



УДК 577.25 + 571.27

EDN LCHVQQ

<https://www.doi.org/10.33910/2687-1270-2022-3-4-420-431>

Роль ионных каналов TRPA1 при воспалительных заболеваниях кишечника

К. А. Дворникова^{✉1}, Е. Ю. Быстрова¹, О. Н. Платонова¹

¹ Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, 199034, Россия, г. Санкт-Петербург, наб. Макарова, д. 6

Сведения об авторах

Кристина Алексеевна Дворникова, SPIN-код: 5899-8353, Scopus AuthorID: 57215082380, ResearcherID: AAC-8421-2022, ORCID: 0000-0002-1372-9824, e-mail: 691442@gmail.com

Елена Юрьевна Быстрова, SPIN-код: 5183-3835, Scopus AuthorID: 55898651400, ResearcherID: C-2307-2011, ORCID: 0000-0003-1196-7535, e-mail: helenbys@yandex.ru

Ольга Николаевна Платонова, SPIN-код: 6073-9310, Scopus AuthorID: 56689932600, ResearcherID: AAC-8635-2022, ORCID: 0000-0002-4845-2511, e-mail: olgaplatonova1991@mail.ru

Для цитирования: Дворникова, К. А., Быстрова, Е. Ю., Платонова, О. Н. (2022) Роль ионных каналов TRPA1 при воспалительных заболеваниях кишечника. *Интегративная физиология*, т. 3, № 4, с. 420-431. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2022-3-4-420-431> EDN LCHVQQ

Получена 13 сентября 2022; прошла рецензирование 3 ноября 2022; принята 7 ноября 2022.

Финансирование: Работа выполнена при поддержке Госпрограммы ГП-47 «Научно-технологическое развитие Российской Федерации» (2019–2030), тема 0134-2019-0001.

Права: © К. А. Дворникова, Е. Ю. Быстрова, О. Н. Платонова (2022). Опубликовано Российским государственным педагогическим университетом им. А. И. Герцена. Открытый доступ на условиях лицензии CC BY-NC 4.0.

Аннотация. Воспалительные заболевания кишечника (Inflammatory Bowel Disease, IBD) представляют собой группу хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) со сложной этиологией и патогенезом. Эти заболевания характеризуются широким спектром симптомов, которые почти всегда включают воспалительный и болевой синдромы. В последнее время появляется все больше сведений о значении каналов временного рецепторного потенциала (TRP-каналов) при заболеваниях ЖКТ. Предполагается, что развитие гипералгезии и нейрогенного воспаления может быть обусловлено, в том числе, активностью анкириновых (TRPA1) и ванилоидных (TRPV1) ионных каналов, расположенных, преимущественно, на капсаицин-чувствительных нейронах. TRPV1 и TRPA1 являются полимодальными ноцицепторами, играющими важную роль в процессах нормального функционирования кишки и реализации ее защитных механизмов. Установлено, что TRPA1, экспрессируемый внутренними сенсорными нейронами энтеральной нервной системы (intrinsic enteric nervous system, ENS) толстой кишки, кишечными эпителиальными клетками, участвующими в воспалительных реакциях, и иммунными клетками, активируется рядом эндогенных провоспалительных молекул, что делает этот рецептор важной регуляторной структурой при воспалении, острой и хронической боли. Однако на сегодняшний день нет четкого понимания влияния активации TRPA1 на развитие висцеральной гиперчувствительности и их роли в нейроиммунных взаимодействиях при IBD. На рассмотрение данной проблемы и направлен настоящий обзор.

Ключевые слова: TRP-каналы, TRPA1, TRPV1, воспалительные заболевания кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, воспаление

The role of TRPA1 ion channels in inflammatory bowel disease

К. А. Дворникова✉¹, Е. Ю. Быстрова¹, О. Н. Платонова¹

¹ Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, 6 Makarova Emb.,
Saint Petersburg 199034, Russia

Authors

Kristina A. Dvornikova, SPIN: 5899-8353, Scopus AuthorID: 57215082380, ResearcherID: AAC-8421-2022, ORCID: 0000-0002-1372-9824, e-mail: 691442@gmail.com

Elena Yu. Bystrova, SPIN: 5183-3835, Scopus AuthorID: 55898651400, ResearcherID: C-2307-2011, ORCID: 0000-0003-1196-7535, e-mail: helenbys@yandex.ru

Olga N. Platonova, SPIN: 6073-9310, Scopus AuthorID: 56689932600, ResearcherID: AAC-8635-2022, ORCID: 0000-0002-4845-2511, e-mail: olgaplatonova1991@mail.ru

For citation: Dvornikova, K. A., Bystrova, E. Yu., Platonova, O. N. (2022) The role of TRPA1 ion channels in inflammatory bowel disease. *Integrative Physiology*, vol. 3, no. 4, pp. 420–431. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2022-3-4-420-431>
EDN LCHVQQ

Received 13 September 2022; reviewed 3 November 2022; accepted 7 November 2022.

Funding: This study was supported by Government Program of the Russian Federation 47 GP “Scientific and Technological Development of the Russian Federation” (2019–2030), Topic No. 0134-2019-0001.

Copyright: © K. A. Dvornikova, E. Yu. Bystrova, O. N. Platonova (2022). Published by Herzen State Pedagogical University of Russia. Open access under CC BY-NC License 4.0.

Abstract. Inflammatory bowel disease (IBD) is a group of chronic gastrointestinal disorders with complex etiology and pathogenesis. These diseases are marked by a wide range of symptoms, which almost always include inflammatory and pain syndromes. The role of transient receptor potential (TRP) channels in gastrointestinal tract illnesses is becoming increasingly better understood. It is suggested that the activity of ankyrin (TRPA1) and vanilloid (TRPV1) ion channels, which are predominantly expressed on capsaicin-sensitive neurons, potentially plays a role in the development of hyperalgesia and neurogenic inflammation. The polymodal nociceptors TRPV1 and TRPA1 are crucial for normal functioning of the gut and its defense mechanisms. The TRPA1 receptor is expressed by immune cells, intestinal epithelial cells involved in inflammatory reactions, and internal sensory neurons of the enteric nervous system (ENS) of the colon. It has been shown that the TRPA1 receptor is activated by a range of endogenous pro-inflammatory molecules. Thus, this receptor is a crucial regulatory structure in inflammation and both acute and chronic pain. However, the contribution of TRPA1 receptors to visceral hypersensitivity and their function in neuroimmune interactions in IBD remains unclear at the moment. This review aims to raise awareness about this issue.

Keywords: TRP channels, TRPA1, TRPV1, inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, Crohn's disease, inflammation

Введение

Воспалительные заболевания кишечника (Inflammatory Bowel Disease, IBD) — группа хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), этиология которых в настоящее время остается неясной, поэтому изучение механизмов и патофизиологии IBD является основой для понимания развития заболевания с целью разработки новых стратегий эффективной терапии (Yamamoto-Furusho, Parra-Holguín 2021). IBD включает два основных типа заболеваний: язвенный колит (Ulcerative colitis, UC) и болезнь Крона (Crohn's disease, CD), различающихся патофизиологией, симптомами, течением болезни, лечением и возможными осложнениями (Agrawal et al. 2022; Guan 2019; Roda et al. 2020). Риск возникновения и прогрес-

сирования IBD определяется не только генетической предрасположенностью индивидуума, но также факторами окружающей среды: гигиена, условия жизни, вредные привычки, диета, наличие или отсутствие физической активности, прием витаминов и антибиотиков, вирусные инфекции (Piovani et al. 2019; Wang et al. 2016).

Установлено, что воспаление при IBD может приводить к развитию висцеральной гиперчувствительности, и, в ряде случаев, к формированию хронической висцеральной боли (Flynn, Eisenstein 2019). Предполагается, что важную роль в этих процессах играют анкириновые каналы-рецепторы TRPA1, расположенные, преимущественно, на капсаицин-чувствительных нейронах (Zielińska et al. 2015). Несмотря на то, что каналы TRPA1 достаточно хорошо изучены, до сих пор до конца неясны механизмы их участия

в развитии висцеральной гиперчувствительности и нейроиммунных взаимодействиях при IBD.

В данном обзоре обсуждаются результаты исследований, посвященных изучению роли TRPA1, экспрессирующихся внутренними сенсорными нейронами энтеральной нервной системы толстой кишки при IBD.

IBD и механизмы воспаления

Известно, что воспаление при IBD приводит к нарушению барьерной функции кишечника, дефектам регуляции врожденных и адаптивных иммунных реакций, дисбиозу кишечного микробиома (Roda et al. 2020).

Кишечный барьер, включающий кишечные эпителиальные клетки, энтероэндокринные, иммунные клетки врожденного иммунитета, интраэпителиальные лимфоциты, является первым физическим и химическим барьером, с которым сталкиваются кишечные бактерии, патогены и пищевые антигены (Camilleri 2019). Доказано, что возникновение проблем в одном из компонентов кишечного барьера может привести к повышенной проницаемости стенок кишечника, что, в свою очередь, может индуцировать развитие IBD (Hollander 2013). Так, нарушения секреторной активности клеток Панета, специализированных кишечных эпителиальных клеток и присутствующих в основании кишечных крипт в тонкой кишке, провоцируют развитие CD (Thachil et al. 2012). Дисфункция интраэпителиальных лимфоцитов, являющихся первыми клетками, которые вступают в контакт с люминальным антигеном, проникающим через слизистую оболочку кишечника, повышенная продукция в интраэпителиальных лимфоцитах интерлейкина-17A (IL-17A), интерферона гамма (Interferon gamma, IFN- γ) и фактора некроза опухоли- α (Tumor necrosis factor alpha, TNF- α), также могут приводить к воспалению и способствуют развитию CD (Catalan-Serra et al. 2017; Regner et al. 2018).

В настоящее время известно, что иммунные клетки врожденного иммунитета экспрессируют целый ряд паттерн-распознающих рецепторов (Pattern recognition receptors, PRRs), ключевыми из которых являются Toll-подобные рецепторы (Toll-like receptors, TLRs). TLRs распознают патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (Pathogen-associated molecular patterns) микроорганизмов или эндогенных молекул и играют важную роль в поддержании кишечного гомеостаза, в созревании дендритных клеток, индукции пролиферации и дифферен-

цировке клеток Т-хелперов 1 (T helper 1, Th1) и Т-хелперов 2 (T helper 2, Th2) (Lu et al. 2018; Vijay 2018). Известно, что TLRs экспрессируются клетками тонкого и толстого кишечника (Moossavi, Rezaei 2013). Предполагается, что TLRs задействованы в молекулярных механизмах развития IBD, поскольку некоторые сигнальные пути, ассоциированные с TLRs, участвуют в прогрессировании заболевания (Lu et al. 2018). Например, повышенная экспрессия TLR4 вызывает разрушение тканей кишечного эпителия и образование язв при UC (Zevallos et al. 2017). Повышенная экспрессия TLR6, связанная с Th17-ассоциированным RAR-родственным орфанным рецептором (RAR-related orphan receptor C) в кишечнике, способствует прогрессированию IBD (Morgan et al. 2014). Активация пути TLR8 в кишечных эпителиальных клетках с опосредованным моноцитами воспалительным ответом, вызывает воспаление слизистой оболочки кишечника (Angelini et al. 2017). При этом отдельно отмечаются некоторые TLRs, которые могут оказаться терапевтическими мишенями для подавления воспаления при IBD. Так, сигнальный путь TLR1 может предотвращать хроническое воспаление толстой кишки (Kamdar et al. 2016). Экспрессия TLR5 в кишечных эпителиальных клетках регулирует состав и локализацию кишечной микробиоты, а также предотвращает воспаление. При этом, при сниженной экспрессии TLR5 либо при ее отсутствии наблюдается изменение кишечной микробиоты, слабые воспалительные реакции и развитие предрасположенности к IBD (Chassaing et al. 2014). Установлено, что агонисты TLR3 и TLR7 стимулируют секрецию интерферона бета (IFN- β) плазмацитоидными дендритными клетками, способствуя защитным реакциям при UC (Yang et al. 2016). Активация TLR9 предотвращает развитие воспаления слизистой оболочки кишечника и способствует заживлению повреждений, индуцированных CD (Atreya et al. 2016).

Известно о взаимосвязи адаптивного иммунитета с IBD, в частности, о стойкой иммунной активации Т-клеток при различных воспалительных заболеваниях кишечника (de Souza, Focchi 2016). Установлено, что при UC происходит увеличение продукции основных провоспалительных цитокинов, связанных с клетками Th2: интерлейкина-1 (IL-1), интерлейкина-6 (IL-6), интерлейкина-8 (IL-8) и TNF- α (Korolkova et al. 2015). CD развивается в результате избыточного ответа клеток Th1 и Th17 (Т-хелперов 17) на провоспалительные цитокины: интерлейкин-12 (IL-12), интерлейкин-18 (IL-18)

и интерлейкин-23 (IL-23), которые продуцируются антигенпрезентирующими клетками и макрофагами (Uhlir, Powrie 2018). Активность эффекторных Т-клеток координируется регуляторными Treg-клетками, подавляющим подмножеством CD4⁺ (cluster of differentiation 4) Т-клеток, которые играют роль в поддержании иммунного гомеостаза в кишечнике (Pazmandi et al. 2019). Доказано, что эффекторные Т-клетки слизистой оболочки кишечника при IBD могут быть устойчивыми к опосредованному регуляторными Treg-клетками подавлению. В свою очередь, продукция интерлейкина-10 (IL-10) Treg-клетками может быть необходима для предотвращения воспаления (Zhu et al. 2017).

Важное значение для функционирования кишечника имеет микробиота, состоящая из бактерий, вирусов, грибов, простейших и архей, которые в совокупности могут выполнять провоспалительную и/или противовоспалительную роль (Quraishi et al. 2020). Показано, что дисбиоз микробиоты характеризуется сниженным биоразнообразием — истощением *Firmicutes* и *Bacteroidetes* с повышенным содержанием *Proteobacteria* и *Actinobacteria* (Mirsepasi-Lauridsen et al. 2018; Sultan et al. 2021). Дисбиоз, связанный с IBD, приводит к функциональным нарушениям взаимодействия хозяина и микробиоты, и, следовательно, модулирует развитие заболевания. Однако остается неясным, является ли дисбиоз причиной или следствием IBD.

Воспаление при IBD может сопровождаться развитием висцеральной гиперчувствительности, а в ряде случаев приводит к формированию хронической висцеральной боли (Flynn, Eisenstein 2019). При этом, согласно существующим представлениям, ряд секретируемых иммунными и неиммунными клетками медиаторов способен sensibilizировать нейрональные афференты, что, в свою очередь, приводит к висцеральной гипералгезии. В этих процессах задействованы прежде всего внутренние первичные афферентные нейроны, тела которых располагаются в миэнтеральном и подслизистом сплетениях кишки, а также внешние первичные афферентные нейроны, тела которых находятся в узлах и яремных ганглиях или в ганглиях задних корешков (dorsal root ganglia, DRG). Следует отметить, что в некоторых случаях возможен и противоположный эффект — снижение болевой чувствительности у пациентов с IBD, по-видимому, ассоциированное с активацией антиноцицептивных механизмов в ответ на продолжающееся воспаление (Zielińska et al. 2015).

Роль ионных каналов-рецепторов TRPA1 в патогенезе воспалительных заболеваний кишечника

В последние десятилетия получены данные, указывающие на то, что важную роль в развитии воспаления и ассоциированной с ним гипералгезии при IBD играют TRP-каналы (каналы временного рецепторного потенциала). TRP-каналы представляют собой группу семейств ионных каналов-рецепторов, расположенных на плазматической мембране многих типов клеток. Они подразделяются на 2 группы на основе различий в последовательности и топологии: группа 1, имеющая большой цитозольный домен — TRPA, TRPM, TRPN, TRPS, TRPV, TRVL и группа 2, имеющая большой экзоплазматический домен — TRPP, TRML, TRPY/TRPF. Большинство из них представляют собой неселективные катионные каналы с широким спектром проницаемости (Yue, Xu 2021). TRP-каналы экспрессируются в различных тканях и органах, участвуют в физиологических процессах — от восприятия стимулов до ионного гомеостаза (Chubakov et al. 2018).

Появляется все больше сведений о роли TRP-каналов при заболеваниях ЖКТ (рис. 1). Наиболее изученными TRP-каналами в отношении экспрессии и значимости для нормального функционирования кишки и реализации ее защитных механизмов являются каналы TRPV1, в гораздо меньшей степени — TRPA1. TRPV1 и TRPA1 являются полимодальными ноцицепторами, играющими важную роль в термомеханическом и химическом восприятии и преобразовании сигналов, а также в нейрогенном воспалении (Alaimo, Rubert 2019). Как правило, TRPV1 и TRPA1 активируются экзогенными химическими веществами и эндогенными медиаторами, например, такими как капсаицин и анандамид — для TRPV1, акролеин и брадикинин — для TRPA1, что делает их важными регуляторными структурами при воспалительных реакциях и гипералгезии.

Сообщается об экспрессии TRPV1 и TRPA1 внутренними сенсорными нейронами миэнтерального и подслизистого сплетений кишки (Kun et al. 2014), при этом в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) TRPV1 часто коэкспрессируется с TRPA1 на капсаицин-чувствительных нейронах (Csekő et al. 2019). Приводятся сведения о синергическом действии TRPA1 и TRPV1 в патогенезе экспериментального колита. К сожалению, не существует идеальных моделей IBD, в полной мере отражающих реальные изменения в гомеостазе кишки, поскольку они

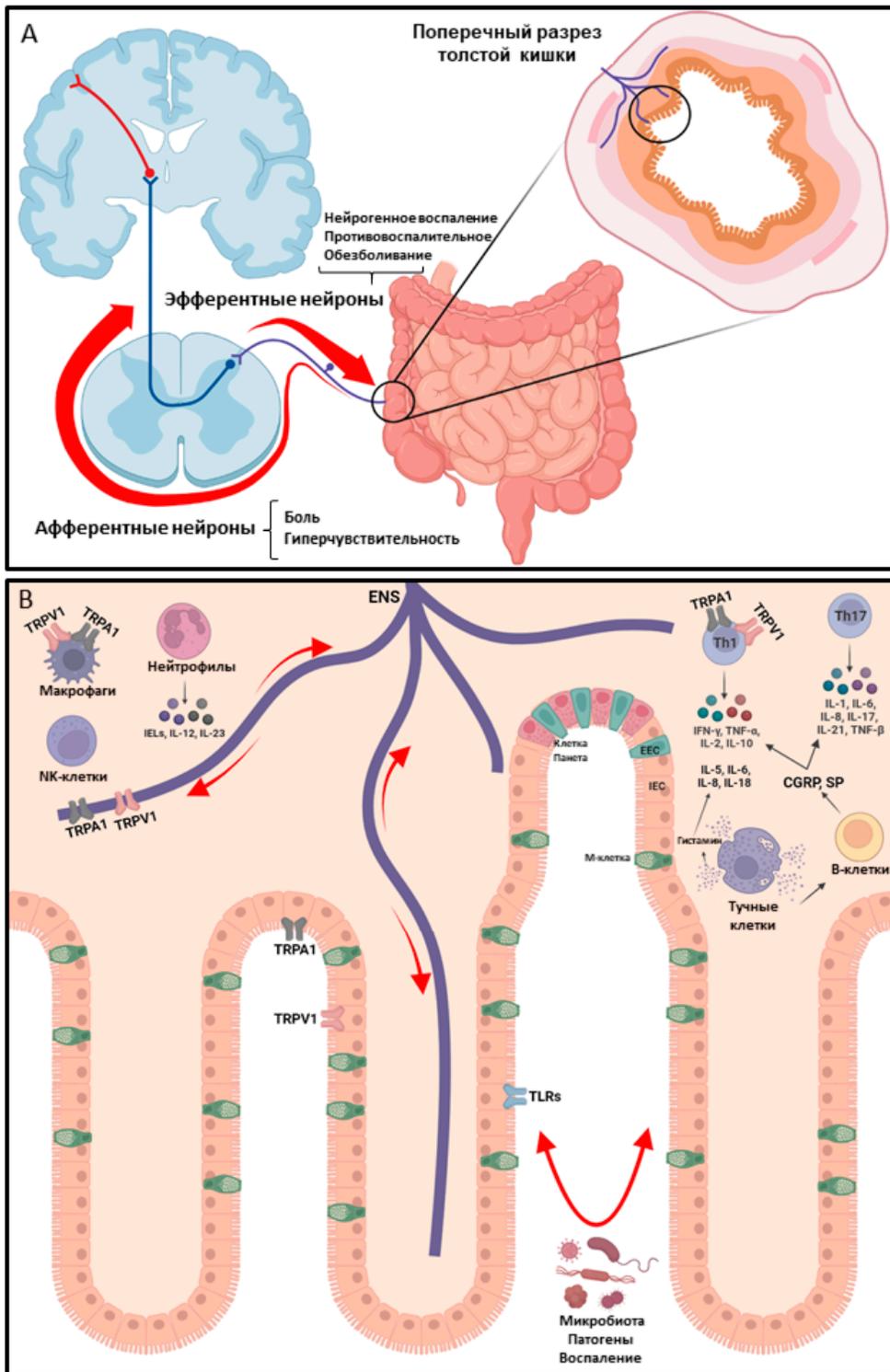


Рис. 1. Роль TRPA1 в патофизиологии IBD и основные нейроиммунные взаимодействия. А) Функции афферентных и эфферентных капсаицин-чувствительных нейронов (Csekő et al. 2019, с модификациями); В) Увеличенная схема строения поперечного сечения участка толстой кишки с акцентом на нейроиммунные взаимодействия при воспалении. ENS — энтеральная нервная система; EEC — энтероэндокринные клетки; IEC — кишечные эпителиальные клетки; IELs — интраэпителиальные лимфоциты; IFN-β — интерферон бета; IFN-γ — интерферон гамма; TNF-α — фактор некроза опухоли-α; TNF-β - фактор некроза опухоли-β; TLRs — Toll-подобные рецепторы; Th1 — Т-хелперы 1; Th17 — Т-хелперы 17; IL-1 — интерлейкин-1; IL-2 — интерлейкин-2; IL-5 — интерлейкин-5; IL-6 — интерлейкин-6; IL-8 — интерлейкин-8; IL-10 — интерлейкин-10; IL-12 — интерлейкин-12; IL-18 - интерлейкин-18; IL-23 — интерлейкин-23; CGRP — кальцитонин ген-родственный пептид; SP — вещество P; NK-cells — естественные киллеры, натуральные киллеры; M-cell — микроскладчатые клетки. Создано с помощью BioRender.com (BioRender 2022)

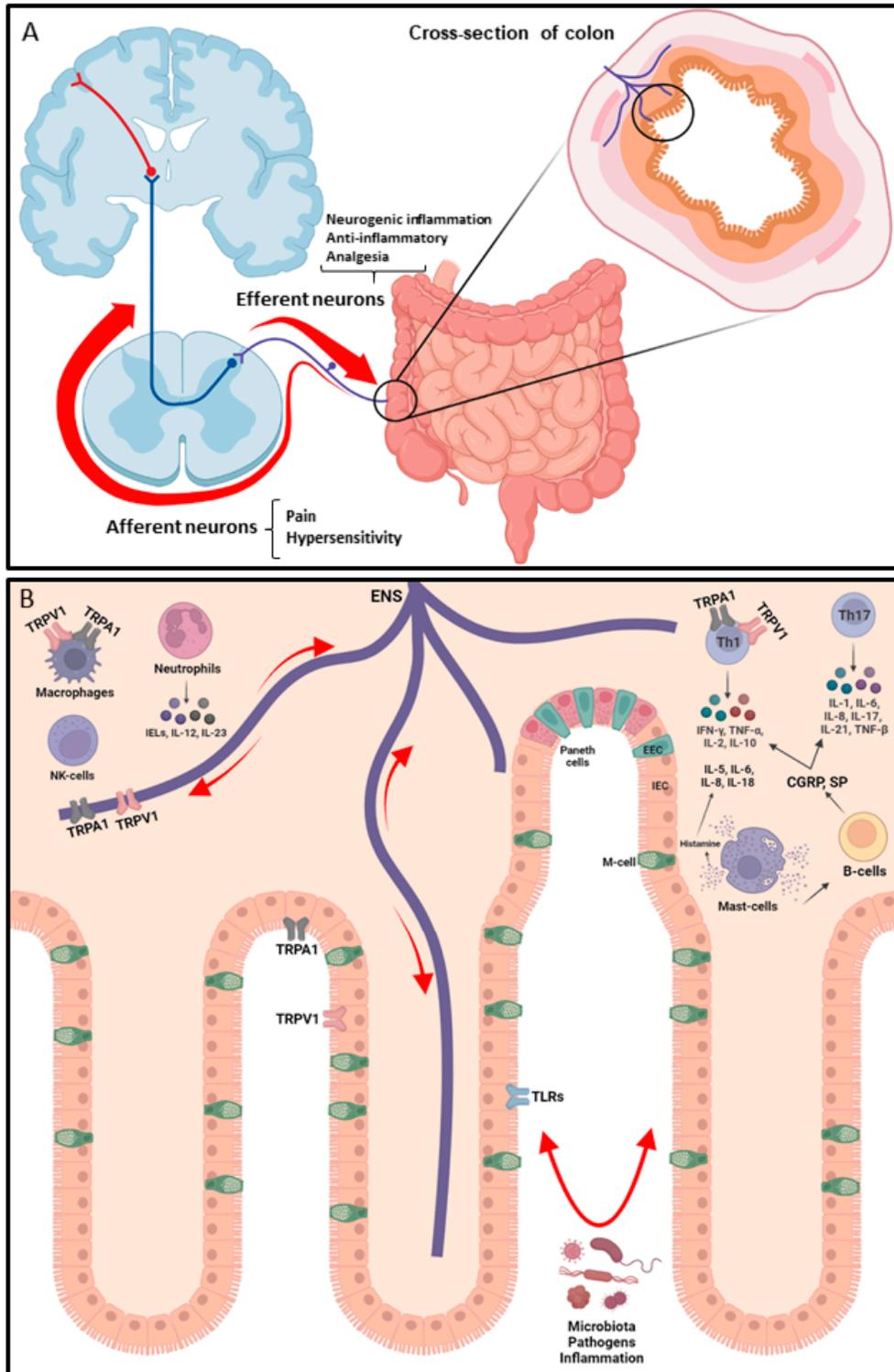


Fig. 1. The role of TRPA1 in the pathophysiology of IBD and the main neuroimmune interactions.
 A) The afferent and efferent functions of capsaicin-sensitive neurons (Csekó et al. 2019, with modifications);
 B) Enlarged diagram of the structure of colon cross-section with the focus on neuroimmune interactions in inflammation. ENS—enteric nervous system; EEC—enteroendocrine cells; IEC—intestinal epithelial cells; IELs—intraepithelial lymphocytes; IFN- β —interferon beta; IFN- γ —interferon gamma; TNF- α —tumor necrosis factor- α ; TNF- β —tumor necrosis factor- β ; TLRs—Toll-like receptors; Th1—T-helpers 1; Th17—T-helpers 17; IL-1—interleukin-1; IL-2—interleukin-2; IL-5—interleukin-5; IL-6—interleukin-6; IL-8—interleukin-8; IL-10—interleukin-10; IL-12—interleukin-12; IL-18—interleukin-18; IL-23—interleukin-23; CGRP—calcitonin gene-related peptide; SP—substance P; NK-cells—natural killers; M-cell—microfold cells.
 Created with BioRender.com

не могут полностью имитировать все факторы заболевания. Модели колита обычно включают кратковременное введение раздражающего вещества и в конечном счете представляют собой экспериментально индуцированное острое воспаление, которое, тем не менее, позволяет получить общее представление о молекулярных механизмах и сигнальных путях, вовлеченных в воспалительный процесс. Так, на модели колита, индуцированного декстраном сульфата натрия (Dextran sulfate sodium, DSS) показано, что доля нейронов DRG, экспрессирующих TRPV1, и их относительные уровни мРНК, увеличиваются с последующим повышенным высвобождением сенсорных нейропептидов — кальцитонин ген-родственного пептида (Calcitonin Gene-Related Peptide, CGRP) и вещества P (substance P, SP) (Engel et al. 2012). В то же время, при DSS-индуцированном колите отмечена активация TRPA1, которая может приводить как к увеличению, так и к снижению экспрессии целого ряда провоспалительных нейропептидов, цитокинов и хемокинов. Таким образом, тот факт, что TRPV1 и TRPA1 широко представлены в ENS, а также возможность их коэкспрессии некоторыми субпопуляциями нейронов и участие в развитии воспаления и висцеральной гиперчувствительности, указывает на необходимость дальнейшего изучения возможных взаимовлияний этих каналов-рецепторов. Полученные данные будут способствовать лучшему пониманию регуляторной роли ноцицепторов при IBD.

Возможная роль TRPA1 в развитии воспаления и гипералгезии при IBD

TRPA1 аналогичен TRPV1 с точки зрения его структуры, функции и локализации и представляет собой гомо- или гетеротетрамерный неселективный катионный канал (Vamps et al. 2020; Moparthi, Zygmunt 2020; Suo et al. 2020; Talavera et al. 2020). При этом на сегодняшний день до конца неясны механизмы участия TRPA1 в развитии воспаления и висцеральной гиперчувствительности при IBD. Следует отметить, что базовая экспрессия TRPA1 коррелирует с его предполагаемой провоспалительной ролью в толстой кишке посредством высвобождения SP, а при воспалительных состояниях, наоборот, возможен защитный эффект, который зависит как от стадии воспалительного процесса, так и от степени его выраженности (Kun et al. 2014).

В последние годы получены данные, указывающие на потенциальное участие TRPA1 в модулировании экспериментально индуцированной висцеральной боли (Meents et al. 2019). В частности, TRPA1 обуславливает механическую

гиперчувствительность к растяжению толстой кишки при экспериментальном колите, индуцированном введением TNBS (2,4,6-Trinitrobenzene sulfonic acid) (Cattaruzza et al. 2013), а прямая стимуляция TRPA1 в ноцицепторах вызывает острую боль. Кроме того, имеющее место при воспалительных реакциях повреждение тканей вызывает секрецию целого ряда воспалительных агентов, включая активные формы кислорода, оксид азота, простагландины, гистамин, серотонин, цитокины, нейропептиды, нейротрофины и хемокины. Некоторые из этих агентов непосредственно блокируют канал (например, активные формы кислорода и оксид азота), а другие агенты косвенно модулируют активность TRPA1, тем самым стимулируя внутриклеточные сигнальные каскады. Активация обоих путей способствует возникновению острой боли (Souza Monteiro de Araujo et al. 2020).

Установлено, что TRPA1, экспрессируемый первичными сенсорными нейронами, клетками, участвующими в развитии воспалительной реакции, а также некоторыми иммунными клетками, активируется рядом эндогенных провоспалительных молекул (Bertin et al. 2017). Нейрогенное воспаление опосредовано высвобождением SP и CGRP, что приводит к повышению проницаемости сосудов и активации воспалительных клеток. Противовоспалительные сенсорные нейромедиаторы — соматостатин и опиоидные пептиды, высвобождаемые одновременно из одного и того же нервного окончания, оказывают противовоспалительное и обезболивающее действие. Также эти ионные каналы на гладких мышцах сосудов, макрофагах и Th1-клетках, опосредуют про- и противовоспалительные эффекты, регулируя высвобождение цитокинов IFN- γ , интерлейкина-2 (IL-2), IL-10, TNF- α (Csekő et al. 2019).

В исследовании биопсийного материала пациентов с активной и неактивной формами CD и UC было обнаружено увеличение уровня мРНК TRPA1 в ответ на воспаление (Csekő et al. 2019; Ruparel et al. 2011). Тройное иммунофлуоресцентное окрашивание показало, что инфильтрирующие CD4⁺ Т-клетки экспрессировали TRPA1 и TRPV1. Наибольшее количество этих клеток было обнаружено в образцах ткани толстой кишки с активными формами CD и UC (Bertin et al. 2017). В других исследованиях было продемонстрировано, что TRPA1 обладает антифиброзным действием (Hiraishi et al. 2018; Kurahara et al. 2017). Когда фиброз был вызван главным профибротическим фактором — трансформирующим фактором роста бета (transforming growth factor beta), нокдаун TRPA1 с помощью

миРНК (малые интерферирующие РНК) приводит к усилению фиброгенных эффектов. Полученные результаты указывают на TRPA1 как на возможную молекулярную мишень для антифиброзной терапии при IBD. Также имеются доказательства того, что активация TRPA1 холодовым воздействием приводит к клеточным, тканевым и поведенческим реакциям *in vivo*, особенно при патологических состояниях (Talavera et al. 2020). Однако многие из этих реакций могут индуцироваться не прямой активацией TRPA1 холодом, а опосредованно за счет продукции стимулирующего/сенсibiliзирующего фактора.

Тот факт, что TRPA1 активируется в образцах воспаленной толстой кишки человека и мыши и играет защитную роль за счет снижения экспрессии множества провоспалительных нейропептидов, цитокинов и хемокинов, позволяет рассматривать применение агонистов TRPA1 в качестве потенциального подхода для лечения воспалительных состояний, сопровождающихся болью (Souza Monteiro de Araujo et al. 2020). В то же время имеются данные, указывающие и на возможную защитную роль антагонистов TRPA1. Так, показано, что антагонисты TRPA1, действующие периферически, могут ослаблять первичную гипералгезию (например, индуцированную воспалением сенсibilизацию периферических нервных окончаний), а антагонисты TRPA1 центрального действия уменьшают вторичную гипералгезию, вызванную различными типами периферических повреждений (Koivisto et al. 2018; Nummenmaa et al. 2020). Таким образом, можно предполагать, что TRPA1 является новой терапевтической мишенью для лечения IBD (Landini et al. 2022).

Участие других представителей суперсемейства TRP в патологических процессах

На сегодняшний день имеются сообщения об участии прочих представителей суперсемейства каналов-рецепторов TRP в физиологических, а также патологических процессах, ассоциированных с IBD и другими заболеваниями ЖКТ. Так, TRPML1 в париетальных клетках опосредует желудочную секрецию (Sahoo et al. 2017). Активация TRPM8 может ослаблять боль за счет подавления активности TRPV1 и ингибирования функции TRPA1 (Hosoya et al. 2014). TRPV2 является важным каналом в опосредовании воспаления слизистой оболочки кишечника (Issa et al. 2014). Дефицит TRPV2 приводит

к нарушению подвижности макрофагов, Th и NK-клеток (естественные киллеры, натуральные киллеры, Natural killer cells), что вызывает большую бактериальную нагрузку на органы (Santoni et al. 2013). TRPV4 играет провоспалительную роль, экспрессируется и функционирует в эпителиальных клетках кишечника (Matsumoto et al. 2018). Активация TRPV4 в ЖКТ вызывает повышение концентрации внутриклеточного кальция, высвобождение хемокинов, что приводит к воспалению. Была обнаружена высокая экспрессия мРНК TRPV4 в биоптатах толстой кишки человека и мыши с активным IBD (Fichna et al. 2012). Провоспалительное действие при активации TRPV4 может быть усилено стимуляцией рецептора, активируемого протеазой 2 (Protease activated receptor 2) (D'Aldebert et al. 2011). Также имеются данные о том, что TRPM2 может участвовать в развитии IBD. Образование иммунных инфильтратов и изъязвление толстой кишки были снижены у мышей с дефицитом TRPM2 на модели DSS-индуцированного колита (Zielińska et al. 2015). Ингибирование TRPM2 и TRPV4 может стать многообещающим подходом в терапии IBD.

Заключение

Рассмотренные в данном обзоре результаты исследований, посвященных изучению роли экспрессии TRPA1 во внутренних сенсорных нейронах ENS толстой кишки при IBD, демонстрируют важное значение TRPA1 в качестве регулятора при воспалительном ответе и гипералгезии. Установлено, что TRPA1 является потенциальной терапевтической мишенью при заболеваниях ЖКТ, включая IBD. Несмотря на актуальность данного направления и потенциальную возможность использования TRPA1 в лечении воспалительных состояний, на сегодняшний день существующих исследований недостаточно для формирования полного понимания роли TRPA1 в патофизиологии IBD. Необходимо дальнейшее изучение молекулярных путей, ассоциированных с TRPA1, и их влияния на патофизиологию IBD.

Также актуальным является комплексное исследование потенциальной роли суперсемейства ионных каналов-рецепторов TRP в нейrogenном воспалении при IBD, поскольку и другие рецепторы (помимо TRPA1 и TRPV1) могут участвовать в патологических воспалительных процессах в ЖКТ.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии потенциального или явного конфликта интересов.

Conflict of Interest

The authors declare that there is no conflict of interest, either existing or potential.

Вклад авторов

а. Дворникова Кристина Алексеевна — разработка концепции обзора, подбор литературы, написание рукописи, подготовка рисунка;

б. Быстрова Елена Юрьевна — редактирование рукописи, подготовка рукописи к публикации;

с. Платонова Ольга Николаевна — редактирование рукописи, подготовка рукописи к публикации.

Author Contributions

а. Kristina A. Dvornikova developed the review concept, screened the literature, drafted the manuscript, prepared the figure;

б. Elena Yu. Bystrova edited the manuscript, prepared the manuscript for publication;

с. Olga N. Platonova edited the manuscript, prepared the manuscript for publication.

Список сокращений

ЖКТ — желудочно-кишечный тракт; CD — болезнь Крона; CGRP — кальцитонин ген-родственный пептид; DRG — ганглии задних корешков; ENS — энтеральная нервная система; IBD — воспалительные заболевания кишечника; IFN- β — интерферон бета; IFN- γ — интерферон гамма; IL-1 — интерлейкин-1; IL-2 — интерлейкин-2; IL-6 — интерлейкин-6; IL-8 — интерлейкин-8; IL-10 — интерлейкин-10; IL-12 — интерлейкин-12; IL-17A — интерлейкин-17A; IL-18 — интерлейкин-18; IL-23 — интерлейкин-23; PRRs — паттерн-распознающие рецепторы; SP — вещество P; Th1 — Т-хелперы 1; Th2 — Т-хелперы 2; Th17 — Т-хелперы 17; TLRs — Toll-подобные рецепторы; TNF- α — фактор некроза опухоли- α ; TRP-каналы — каналы временного рецепторного потенциала; UC — язвенный колит.

List of Abbreviations

CD—Crohn's disease; CGRP—Calcitonin Gene-Related Peptide; DRG—dorsal root ganglia; ENS—enteric nervous system; IBD—inflammatory bowel disease; IFN- β —interferon beta; IFN- γ —interferon gamma; IL-1—interleukin-1; IL-2—interleukin-2; IL-6—interleukin-6; IL-8—interleukin-8; IL-10—interleukin-10; IL-12—interleukin-12; IL-17A—interleukin-17A; IL-18—interleukin-18; IL-23—interleukin-23; PRRs—pattern recognition receptors; SP—substance P; Th1—T helper 1; Th2—T helper 2; Th17—T helper 17; TLRs—Toll-like receptors; TNF- α —tumor necrosis factor alpha; TRP channels—transient receptor potential channels; UC—ulcerative colitis.

References

- Agrawal, M., Allin, K. H., Petralia, F. et al. (2022) Multiomics to elucidate inflammatory bowel disease risk factors and pathways. *Nature Reviews. Gastroenterology & Hepatology*, vol. 19, no. 6, pp. 399–409. <https://doi.org/10.1038/s41575-022-00593-y> (In English)
- Alaimo, A., Rubert, J. (2019) The pivotal role of TRP channels in homeostasis and diseases throughout the gastrointestinal tract. *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 20, no. 21, article 5277. <https://doi.org/10.3390/ijms20215277> (In English)
- Angelini, C., Varano, B., Puddu, P. et al. (2017) Direct and intestinal epithelial cell-mediated effects of TLR8 triggering on human dendritic cells, CD14⁺CD16⁺ monocytes and $\gamma\delta$ T lymphocytes. *Frontiers in Immunology*, vol. 8, article 1813. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01813> (In English)
- Atreya, R., Bloom, S., Scaldaferrri, F. et al. (2016) Clinical effects of a topically applied Toll-like receptor 9 agonist in active moderate-to-severe ulcerative colitis. *Journal of Crohn's and Colitis*, vol. 10, no. 11, pp. 1294–1302. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjw103> (In English)
- Bamps, D., Vriens, J., de Hoon, J. et al. (2020) TRP channel cooperation for nociception: Therapeutic opportunities. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, vol. 61, pp. 655–677. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-010919-023238> (In English)
- Bertin, S., Aoki-Nonaka, Y., Lee, J. et al. (2017) The TRPA1 ion channel is expressed in CD4⁺ T cells and restrains T-cell-mediated colitis through inhibition of TRPV1. *Gut*, vol. 66, no. 9, pp. 1584–1596. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-310710> (In English)
- BioRender (2022). [Online]. Available at: <https://biorender.com/> (accessed 17.03.2022). (In English)
- Camilleri, M. (2019) Leaky gut: Mechanisms, measurement and clinical implications in humans. *Gut*, vol. 68, no. 8, pp. 1516–1526. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-318427> (In English)

- Catalan-Serra, I., Sandvik, A. K., Bruland, T. et al. (2017) Gammadelta T Cells in Crohn's disease: A new player in the disease pathogenesis? *Journal of Crohn's and Colitis*, vol. 11, no. 9, pp. 1135–1145. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjx039> (In English)
- Cattaruzza, F., Johnson, C., Leggit, A. et al. (2013) Transient receptor potential ankyrin 1 mediates chronic pancreatitis pain in mice. *American Journal of Physiology. Gastrointestinal and Liver Physiology*, vol. 304, no. 11, pp. G1002–G1012. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00005.2013> (In English)
- Chassaing, B., Ley, R. E., Gewirtz, A. T. (2014) Intestinal epithelial cell toll-like receptor 5 regulates the intestinal microbiota to prevent low-grade inflammation and metabolic syndrome in mice. *Gastroenterology*, vol. 147, no. 6, pp. 1363–1377. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.08.033> (In English)
- Chubanov, V., Mittermeier, L., Gudermann, T. (2018) Role of kinase-coupled TRP channels in mineral homeostasis. *Pharmacology & Therapeutics*, vol. 184, pp. 159–176. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2017.11.003> (In English)
- Csekő, K., Beckers, B., Keszthelyi, D., Helyes, Z. (2019) Role of TRPV1 and TRPA1 ion channels in inflammatory bowel diseases: Potential therapeutic targets? *Pharmaceuticals*, vol. 12, no. 2, article 48. <https://doi.org/10.3390/ph12020048> (In English)
- D'Aldebert, E., Cenac, N., Rousset, P. et al. (2011) Transient receptor potential vanilloid 4 activated inflammatory signals by intestinal epithelial cells and colitis in mice. *Gastroenterology*, vol. 140, no. 1, pp. 275–285. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.09.045> (In English)
- De Souza, H. S., Fiocchi, C. (2016) Immunopathogenesis of IBD: Current state of the art. *Nature Reviews. Gastroenterology & Hepatology*, vol. 13, no. 1, pp. 13–27. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2015.186> (In English)
- Engel, M. A., Khalil, M., Mueller-Tribbenese, S. M. et al. (2012) The proximodistal aggravation of colitis depends on substance P released from TRPV1-expressing sensory neurons. *Journal of Gastroenterology*, vol. 47, no. 3, pp. 256–265. <https://doi.org/10.1007/s00535-011-0495-6> (In English)
- Fichna, J., Mokrowiecka, A., Cygankiewicz, A. I., et al. (2012) Transient receptor potential vanilloid 4 blockade protects against experimental colitis in mice: A new strategy for inflammatory bowel diseases treatment? *Neurogastroenterology and Motility*, vol. 24, no. 11, pp. e557–e560. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2012.01999.x> (In English)
- Flynn, S., Eisenstein, S. (2019) Inflammatory bowel disease presentation and diagnosis. *The Surgical Clinics of North America*, vol. 99, no. 6, pp. 1051–1062. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2019.08.001> (In English)
- Guan, Q. (2019) A comprehensive review and update on the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Journal of Immunology Research*, vol. 2019, article 7247238. <https://doi.org/10.1155/2019/7247238> (In English)
- Hiraishi, K., Kurahara, L.-H., Sumiyoshi, M. et al. (2018) Daikenchuto (Da-Jian-Zhong-Tang) ameliorates intestinal fibrosis by activating myofibroblast transient receptor potential ankyrin 1 channel. *World Journal of Gastroenterology*, vol. 24, no. 35, pp. 4036–4053. <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i35.4036> (In English)
- Hollander, D. (2013) Intestinal permeability barrier in Crohn's disease: The difficulty in shifting the paradigm. *Digestive Diseases and Sciences*, vol. 58, no. 7, pp. 1827–1829. <https://doi.org/10.1007/s10620-013-2721-y> (In English)
- Hosoya, T., Matsumoto, K., Tashima, K. et al. (2014) TRPM8 has a key role in experimental colitis-induced visceral hyperalgesia in mice. *Neurogastroenterology and Motility*, vol. 26, no. 8, pp. 1112–1121. <https://doi.org/10.1111/nmo.12368> (In English)
- Issa, C. M., Hambly, B. D., Wang, Y. et al. (2014) TRPV2 in the development of experimental colitis. *Scandinavian Journal of Immunology*, vol. 80, no. 5, pp. 307–312. <https://doi.org/10.1111/sji.12206> (In English)
- Kamdar, K., Khakpour, S., Chen, J. et al. (2016) Genetic and metabolic signals during acute enteric bacterial infection alter the microbiota and drive progression to chronic inflammatory disease. *Cell Host & Microbe*, vol. 19, no. 1, pp. 21–31. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2015.12.006> (In English)
- Koivisto, A., Jalava, N., Bratty, R., Pertovaara, A. (2018) TRPA1 antagonists for pain relief. *Pharmaceuticals*, vol. 11, no. 4, article 117. <https://doi.org/10.3390/ph11040117> (In English)
- Korolkova, O. Y., Myers, J. N., Pellom, S. T. et al. (2015) Characterization of serum cytokine profile in predominantly colonic inflammatory bowel disease to delineate ulcerative and Crohn's colitides. *Clinical Medicine Insights: Gastroenterology*, vol. 8, pp. 29–44. <https://doi.org/10.4137/CGast.S20612> (In English)
- Kun, J., Szitter, I., Kemény, A. et al. (2014) Upregulation of the transient receptor potential ankyrin 1 ion channel in the inflamed human and mouse colon and its protective roles. *PloS ONE*, vol. 9, no. 9, article e108164. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0108164> (In English)
- Kurahara, L. H., Hiraishi, K., Hu, Y. et al. (2017) Activation of myofibroblast TRPA1 by steroids and pifenidone ameliorates fibrosis in experimental Crohn's disease. *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology*, vol. 5, no. 3, pp. 299–318. <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2017.12.005> (In English)
- Landini, L., Souza Monteiro de Araujo, D., Titiz, M. et al. (2022) TRPA1 role in inflammatory disorders: What is known so far? *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 23, no. 9, article 4529. <https://doi.org/10.3390/ijms23094529> (In English)
- Lu, Y., Li, X., Liu, S. et al. (2018) Toll-like receptors and inflammatory bowel disease. *Frontiers in Immunology*, vol. 9, article 72. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00072> (In English)

- Matsumoto, K., Yamaba, R., Inoue, K. et al. (2018) Transient receptor potential vanilloid 4 channel regulates vascular endothelial permeability during colonic inflammation in dextran sulphate sodium-induced murine colitis. *British Journal of Pharmacology*, vol. 175, no. 1, pp. 84–99. <https://doi.org/10.1111/bph.14072> (In English)
- Meents, J. E., Ciotu, C. I., Fischer, M. (2019) TRPA1: A molecular view. *Journal of Neurophysiology*, vol. 121, no. 2, pp. 427–443. <https://doi.org/10.1152/jn.00524.2018> (In English)
- Mirsepasi-Lauridsen, H. C., Vrankx, K., Engberg, J. et al. (2018) Disease-specific enteric microbiome dysbiosis in inflammatory bowel disease. *Frontiers in Medicine*, vol. 5, article 304. <https://doi.org/10.3389/fmed.2018.00304> (In English)
- Moossavi, S., Rezaei, N. (2013) Toll-like receptor signalling and their therapeutic targeting in colorectal cancer. *International Immunopharmacology*, vol. 16, no. 2, pp. 199–209. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2013.03.017> (In English)
- Moparathi, L., Zygmunt, P. M. (2020) Human TRPA1 is an inherently mechanosensitive bilayer-gated ion channel. *Cell Calcium*, vol. 91, article 102255. <https://doi.org/10.1016/j.ceca.2020.102255> (In English)
- Morgan, M. E., Koelink, P. J., Zheng, B. et al. (2014) Toll-like receptor 6 stimulation promotes T-helper 1 and 17 responses in gastrointestinal-associated lymphoid tissue and modulates murine experimental colitis. *Mucosal Immunology*, vol. 7, no. 5, pp. 1266–1277. <https://doi.org/10.1038/mi.2014.16> (In English)
- Nummenmaa, E., Hämäläinen, M., Pemmari, A. et al. (2020) Transient receptor potential ankyrin 1 (TRPA1) is involved in upregulating interleukin-6 expression in osteoarthritic chondrocyte models. *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 22, no. 1, article 87. <https://doi.org/10.3390/ijms22010087> (In English)
- Pazmandi, J., Kalinichenko, A., Ardy, R. C. et al. (2019) Early-onset inflammatory bowel disease as a model disease to identify key regulators of immune homeostasis mechanisms. *Immunological Reviews*, vol. 287, no. 1, pp. 162–185. <https://doi.org/10.1111/imr.12726> (In English)
- Piovani, D., Danese, S., Peyrin-Biroulet, L. et al. (2019) Environmental risk factors for inflammatory bowel diseases: An umbrella review of meta-analyses. *Gastroenterology*, vol. 157, no. 3, pp. 647–659. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.04.016> (In English)
- Quraishi, M. N., Shaheen, W., Oo, Y. H., Iqbal, T. H. (2020) Immunological mechanisms underpinning faecal microbiota transplantation for the treatment of inflammatory bowel disease. *Clinical and Experimental Immunology*, vol. 199, no. 1, pp. 24–38. <https://doi.org/10.1111/cei.13397> (In English)
- Regner, E. H., Ohri, N., Stahly, A. et al. (2018) Functional intraepithelial lymphocyte changes in inflammatory bowel disease and spondyloarthritis have disease specific correlations with intestinal microbiota. *Arthritis Research & Therapy*, vol. 20, no. 1, article 149. <https://doi.org/10.1186/s13075-018-1639-3> (In English)
- Roda, G., Chien Ng, S., Kotze, P. G. et al. (2020) Crohn's disease. *Nature Reviews. Disease Primers*, vol. 6, no. 1, article 22. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-0156-2> (In English)
- Ruparel, N. B., Patwardhan, A. M., Akopian, A. N. et al. (2011) Desensitization of transient receptor potential ankyrin 1 (TRPA1) by the TRP vanilloid 1-selective cannabinoid arachidonoyl-2 chloroethanolamine. *Molecular Pharmacology*, vol. 80, no. 1, pp. 117–123. <https://doi.org/10.1124/mol.110.068940> (In English)
- Sahoo, N., Gu, M., Zhang, X. et al. (2017) Gastric acid secretion from parietal cells is mediated by a Ca²⁺ efflux channel in the tubulovesicle. *Developmental Cell*, vol. 41, no. 3, pp. 262–273. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2017.04.003> (In English)
- Santoni, G., Farfariello, V., Liberati, S. et al. (2013) The role of transient receptor potential vanilloid type-2 ion channels in innate and adaptive immune responses. *Frontiers in Immunology*, vol. 4, article 34. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2013.00034> (In English)
- Souza Monteiro de Araujo, D., Nassini, R., Geppetti, P. et al. (2020) TRPA1 as a therapeutic target for nociceptive pain. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, vol. 24, no. 10, pp. 997–1008. <https://doi.org/10.1080/14728222.2020.1815191> (In English)
- Sultan, S., El-Mowafy, M., Elgaml, A. et al. (2021) Metabolic influences of gut microbiota dysbiosis on inflammatory bowel disease. *Frontiers in Physiology*, vol. 12, article 715506. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.715506> (In English)
- Suo, Y., Wang, Z., Zubcevic, L. et al. (2020) Structural insights into electrophile irritant sensing by the human TRPA1 channel. *Neuron*, vol. 105, no. 5, pp. 882–894. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.11.023> (In English)
- Talavera, K., Startek, J. B., Alvarez-Collazo, J. et al. (2020) Mammalian transient receptor potential TRPA1 channels: From structure to disease. *Physiological Reviews*, vol. 100, no. 2, pp. 725–803. <https://doi.org/10.1152/physrev.00005.2019> (In English)
- Thachil, E., Hugot, J.-P., Arbeille, B. et al. (2012) Abnormal activation of autophagy-induced crinophagy in Paneth cells from patients with Crohn's disease. *Gastroenterology*, vol. 142, no. 5, pp. 1097–1099. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.01.031> (In English)
- Uhlig, H. H., Powrie, F. (2018) Translating immunology into therapeutic concepts for inflammatory bowel disease. *Annual Review of Immunology*, vol. 36, pp. 755–781. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-042617-053055> (In English)
- Vijay, K. (2018) Toll-like receptors in immunity and inflammatory diseases: Past, present, and future. *International Immunopharmacology*, vol. 59, pp. 391–412. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2018.03.002> (In English)

- Wang, Q., Xu, K.-Q., Qin, X.-R. et al. (2016) Association between physical activity and inflammatory bowel disease risk: A meta-analysis. *Digestive and Liver Disease*, vol. 48, no. 12, pp. 1425–1431. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2016.08.129> (In English)
- Yamamoto-Furusho, J. K., Parra-Holguín, N. N. (2021) Emerging therapeutic options in inflammatory bowel disease. *World Journal of Gastroenterology*, vol. 27, no. 48, pp. 8242–8261. <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i48.8242> (In English)
- Yang, J.-Y., Kim, M.-S., Kim, E. et al. (2016) Enteric viruses ameliorate gut inflammation via Toll-like receptor 3 and Toll-like receptor 7-mediated Interferon- β production. *Immunity*, vol. 44, no. 4, pp. 889–900. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2016.03.009> (In English)
- Yue, L., Xu, H. (2021) TRP channels in health and disease at a glance. *Journal of Cell Science*, vol. 134, no. 13, article jcs258372. <https://doi.org/10.1242/jcs.258372> (In English)
- Zevallos, V. F., Raker, V., Tenzer, S. et al. (2017) Nutritional wheat amylase-trypsin inhibitors promote intestinal inflammation via activation of myeloid cells. *Gastroenterology*, vol. 152, no. 5, pp. 1100–1113. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.12.006> (In English)
- Zhu, L., Shi, T., Zhong, C. et al. (2017) IL-10 and IL-10 receptor mutations in very early onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology Research*, vol. 10, no. 2, pp. 65–69. <https://doi.org/10.14740/gr740w> (In English)
- Zielińska, M., Jarmuż, A., Wasilewski, A. et al. (2015) Role of transient receptor potential channels in intestinal inflammation and visceral pain: novel targets in inflammatory bowel diseases. *Inflammatory Bowel Diseases*, vol. 21, no. 2, pp. 419–427. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000234> (In English)