. Fermented Dairy Foods: Impact on Intestinal Microbiota and Health-Linked Biomarkers. Front Microbiol. 2019;10:1046. DOI: 10.3389/fmicb.2019.01046.
62. Ulven S.M., Holven K.B., Gil A., Rangel-Huerta O.D. Milk and Dairy Product Consumption and Inflammatory Biomarkers: An Updated Systematic Review of Randomized Clinical Trials. Adv Nutr. 2019;10(suppl_2):S239-S250. DOI: 10.1093/advances/nmy072.
63. Kato K., Ishida S., Tanaka M., Mitsuyama E., Xiao J.Z., Odamaki T. Association between functional lactase variants and a high abundance of Bifidobacterium in the gut of healthy Japanese people. PLoS One. 2018;13(10):e0206189. DOI: 10.1371/journal.pone.0206189.
64. Holick M.F. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. Rev Endocr Metab Disord. 2017;18(2):153–165. DOI: 10.1007/s11154-017-9424-1.
65. Dankers W., Colin E.M., van Hamburg J.P., Lubberts E. Vitamin D in Autoimmunity: Molecular Mechanisms and Therapeutic Potential. Front Immunol. 2017;7:697. DOI: 10.3389/fimmu.2016.00697.
66. Gois PHF., Ferreira D., Olenski S., Seguro A.C. Vitamin D and Infectious Diseases: Simple Bystander or Contributing Factor? Nutrients. 2017;9(7):651. DOI: 10.3390/nu9070651.
67. Hwang S.W. Can vitamin D supplementation help control inflammation in inflammatory bowel disease beyond its classical role in bone health? Intest Res. 2019;17(2):157–159. DOI: 10.5217/ir.2019.00038.
68. Nielsen O.H., Rejnmark L., Moss A.C. Role of Vitamin D in the Natural History of Inflammatory Bowel Disease. J Crohns Colitis. 2018;12(6):742–752. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjy025.
69. NIH. GWAS Catolog. Vitamin D deficiency. EFO_0003762. Available online: https://www.ebi.ac.uk/gwas/efotraits/EFO_0003762 (accessed on 17 July 2023).
70. Simmons J.D., Mullighan C., Welsh K.I., Jewell D.P. Vitamin D receptor gene polymorphism: association with Crohn's disease susceptibility. Gut. 2000;47(2):211–4. DOI: 10.1136/gut.47.2.211.
71. Zheng S.Z., Zhang D.G., Wu H., Jiang L.J., Jin J., Lin X.Q., Ding R., Jiang Y. The association between vitamin D receptor polymorphisms and serum 25-hydroxyvitamin D levels with ulcerative colitis in Chinese Han population. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2017;41(1):110–117. DOI: 10.1016/j.clinre.2016.09.001.
72. Shirwaikar Thomas A., Criss Z.K., Shroyer N.F., Abraham B.P. Vitamin D Receptor Gene Single Nucleo-

tide Polymorphisms and Association With Vitamin D Levels and Endoscopic Disease Activity in Inflammatory Bowel Disease Patients: A Pilot Study. Inflamm Bowel Dis. 2021;27(8):1263–1269. DOI: 10.1093/ibd/izaa292.

73. Xue L.N., Xu K.Q., Zhang W., Wang Q., Wu J., Wang X.Y. Associations between vitamin D receptor polymorphisms and susceptibility to ulcerative colitis and Crohn's disease: a meta-analysis. Inflamm Bowel Dis. 2013;19(1):54–60. DOI: 10.1002/ibd.22966.
74. Carvalho A.Y., Bishop K.S., Han D.Y., Ellett S., Jesuthasan A., Lam W.J., Ferguson L.R. The role of Vitamin D level and related single nucleotide polymorphisms in Crohn's disease. Nutrients. 2013;5(10):3898–909. DOI: 10.3390/nu5103898.
75. Sun J. VDR/vitamin D receptor regulates autophagic activity through ATG16L1. Autophagy. 2016;12(6):1057–8. DOI: 10.1080/15548627.2015.1072670.
76. Barbáchano A., Fernández-Barral A., Ferrer-Mayorga G., Costales-Carrera A., Larriba M.J., Muñoz A. The endocrine vitamin D system in the gut. Mol Cell Endocrinol. 2017;453:79–87. DOI: 10.1016/j.mce.2016.11.028.
77. Stio M., Retico L., Annese V., Bonanomi A.G. Vitamin D regulates the tight-junction protein expression in active ulcerative colitis. Scand J Gastroenterol. 2016;51(10):1193–9. DOI: 10.1080/00365521.2016.1185463.
78. White J.H. Emerging Roles of Vitamin D-Induced Antimicrobial Peptides in Antiviral Innate Immunity. Nutrients. 2022;14(2):284. DOI: 10.3390/nu14020284.
79. Konya V., Czarnewski P., Forkel M., Rao A., Kokkinou E., Villablanca E.J., Almer S., Lindforss U., Friberg D., Höög C., Bergman P., Mjösberg J. Vitamin D downregulates the IL-23 receptor pathway in human mucosal group 3 innate lymphoid cells. J Allergy Clin Immunol. 2018;141(1):279–292. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.01.045.
80. Heine G., Niesner U., Chang HD., Steinmeyer A., Zügel U., Zuberbier T., Radbruch A., Worm M. 1,25-dihydroxyvitamin D(3) promotes IL-10 production in human B cells. Eur J Immunol. 2008;38(8):2210–8. DOI: 10.1002/eji.200838216.