

# СВЯЗЬ ЦИТОКИНОВ И ЧИСЛЕННОСТИ МИКРОСИМБИОНТОВ ПРИ МИКРОЭКОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЯХ КИШЕЧНИКА ЧЕЛОВЕКА

**Бондаренко Т.А., Иванова Е.В., Бекпергенова А.В., Чайникова И.Н.,  
Челпаченко О.Е., Никифоров И.А., Здвижкова И.А.**

*Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза Уральского отделения Российской академии наук  
ФГБУН «Оренбургский федеральный исследовательский центр» УрО РАН, г. Оренбург, Россия*

**Резюме.** Цитокины и хемокины, кишечные микросимбионты, являясь необходимыми участниками межклеточных коммуникаций в норме, поддерживая гомеостаз слизистой оболочки кишечника, могут быть ключевыми факторами воспаления кишечника и повреждения эпителиального барьера. Данная работа расширяет представления о взаимосвязи микробных сообществ кишечника с локальной цитокиновой сетью хозяина. В работе представлены результаты анализа корреляционных связей таксономического состава кишечных микросимбионтов и уровня про- (TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$ , IL-8) и противовоспалительных цитокинов (IL-10, IL-1ra) в копрофильтратах клинически здоровых людей, обследуемых на дисбиоз. Определение цитокинов в копрофильтратах проводилось ИФА (АО «Вектор-Бест», Россия). Исследование 65 микросимбиотенозов кишечника человека осуществлялось классическим бактериологическим методом. Идентификацию облигатно-анаэробных (*Bifidobacterium* spp., *Bacteroides* spp., *Cutibacterium acnes*, *Clostridium* spp.) и факультативно-анаэробных бактерий (*Escherichia coli*, *Klebsiellae* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter* spp., *Citrobacter freundii*, *Proteus mirabilis*, *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp., *Enterococcus faecium*) и *Candida* spp. проводили времяпролетной масс-спектрометрией MALDI TOF MS серии Microflex LT (Bruker Daltonics, Германия). Проведенные исследования выявили значимую роль при дисбиозе кишечника ассоциаций энтеробактерий с дрожжевыми грибами и стафилококками. В структуре облигатно-анаэробного звена микробиоты наблюдалась смена консорциумов из нескольких видов бифидобактерий и лактобактерий при эубиозе на моновидовой вариант при дисбиозе. При этом увеличивалось количество ассоциаций, в состав которых входили клостридии. Анализ корреляционных связей показателей цитокинов и численности микробиоты кишечника показал сохранение в условиях дисбиоза установленных при эубиозе значимых связей с увеличением их коэффициента корреляции: *Bifidobacterium* spp., *Enterobacteriaceae*, *Staphylococcus* spp., *Candida* spp. с TNF $\alpha$ . Вместе с тем при дисбиозе менялась направленность связей и определялись новые корреляционные связи: для *Staphylococcus* spp. и IFN $\gamma$ ; *Staphylococcus* spp. и IL-8; *Enterobacteriaceae* и IL-1ra, IFN $\gamma$ . Установленные особенности корреляционных связей между показателями микросимбиотеноза и количественными изменениями цитокинов позволяют рассматривать таксономический состав микросимбиотеноза и профиль цитокинов как фактор, который может влиять на состояние гомеостаза кишечника при эу- и дисбиозе.

*Ключевые слова:* кишечные микросимбионты, цитокины, копрофильтраты, корреляционная связь, дисбиоз

## Адрес для переписки:

Иванова Елена Валерьевна  
Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза  
Уральского отделения Российской академии наук  
460000, Россия, г. Оренбург, ул. Пионерская, 11.  
Тел.: 8 (3532) 77-26-19.  
E-mail: walerewna13@gmail.com

## Address for correspondence:

Ivanova Elena V.  
Institute of Cellular and Intracellular Symbiosis, Orenburg Federal  
Research Center, Ural Branch, Russian Academy of Sciences  
460000, Russian Federation, Orenburg, Pionerskaya str., 11.  
Phone: 7 (3532) 77-26-19.  
E-mail: walerewna13@gmail.com

## Образец цитирования:

Т.А. Бондаренко, Е.В. Иванова, А.В. Бекпергенова,  
И.Н. Чайникова, О.Е. Челпаченко, И.А. Никифоров,  
И.А. Здвижкова «Связь цитокинов и численности  
микросимбионтов при микроэкологических нарушениях  
кишечника человека» // Российский иммунологический  
журнал, 2022. Т. 25, № 2. С. 125-130.  
doi: 10.46235/1028-7221-1112-RBC

© Бондаренко Т.А. и соавт., 2022

## For citation:

T.A. Bondarenko, E.V. Ivanova, A.V. Bekpergenova,  
I.N. Chaynikova, O.E. Chelppachenko, I.A. Nikiforov,  
I.A. Zdvizhkova "Relationships between cytokines and the  
amounts of microorganisms in microecological disorders of the  
human intestine", Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy  
Immunologicheskii Zhurnal, 2022, Vol. 25, no. 2, pp. 125-130.  
doi: 10.46235/1028-7221-1112-RBC

DOI: 10.46235/1028-7221-1112-RBC

# RELATIONSHIPS BETWEEN CYTOKINES AND THE AMOUNTS OF MICROSymbionTS IN MICROECOLOGICAL DISORDERS OF THE HUMAN INTESTINE

Bondarenko T.A., Ivanova E.V., Bekpergenova A.V., Chaynikova I.N., Chelpachenko O.E., Nikiforov I.A., Zdvizhkova I.A.

*Institute of Cellular and Intracellular Symbiosis, Orenburg Federal Research Center, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Orenburg, Russian Federation*

**Abstract.** Cytokines and chemokines, as well as gut microsymbionts, are sufficient participants in the intercellular communications, thus supporting homeostasis of gut mucosa. However, these components may be of key significance for intestinal inflammation and damage to epithelial barrier. This work expands the understanding of the relationships between intestinal microbial communities and the local cytokine network of the host. The paper presents the results of the correlation analysis between total microbial number of intestinal microsymbionts and the level of pro- (TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$ , IL-8) and anti-inflammatory cytokines (IL-10, IL-1ra) in coprofiltrates obtained from clinically healthy people examined for gut dysbiosis. Determination of cytokines in coprofiltrates was carried out by ELISA technique (JSC Vector-Best, Russia). The study of 65 microsymbiocoenoses of the human gut was carried out by classical bacteriological methods. Identification of obligate-anaerobic, facultative-anaerobic bacteria and fungi was carried out by time-of-flight mass spectrometry using MALDI TOF-MS Microflex LT series (Bruker Daltonics, Germany). These studies have revealed the leading role of associations between enterobacteria, fungi and representatives of the *Staphylococcus* genus in gut dysbiosis. In general composition of the obligate-anaerobic association, we have observed a change of consortia from several types of *Bifidobacteria* and *Lactobacilli* in eubiotic state to a monoid variant in dysbiosis. At the same time, the number of associations that included *Clostridia* was increased. The analysis of correlations between cytokine indices and the number of gut microbiota showed persistence of significant associations established during eubiosis under dysbiosis conditions, with an increase in their correlation coefficient: *Bifidobacterium* spp., *Enterobacteriaceae*, *Staphylococcus* spp., *Candida* spp. and TNF $\alpha$ . At the same time, in dysbiosis, the direction of the connections changed, and new correlations were determined: for *Staphylococcus* spp. and IFN $\gamma$ ; *Staphylococcus* spp. and IL-8; *Enterobacteriaceae* and IL-1ra, IFN $\gamma$ . The established features of correlations between indices of microsymbiocoenosis and quantitative changes in cytokines allow us to consider the number, composition of microsymbiocoenosis and cytokine profile as factors that may affect the state of gut homeostasis in eu- and dysbiosis.

*Keywords: gut microsymbionts, cytokines, coprofiltrates, correlation, dysbiosis*

## Введение

Кишечник является самым большим барьером для внешней среды иместилищем значительного количества иммунных клеток и микробиоты по сравнению с любым другим биотопом в организме человека. Здоровый микробиом функционирует так же, как и любой другой орган человеческого организма, и представляет собой сложную экосистему, в которой сотни видов сосуществуют друг с другом и с клетками хозяина. Кишечный эпителий отвечает за широкий спектр важнейших функций, включая поддержание целостности барьера, предотвращение проникновения условно-патогенных микроорганизмов (УПМ) и патогенов, а также модулирование иммунной системы кишечника [5]. Связь между эпителиальными клетками, микробиотой и им-

мунными клетками кишечника имеет решающее значение для поддержания гомеостаза и координации соответствующих реакций в ответ на действие различных факторов и может происходить посредством межклеточного контакта или путем высвобождения регуляторных молекул [3]. Цитокины и хемокины, кишечные микросимбионты, являясь необходимыми участниками межклеточных коммуникаций, поддерживают гомеостаз слизистой оболочки кишечника, но вместе с тем могут быть ключевыми факторами воспаления кишечника и повреждения эпителиального барьера [7, 10]. Особенности взаимодействия кишечных микроорганизмов и цитокиновой сети человека наряду с другими механизмами могут влиять на регуляцию системы «микросимбиоз-хозяин», о чем свидетельствуют исследования об участии цитокинов в совокупности с

микроэкологическими нарушениями (дисбиоз) в патологии различного генеза (воспалительные заболевания кишечника, метаболические нарушения, аутоиммунные заболевания, онкология и др.) [9]. В ранее проведенных нами исследованиях было показано, что при III степени дисбиоза толстого кишечника человека, сопровождающейся значительными качественно/количественными нарушениями в микросимбиоценозе, в копрофильтрах определялись такие цитокины, как  $TNF\alpha$ ,  $IFN\gamma$  и  $IL-10$  наряду с многократным ростом антимикробных пептидов (лизозим, лактоферрин) [1]. Вместе с тем представляет интерес определить насколько изменения в уровне про- и противовоспалительных цитокинов при выраженных нарушениях микросимбиоценоза кишечника связаны с формированием видовой структуры микросимбиоценозов.

**Целью настоящей работы** явилось исследование корреляционных связей локального уровня цитокинов в копрофильтрах и параметров микросимбиоценоза (видовой и количественный состав) при эубиозе и дисбиозе толстого кишечника человека.

## Материалы и методы

Исследование 65 микросимбиоценозов кишечника человека от клинически здоровых людей осуществлялось классическим бактериологическим методом. Идентификацию облигатно-анаэробных (ОАБ) и факультативно-анаэробных бактерий и грибов проводили с помощью времяпролетной масс-спектрометрии MALDI TOF MS серии Microflex LT (Bruker Daltonics, Германия). Данное исследование проводилось на штаммах ОАБ (97 культур *Bifidobacterium* spp., 45 изолятов *Bacteroides* spp., 35 культур *Cutibacterium acnes*, 20 изолятов *Clostridium* spp.), факультативно-анаэробных бактерий (88 штаммов представителей семейства *Enterobacteriaceae* (*Escherichia coli*, *Klebsiellae* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter* spp., *Citrobacter freundii*, *Proteus mirabilis*), 9 культур *Streptococcus* spp., 39 изолятов *Staphylococcus* spp., 15 штаммов *Enterococcus faecium*) и 42 культур *Candida* spp. Численность кишечных микросимбионтов выражали общим микробным числом (ОМЧ) и оценивали по количеству колоний на чашках, выражали в  $\lg$  КОЕ/г. Копрофильтраты готовили с использованием ингибиторов протеаз: ингибитор соевых бобов, контрикал. Определение про- ( $TNF\alpha$ ,  $IFN\gamma$ ,  $IL-8$ ) и противовоспалительных цитокинов ( $IL-10$ ,  $IL-1ra$ ) в копрофильтрах проводилось методом ИФА с использованием реагентов «Вектор-Бест» (Россия). Результаты проведенных исследований обработаны методами вариационной статистики

с использованием пакета прикладных программ Microsoft Excel и STATISTICA 10.0.

## Результаты и обсуждение

Изменение структуры микросимбиоценоза в условиях дисбиоза происходило за счет снижения доли бифидобактерий, лактобактерий и энтерококков (в 2 раза и более,  $p \leq 0,05$ ) и увеличения доли представителей семейства *Enterobacteriaceae*, *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp. и дрожжевых грибов ( $p \leq 0,05$ ), которая составляла  $51,9 \pm 1,6\%$  среди общего количества изолированных штаммов. При эубиозе обнаружена тенденция к формированию консорциумов из 3-4 видов бифидобактерий (в  $75,0 \pm 2,3\%$  случаев) и, напротив, у лиц с дисбиозом кишечника чаще встречался моновиовидовой вариант ( $77,8 \pm 1,0\%$  случаев), ( $p \leq 0,05$ ). Представители рода *Lactobacillus* встречались при эубиозе также в составе консорциумов из 2-3 видов (в  $75,0 \pm 1,8\%$  случаев), тогда как при дисбиозе – преимущественно в моновиовидовом варианте (в  $64,0 \pm 2,4\%$  случаев).

При дисбиозе в микросимбиоценозе толстого кишечника монокультуры УПМ встречались редко ( $4,0 \pm 0,1\%$ ), в основном были характерны ассоциации ( $96,0 \pm 2,3\%$  случаев) их двух ( $23,0 \pm 1,5\%$ ), трех ( $40,0 \pm 2,1\%$ ) и четырех ( $23,0 \pm 1,1\%$ ) культур, а также установлены консорциумы из пяти представителей УПМ (в  $14,0 \pm 0,5\%$ ). В бактериальных и бактериально-грибковых ассоциациях при дисбиозе преобладали культуры *E. coli* (в  $97,0 \pm 3,0\%$  случаев), *C. albicans* (в  $70,0 \pm 1,8\%$  случаев), коагулазо-отрицательных стафилококков (*S. epidermalis*, *S. equorum*, *S. saprophyticus*) (в  $31,0 \pm 1,5\%$  случаев) и *K. pneumonia* (в  $31,0 \pm 1,5\%$  случаев). Тем самым при дисбиозе в структуре микросимбиоценоза увеличивается количество 3- и 4-компонентных ассоциаций условно-патогенных микроорганизмов и появляются 5-компонентные бактериально-грибковые ассоциации, не характерные для эубиоза. Таким образом, проведенные исследования показали значимую роль ассоциаций энтеробактерий с дрожжевыми грибами и стафилококками в развитии микроэкологических нарушений толстого кишечника обследуемых лиц. При этом увеличивалось количество ассоциаций, в состав которых входили клостридии.

Исследование корреляционных связей содержания цитокинов в копрофильтрах и численности кишечных микросимбионтов у обследуемых лиц при эубиозе и дисбиозе показало наличие некоторых отличий в характере и силе взаимосвязей между данными показателями. В условиях эубиоза (рис. 1А) были установлены наиболее значимые положительные связи между количеством бифидобактерий, энтерококков, облигат-

но-анаэробных бактерий и уровнем IL-10, IL-1ra: *Bifidobacterium* spp. и IL-10 ( $r = 0,80$ ,  $p < 0,001$ ), *Bifidobacterium* spp. и IL-1ra ( $r = 0,71$ ,  $p < 0,001$ ), *Enterococcus* spp. и IL-10 ( $r = 0,61$ ,  $p < 0,001$ ), ОАБ и IL-10 ( $r = 0,60$ ,  $p < 0,001$ ), а также между уровнем бифидобактерий и IFN $\gamma$  ( $r = 0,69$ ,  $p < 0,001$ ).

Выявлялись и отрицательные корреляционные связи между уровнем дрожжевых грибов и IL-10 ( $r = -0,68$ ,  $p < 0,001$ ) и IFN $\gamma$  ( $r = -0,61$ ,  $p < 0,001$ ).

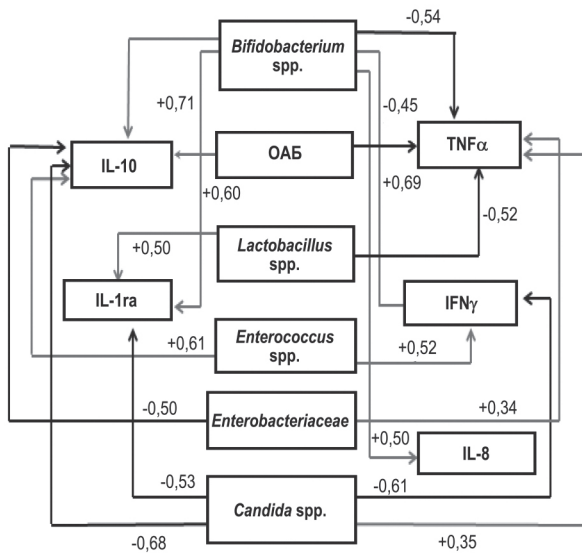
Между остальными показателями связи носили как положительный, так и отрицательный характер, но были менее значимы – *Lactobacillus* spp. и IL-1ra ( $r = 0,50$ ,  $p < 0,001$ ), *Enterococcus* spp. и IFN $\gamma$  ( $r = 0,52$ ,  $p < 0,001$ ), *Bifidobacterium* spp. и IL-8 ( $r = 0,50$ ,  $p < 0,001$ ), *Bifidobacterium* spp., *Lactobacillus* spp. и TNF $\alpha$  ( $r = -0,54$ ,  $p < 0,001$ ;  $r = -0,52$ ,  $p < 0,001$ , соответственно), *Candida* spp. и IL-1ra, TNF $\alpha$  ( $r = -0,53$ ,  $p < 0,001$ ;  $r = 0,35$ ,  $p < 0,05$ ), *Enterobacteriaceae* и IL-10 ( $r = -0,50$ ,  $p < 0,001$ ), TNF $\alpha$  ( $r = 0,35$ ,  $p < 0,05$ ).

В условиях дисбиоза толстого кишечника анализ корреляционных связей исследуемых показателей (рис. 1Б) показал сохранение установленных при эубиозе значимых связей с

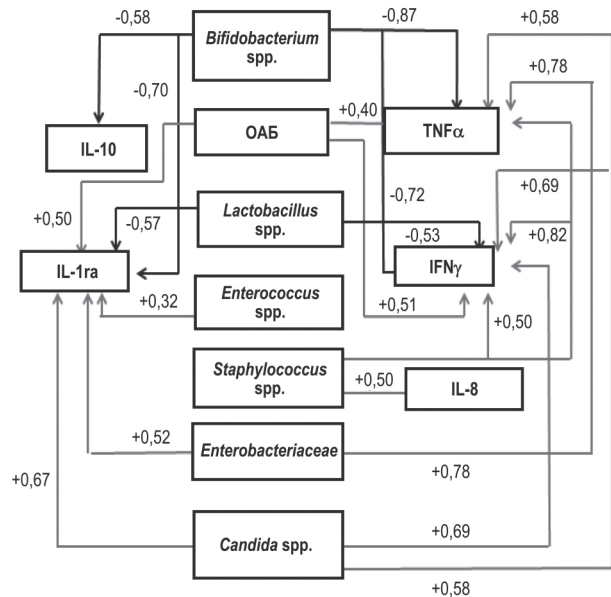
увеличением значений их коэффициента корреляции (*Bifidobacterium* spp. и TNF $\alpha$  ( $r = -0,87$ ,  $p < 0,001$ ), ОАБ и IFN $\gamma$  ( $r = 0,51$ ,  $p < 0,001$  против  $r = 0,25$ ,  $p < 0,1$  при эубиозе), *Enterobacteriaceae* и TNF $\alpha$  ( $r = 0,78$ ,  $p < 0,001$ ), *Staphylococcus* и TNF $\alpha$  ( $r = 0,50$ ,  $p < 0,001$  против  $r = 0,14$ ,  $p < 0,1$  при эубиозе), *Candida* spp. и TNF $\alpha$  ( $r = 0,58$ ,  $p < 0,001$ )).

Вместе с тем при дисбиозе изменялась направленность связей и определялись новые взаимосвязи. Например, изменялся характер связи у *Bifidobacterium* spp. и IFN $\gamma$  ( $r = -0,72$  при дисбиозе и  $r = 0,69$  при эубиозе,  $p < 0,001$ ), IL-10 ( $r = -0,58$  при дисбиозе и  $r = 0,80$  при эубиозе,  $p < 0,001$ ), IL-1ra ( $r = -0,70$  при дисбиозе и  $r = 0,71$  при эубиозе,  $p < 0,001$ ), а также у *Lactobacillus* spp. и IFN $\gamma$  ( $r = -0,53$  при дисбиозе и  $r = 0,47$  при эубиозе,  $p < 0,001$ ), IL-10 ( $r = -0,49$  при дисбиозе и  $r = 0,48$  при эубиозе,  $p < 0,001$ ), IL-1ra ( $r = -0,57$  при дисбиозе и  $r = 0,50$  при эубиозе,  $p < 0,001$ ), у *Candida* spp. и IFN $\gamma$  ( $r = 0,69$  при дисбиозе и  $r = -0,61$  при эубиозе,  $p < 0,001$ ), IL-1ra ( $r = 0,67$  при дисбиозе и  $r = -0,53$  при эубиозе,  $p < 0,001$ ), у ОАБ и TNF $\alpha$  ( $r = 0,40$  при дисбиозе и  $r = -0,45$  при эубиозе,  $p < 0,001$ ). Новые корреляционные связи отмечались для *Staphylococcus* и IFN $\gamma$  ( $r = 0,50$ ,  $p < 0,001$ ),

А (А)



Б (Б)



→ Положительная корреляционная связь  
Positive correlation

→ Отрицательная корреляционная связь  
Negative correlation

Рисунок 1. Коэффициент ( $r$ ) корреляционных связей показателей локального уровня цитокинов в копрофильтратах и численности микросимбионтов при эубиозе (А) и дисбиозе (Б) толстого кишечника человека

Figure 1. Coefficient ( $r$ ) of correlations between indicators of the local level of cytokines in coprofiltrates and the number of microsymbionts in eubiosis (А) and dysbiosis (Б) of the human large gut

IL-8 ( $r = 0,50$ ,  $p < 0,001$ ), *Enterobacteriaceae* и  $IFN\gamma$  ( $r = 0,82$ ,  $p < 0,001$ ), IL-1ra ( $r = 0,52$ ,  $p < 0,001$ ).

Полученные в настоящем исследовании результаты свидетельствуют о тесном взаимодействии между кишечной микробиотой и цитокинами, что является одним из определяющих факторов формирования кишечного гомеостаза при эубиозе и нарушении его при дисбиозе с развитием иммунологических сдвигов на слизистых. Источниками происхождения цитокинов, в том числе определяющихся и в копрофильтратах, могут быть резидентные врожденные или адаптивные иммунные клетки, воспалительные клетки, инфильтрирующие ткани кишечника, а также сами эпителиальные клетки кишечника [6, 7, 8, 10]. Способность цитокинов непосредственно стимулировать или ограничивать пролиферацию кишечного эпителия, апоптоз и проницаемость делает их ключевыми игроками в поддержании, а иногда и в нарушении кишечного эпителиального барьера [2]. Кроме того, высвобождение цитокинов и хемокинов кишечным эпителием в ответ на микробиоту, взаимодействие с другими типами клеток и пищевыми соединениями позволяет цитокинам регулировать микроокружение клеток в кишечнике. Например, генетическая делеция IL-10 вызывала спонтанный колит у мышей, что указывало на участие этого цитокина в регуляции гомеостаза толстого кишечника. Однако ряд других цитокинов, включая IL-6, TNF, IL-18, IL-1 $\beta$  и IL-17, экспрессируясь при воспалении кишечника, способствуют повреждению слизистой кишечника [8]. Выявленные в настоящей работе значимые связи количества и вида микросимбионтов с уровнем  $IFN\gamma$  подтверждают роль данного цитокина в регуляции проницаемости

кишечного эпителия, как при эубиозе, так и дисбиозе. Считается, что увеличение проницаемости кишечного эпителия, индуцированное  $IFN\gamma$ , представляет собой наглядный пример сложных взаимосвязей между цитокинами, эпителием и иммунными клетками [11]. Установленные связи параметров микробиоты с уровнем IL-10 подтверждают роль данных взаимодействий в кишечном гомеостазе, поскольку основными продуцентами IL-10 в кишечнике являются макрофаги и регуляторные Т-клетки, которые при участии антигенов кишечных микросимбионтов формируют цитокиновые сети, обеспечивающие локальную иммуносупрессию и иммунную толерантность к нормобиоте [4].

## Заключение

Результаты сравнительного исследования корреляционных связей между показателями микросимбиотоза при эу-/дисбиозе толстого кишечника человека и количественными изменениями про-/противовоспалительных цитокинов в копрофильтратах позволили сделать следующие выводы:

1. При дисбиозе толстого кишечника изменялась направленность взаимосвязей и определялись новые значимые корреляционные связи между параметрами микросимбиотоза кишечника человека (увеличение количества и ассоциаций УПМ) и уровнем про-/противовоспалительных цитокинов в копрофильтратах.

2. Численность, состав микросимбиотоза и локальный профиль цитокинов можно рассматривать как фактор, определяющий состояние гомеостаза кишечника человека при эу- и дисбиозе.

## Список литературы / References

1. Иванова Е.И., Бондаренко Т.А., Чайникова И.Н., Перунова Н.Б. Локальные антимикробные факторы и цитокины при дисбиозе кишечника человека // Российский иммунологический журнал, 2015. Т. 9 (18), № 2 (1). С. 691-692. [Ivanova E.I., Bondarenko T.A., Chaynikova I.N., Perunova N.B. Local antimicrobial factors and cytokines in human intestinal dysbiosis. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2015, Vol. 9 (18), no. 2 (1), pp. 691-692. (In Russ.)]
2. Andrews C., McLean M.H., Durum S.K. Cytokine tuning of intestinal epithelial function. *Front Immunol.*, 2018, Vol. 9, 1270. doi: 10.3389/fimmu.2018.01270.
3. Ciesielska A., Matyjek M., Kwiatkowska K. TLR4 and CD14 trafficking and its influence on LPS-induced pro-inflammatory signaling. *Cell. Mol. Life Sci.*, 2021, Vol. 78, no. 4, pp. 1233-1261.
4. Hirayama D., Iida T., Nakase H. The phagocytic function of macrophage-enforcing innate immunity and tissue homeostasis. *Int. J. Mol. Sci.*, 2018, Vol. 19, no. 1, 92. doi: 10.3390/ijms19010092.
5. Hou K., Wu Z.X., Chen X.Y., Wang J.Q., Zhang D., Xiao C., Zhu D., Koya J.B., Wei L., Li J., Chen Z.S. Microbiota in health and diseases. *Signal Transduct. Target. Ther.*, 2022, Vol. 7, no. 1, 135. doi: 10.1038/s41392-022-00974-4.
6. Jeffery V., Goldson A.J., Dainty J.R., Chieppa M., Sobolewski A. IL-6 signaling regulates small intestinal crypt homeostasis. *J. Immunol.*, 2017, Vol. 199, pp. 304-311.
7. Jones S.A., Bryant C., Lloyd C.M., McInnes I., O'Neill L. A vision for cytokine biology with 20/20 clarity. *Function (Oxf.)*, 2020, Vol. 2, no. 1, zqaa042. doi: 10.1093/function/zqaa042.

8. Neurath M.F. Cytokines in inflammatory bowel disease. *Nat. Rev. Immunol.*, 2014, Vol. 14, no. 5, pp. 329-342.
9. Pascale A., Marchesi N., Marelli C., Coppola A., Luzi L., Govoni S., Giustina A., Gazzaruso C. Microbiota and metabolic diseases. *Endocrine*, 2018, Vol. 61, pp. 357-371.
10. Peterson L.W., Artis D. Intestinal epithelial cells: regulators of barrier function and immune homeostasis. *Nat. Rev. Immunol.*, 2014, Vol. 14, no. 3, pp. 141-153.
11. Sumagin R., Robin A.Z., Nusrat A., Parkos C.A. Transmigrated neutrophils in the intestinal lumen engage ICAM-1 to regulate the epithelial barrier and neutrophil recruitment. *Mucosal Immunol.*, 2014, Vol. 7, no. 4, pp. 905-915.

---

**Авторы:**

**Бондаренко Т.А.** — научный сотрудник лаборатории инфекционной симбиологии, Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза Уральского отделения Российской академии наук ФГБУН «Оренбургский федеральный исследовательский центр» УрО РАН, г. Оренбург, Россия

**Иванова Е.В.** — д.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник лаборатории инфекционной симбиологии, Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза Уральского отделения Российской академии наук ФГБУН «Оренбургский федеральный исследовательский центр» УрО РАН, г. Оренбург, Россия

**Бекпергенова А.В.** — к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории инфекционной симбиологии, Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза Уральского отделения Российской академии наук ФГБУН «Оренбургский федеральный исследовательский центр» УрО РАН, г. Оренбург, Россия

**Чайникова И.Н.** — д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории инфекционной симбиологии, Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза Уральского отделения Российской академии наук ФГБУН «Оренбургский федеральный исследовательский центр» УрО РАН, г. Оренбург, Россия

**Челпаченко О.Е.** — д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории инфекционной симбиологии, Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза Уральского отделения Российской академии наук ФГБУН «Оренбургский федеральный исследовательский центр» УрО РАН, г. Оренбург, Россия

**Никифоров И.А.** — к.г.-м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории инфекционной симбиологии, Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза Уральского отделения Российской академии наук ФГБУН «Оренбургский федеральный исследовательский центр» УрО РАН, г. Оренбург, Россия

**Здвижкова И.А.** — научный сотрудник лаборатории инфекционной симбиологии, Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза Уральского отделения Российской академии наук ФГБУН «Оренбургский федеральный исследовательский центр» УрО РАН, г. Оренбург, Россия

**Authors:**

**Bondarenko T.A.**, Research Associate, Laboratory of Infectious Symbiology, Institute of Cellular and Intracellular Symbiosis, Orenburg Federal Research Center, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Orenburg, Russian Federation

**Ivanova E.V.**, PhD, MD (Medicine), Associate Professor, Leading Research Associate, Laboratory of Infectious Symbiology, Institute of Cellular and Intracellular Symbiosis, Orenburg Federal Research Center, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Orenburg, Russian Federation

**Bekpergenova A.V.**, PhD (Biology), Senior Research Associate, Laboratory of Infectious Symbiology, Institute of Cellular and Intracellular Symbiosis, Orenburg Federal Research Center, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Orenburg, Russian Federation

**Chaynikova I.N.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Leading Research Associate, Laboratory of Infectious Symbiology, Institute of Cellular and Intracellular Symbiosis, Orenburg Federal Research Center, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Orenburg, Russian Federation

**Chelpachenko O.E.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Leading Research Associate, Laboratory of Infectious Symbiology, Institute of Cellular and Intracellular Symbiosis, Orenburg Federal Research Center, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Orenburg, Russian Federation

**Nikiforov I.A.**, PhD (Geology/Mineralogy), Leading Research Associate, Laboratory of Infectious Symbiology, Institute of Cellular and Intracellular Symbiosis, Orenburg Federal Research Center, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Orenburg, Russian Federation

**Zdvizhkova I.A.**, Research Associate, Laboratory of Infectious Symbiology, Institute of Cellular and Intracellular Symbiosis, Orenburg Federal Research Center, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Orenburg, Russian Federation