

© Коллектив авторов, 2022

DOI: 10.31088/SEM2022.11.3.5-14

УДК: 616.34-007.64

## Морфологические и генетические предикторы осложненного течения дивертикулеза толстой кишки

*А.К. Конюкова<sup>1,3</sup>, С.Г. Шаповальянц<sup>2,3</sup>, А.И. Михалев<sup>2,3</sup>, К.В. Болихов<sup>2</sup>,  
А.В. Шулаев<sup>3</sup>, Н.А. Гутьрчик<sup>1,4</sup>, Л.М. Михалева<sup>1,3,5</sup>*

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцына ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», Москва, Россия

<sup>2</sup> ФГАУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

<sup>3</sup> ГБУЗ Городская клиническая больница № 31 Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

<sup>4</sup> ФГАУ ВО Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

<sup>5</sup> ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Москва, Россия

**Резюме.** Представленный обзор литературы посвящен дивертикулярной болезни толстой кишки, которая в настоящий момент является актуальной проблемой для здравоохранения многих стран ввиду своей распространенности и многообразия вариантов клинической картины заболевания. Дивертикулез толстой кишки имеет разные варианты течения: неосложненное и осложненное, а также разную степень тяжести состояния пациентов с данной патологией. К осложнениям относятся воспаление дивертикула (дивертикулит), абсцедирование, макро- и микроперфорация, кровотечение. Сегодня многие ученые рассматривают вопрос патогенеза и вариантов течения осложненного дивертикулеза толстой кишки с разных сторон, уделяя особое внимание местному иммунитету и микробиоте толстой кишки, патоморфологическим изменениям в стенке пораженной толстой кишки, а также генетическим полиморфизмам в геноме пациентов с осложненным течением дивертикулеза толстой кишки. В данной обзорной статье обозначены факторы риска заболевания, современное видение механизмов патогенеза, а также патоморфологические и генетические маркеры-предикторы осложненного течения дивертикулеза.

**Ключевые слова:** дивертикулез, дивертикулярная болезнь, осложнения заболевания, морфологические и генетические предикторы

**Для корреспонденции:** Александра Константиновна Конюкова. E-mail: have.to.study@yandex.ru

**Для цитирования:** Конюкова А.К., Шаповальянц С.Г., Михалев А.И., Болихов К.В., Шулаев А.В., Гутьрчик Н.А., Михалева Л.М. Осложненное течение дивертикулеза толстой кишки, морфологические и генетические предикторы. *Клин. эксп. морфология.* 2022;11(3):5–14. DOI: 10.31088/SEM2022.11.3.5-14.

**Финансирование.** Исследование выполнено в рамках государственного задания Московского областного научно-исследовательского клинического института имени М.Ф. Владимирского (НИР № 70) и государственного задания Научно-исследовательского института морфологии человека имени академика А.П. Авцына ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского» (№ 122032100086-3).

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 15.03.2022. Получена после рецензирования 06.04.2022. Принята в печать 25.04.2022.

## Morphological and genetic predictors of the complicated course of colon diverticulosis

*A.K. Konyukova<sup>1</sup>, S.G. Shapovaliants<sup>2,3</sup>, A.I. Mikhalev<sup>2,3</sup>, K.V. Bolikhov<sup>2</sup>,  
A.V. Shulaev<sup>3</sup>, N.A. Gutyrchik<sup>1,4</sup>, L.M. Mikhaleva<sup>1,3,5</sup>*

<sup>1</sup> Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI “Petrovsky National Research Centre of Surgery”, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

<sup>3</sup> City Clinical Hospital No. 31 of the Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia

<sup>4</sup> Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

<sup>5</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia

**Abstract.** This literature review discusses diverticulosis, which is currently a crucial issue for modern healthcare worldwide due to its prevalence and variety of clinical courses. Diverticulosis of the colon can be uncomplicated and complicated and vary in its severity in different patients. Complications include

inflammation of the diverticulum (i.e., diverticulitis), abscess formation, macro- and microperforation, and bleeding. Today, many researchers argue over pathogenesis and clinical course of complicated diverticulosis of the colon, a particular focus being on local immunity and colon microbiota, pathomorphological changes in the wall of the affected colon, as well as genetic alterations in patients with complicated diverticulosis. We describe risk factors and give modern overview of pathogenic mechanisms and pathological and predictive genetic markers of complicated diverticulosis.

**Keywords:** diverticulosis, diverticular disease, complications, morphological and genetic predictors

**Corresponding author:** Alexandra K. Konyukova. E-mail: have.to.study@yandex.ru

**For citation:** Konyukova A.K., Shapovaliants S.G., Mikhalev A.I., Bolikhov K.V., Shulaev A.V., Gutyrchik N.A., Mikhaleva L.M. Morphological and genetic predictors of the complicated course of colon diverticulosis. *Clin. exp. morphology.* 2022;11(3):5–14 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2022.11.3.5-14.

**Funding.** The study was carried out within the framework of State Assignment to M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research Clinical Institute (Research project No. 70) and State Assignment to Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI “Petrovsky National Research Centre of Surgery” (No. №122032100086-3).

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Received** 15.03.2022. **Received in revised form** 06.04.2022. **Accepted** 25.04.2022.

## Введение

Дивертикулез толстой кишки характеризуется формированием одиночных или множественных мешковидных выпячиваний стенки кишки на всем ее протяжении или в определенном сегменте. Проявлением дивертикулеза, как известно, являются псевдодивертикулы, то есть выпячивания только слизистого и подслизистого слоев в компрометированных участках стенки кишки, в то время как при истинных дивертикулах образуются выпячивания всех слоев стенки полого органа, включая мышечную [1, 2]. Как правило, поражается толстая кишка ввиду ее анатомических особенностей, а именно отсутствия полноценного наружного продольного мышечного слоя (имеется только полноценный внутренний циркулярный мышечный слой, а наружный слой мышечных волокон представлен в виде трех лент, называемых *teniae coli*). На уровне прямой кишки мышечные волокна формируют уже полноценный наружный мышечный слой, который препятствует образованию дивертикулов. Сосуды толстой кишки, кровоснабжающие слизистую и подслизистую оболочку стенки кишки, берут начало в брыжейке, затем разделяются и проникают сквозь циркулярный мышечный слой стенки кишки. Именно эти условия формируют слабое место в плане сопротивления внутрикишечному давлению в данной области и создают условия для формирования выпячиваний слизистого и подслизистого слоев стенки кишки через циркулярный мышечный слой [2–4]. Дивертикулез толстой кишки является одним из наиболее распространенных заболеваний желудочно-кишечного тракта, что обязывает здравоохранение разных стран выделять достаточно крупные финансовые средства на лечение данной нозологии [5–9]. В настоящее время показатель заболеваемости дивертикулезом толстой кишки с каждым годом увеличивается и напрямую коррелирует с возрастом пациентов. По данным литературы, в европейских странах дивертикулез выявляется у 5,3% пациентов в возрасте 30–39 лет, у 8,7% в возрасте 40–49 лет, у 19,4% в возрасте 50–59 лет, а максимальная

заболеваемость отмечается у пациентов старше 70 лет и варьирует в разных странах от 40,2 до 57,9% [10–12]. Кроме того, отмечено, что у представителей западных стран дивертикулезом, как правило, поражается левая часть толстой кишки, в то время как для жителей стран Азии и Африки более характерно вовлечение в патологический процесс правой половины толстой кишки, но с низким уровнем распространенности данной патологии [10, 13, 14]. До настоящего времени остается не до конца изученным механизм образования дивертикулов толстой кишки; вероятнее всего, это результат сложных взаимодействий между генетическими факторами, возрастом, рационом, изменениями в структуре толстой кишки и ее моторики [15]. Недавние исследования показали, что эндогенные половые гормоны могут быть связаны с повышенным риском развития дивертикулеза. Результаты скрининговой колоноскопии пациентов продемонстрировали, что данная нозология менее распространена у женщин в пременопаузе по сравнению с мужчинами этого же возраста [16]. Данное наблюдение предполагает, что стероидные гормоны яичников у женщин в пременопаузе могут снизить риск развития дивертикулеза, потенциально за счет благоприятного эффекта воздействия на коллаген и/или эластин [17]. В том же исследовании показано, что ожирение увеличивает риск формирования дивертикулеза у женщин в пременопаузальном периоде по сравнению с мужчинами, так как оно приводит к уменьшению циркулирующих эстрогенов и увеличению свободного тестостерона в сыворотке крови [16].

## *Патоморфологические особенности дивертикулеза толстой кишки*

При сравнении патоморфологических исследований тканевых фрагментов стенки толстой кишки с дивертикулезом и без патологических процессов выявлен ряд изменений. Одна из наиболее распространенных патоморфологических характеристик дивертикулеза – утолщение обоих слоев мышечной оболочки. Утолщен-

ный мышечный слой характеризуется пониженной способностью к сокращению из-за сниженного количества тяжелых цепей миозина – одного из основных белков, отвечающих за сократительную функцию мышечного волокна, а также полями разрастания соединительной ткани, приводящими к ухудшению сократительной функции всего мышечного слоя и, как следствие, нарушению моторики толстой кишки [18].

В литературе имеются сведения о том, что в стенке кишки, пораженной дивертикулами, стабильный коллаген I типа заменяется менее эластичным коллагеном III типа, а также меняются спектр и соотношение ферментов, участвующих в метаболизме и ремоделировании соединительной ткани. Кроме этого, было показано увеличение содержания эластических волокон, в частности в продольном мышечном слое [18, 19]. Описанные изменения патоморфологической характеристики стенки толстой кишки объясняют снижение гибкости и упругости ее стенки, а эти слабые места кишки становятся еще более уязвимыми в отношении образования дивертикулов.

Детальное изучение нервной системы толстой кишки показало, что при дивертикулёзе уменьшается число нервных ганглиев в ее стенке в отличие от группы сравнения [20]. В ганглиях исследованных образцов выявлено сниженное количество нейронов по отношению к глиальным клеткам, а также уменьшение количества кишечных пейсмекеров – клеток-водителей ритма спонтанной моторики желудочно-кишечного тракта (клетки Кахаля) [20, 21]. Причиной этого, возможно, является сниженное количество нейротрофических факторов (например, нейротрофического фактора глиальной клеточной линии – *glial cell line-derived neurotrophic factor*, GDNF) у больных по сравнению с контрольной группой. GDNF участвует в дифференцировке нервной ткани и формировании кишечной нервной системы, поэтому его дефицит может привести к нарушению иннервации и моторики кишки [22–24].

Экспериментальные исследования выявили патологическую спонтанную сократимость, снижение способности к расслаблению и усиленный ответ на стимулирующие импульсы у образцов с дивертикулами толстой кишки [19, 25].

### *Дивертикулярная болезнь*

Дивертикулярная болезнь – это наличие дивертикулов по всему желудочно-кишечному тракту, преимущественно вдоль толстой кишки, а также клинические проявления и осложнения. Наиболее часто распространенными кишечными симптомами дивертикулярной болезни являются боль, кровотечение и/или кишечная непроходимость. Осложненное течение заболевания часто характеризуется тяжелым состоянием пациентов и включает формирование перфорации, абсцесса, стриктуры, кишечной непроходимости и/или образование свищевого хода [26]. Осложненное течение дивертикулита возникает, по разным данным, в 12–25% слу-

чаев. Наиболее частое осложнение – абсцесс (примерно у 70% пациентов) с развитием перитонита [15, 27]. У меньшего числа пациентов (4–10%) развивается хронический или рецидивирующий дивертикулит [28, 29].

### *Факторы риска заболевания*

В проспективных когортных исследованиях показано, что ожирение, так называемая западная диета (в том числе с низким содержанием пищевых волокон и высоким потреблением красного мяса), недостаточная физическая активность и курение повышают риск развития дивертикулита [30–34]. Неконтролируемый прием нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) повышает риск осложненного течения дивертикулёза [35], а длительная иммуносупрессия является фактором риска дивертикулита и его прогрессирования [36].

*Возраст.* Одним из первых факторов риска был установлен возраст пациентов: отмечено, что осложненное течение дивертикулёза чаще встречается у пожилых пациентов [27, 37].

*Ожирение.* На проблему ожирения и его влияния как фактора осложненного течения дивертикулита обращают внимание уже долгое время во многих исследованиях. Жировая ткань, как известно, способна секретировать цитокины, которые, в свою очередь, в избыточном количестве способствуют воспалению дивертикулов, а также нарушению микробиоты толстой кишки [38, 39].

*Курение.* Курение как фактор риска имеет множество механизмов воздействия на организм, которые как в частности, так и в совокупности значительно увеличивают риск развития дивертикулита [40, 41]. При курении развивается дисбаланс антиоксидантов и прооксидантов в тканях, в том числе увеличивается количество свободных радикалов, и нарушаются защитные механизмы от оксидативного стресса. Курение снижает регенеративные способности слизистой оболочки толстой кишки, что приводит к защитной и барьерной дисфункции эпителиальной выстилки [41, 42]. В дополнение к этому у курящих повышается секреция вазоинтестинального пептида, который усиливает перистальтику толстой кишки и способствует повышению внутрикишечного давления, что может привести к повреждению ее слизистой оболочки. Никотин ухудшает кровоснабжение всех слоев стенки толстой кишки. С другой стороны, ишемизация кишечной стенки дополнительно способствует серотонинопосредованной эндотелиальной вазоконстрикции, которую также провоцирует курение [41].

Проведенные крупные когортные исследования показали, что у курящих значительно больше шансов на тяжелое течение осложненного дивертикулёза по сравнению с никогда не курившими того же возраста [42].

*Прием нестероидных противовоспалительных средств.* НПВС являются ингибиторами циклооксигеназы, которые участвуют в образовании лейкотриенов, простагландинов и тромбоксанов. Нарушение синтеза

простагландинов приводит к сбою барьерной функции слизистой оболочки кишки и способствует распространению бактерий и их токсинов. Неконтролируемый прием НПВС связан как с осложненным, так и с неосложненным дивертикулитом [35, 43].

**Физическая активность.** Польза физической активности при дивертикулите и дивертикулярном кровотечении продемонстрирована в экспериментах, где пациенты выполняли ежедневные 30-минутные упражнения. Одно исследование показало, что мужчины с самым высоким показателем физической активности характеризовались сниженным риском развития осложнений на 25–46% по сравнению с мужчинами с самым низким показателем [39].

**Изменения микробиоты толстой кишки.** Микробиота толстой кишки существует в симбиозе с человеком, влияя на функциональное состояние ее эпителия и поддерживая защитную и барьерную функцию слизистой оболочки. Кроме того, бактерии ферментируют неперевариваемые пищевые волокна в короткоцепочечные жирные кислоты, которые обладают противовоспалительными свойствами, увеличивают выработку слизи и антимикробных пептидов, поддерживают оптимальный уровень клеточной пролиферации в слизистом слое толстой кишки. Таким образом, можно предположить, что нарушение баланса микробиоты кишки может привести к различным заболеваниям желудочно-кишечного тракта, включая осложненное течение дивертикулеза [38, 44, 45]. Изучение состава фекальной микробиоты толстой кишки у пациентов с осложненным течением дивертикулеза по сравнению с контрольной группой выявило, что в первой группе значительно увеличилось количество *Akkermansia muciniphila* и представителей типа *Proteobacteria*, а также рода *Bifidobacterium* и семейства *Enterobacteriaceae*. Бактерии рода *Akkermansia* являются представителями нормальной микрофлоры кишки, которые в процессе своей жизнедеятельности разлагают муцин, продуцируемый бокаловидными клетками слизистой оболочки толстой кишки. Соответственно, при повышении их активности снижается количество муцина, выступающего в роли барьера слизистой оболочки толстой кишки, что может спровоцировать воспалительные процессы. Кишечная палочка при неконтролируемом росте способна вызывать воспаление слизистой оболочки толстой кишки, а патогенные штаммы – эшерихиозы [34, 46–52]. С другой стороны, было выявлено, что повышенный риск осложненного течения дивертикулеза связан со значительным снижением количества представителей *Clostridium*, *Lactobacilli* и *Bacteroides*, так как данные бактерии и их жизнедеятельность, как правило, оказывают противовоспалительное влияние на слизистую оболочку толстой кишки [53]. В дополнение к сказанному выше прогноз течения дивертикулярной болезни может отличаться у пациентов с цитомегаловирусной инфекцией и без нее [54]. Можно сделать вывод, что состав и сбалансированность микробиоты

толстой кишки пациента играют важную роль в определении течения дивертикулеза и, соответственно, могут рассматриваться как критерий для более пристального контроля пациентов в плане осложненного течения данного заболевания [53, 55].

### **Патогенез развития осложнений дивертикулярной болезни толстой кишки**

Дивертикулез кишки, а именно его осложненное течение, является полиэтиологичным заболеванием с такими осложнениями как дивертикулит, передивертикулярный абсцесс и кровотечение, что необходимо принимать во внимание при изучении его патогенеза. В последние годы выделяют два не исключающих друг друга механизма развития дивертикулита с последующими его осложнениями: травматический и ишемический [56]. Первый механизм подразумевает повреждение слизистой оболочки дивертикула уплотненными каловыми массами при повышенном внутрикишечном давлении. Такой механизм имеет место при крупных размерах дивертикула у пациентов более старшего возраста. Однако у молодых пациентов, как правило, дивертикулы небольшие, что препятствует проникновению уплотненного содержимого кишечника в их полость. В этом случае задействован ишемический механизм. Он реализуется за счет сдавления сосудов в области шейки дивертикула, приводя к очаговой ишемии стенки самого дивертикула. Сдавление сосудов чаще происходит из-за патологической перистальтики – длительных или часто повторяющихся сокращений мышечного слоя толстой кишки. Оба механизма могут встречаться как по отдельности, так и в комбинации в каждом конкретном случае дивертикулита [56].

Самое пристальное внимание обращает на себя нарушение перистальтики толстой кишки. У пациентов с дивертикулярной болезнью она, скорее всего, нарушена по многим причинам [57]. У мышечных волокон при этой патологии заметно снижается способность к расслаблению после сокращения, а также увеличена сократительная активность [35, 58]. Ряд нарушений обнаружен в энтеральной нервной системе. Выявлено, что количество клеток Кахала заметно снижается у пациентов с данной нозологией [59]. Описано, что количество мРНК и экспрессия рецепторов к гидрокситриптамины 4 (5HT-4R) как составляющие серотонинергической системы изменялись у данных пациентов. Экспрессия мРНК 5HT-4R снижалась в мышечных слоях толстой кишки [60]. В дополнение к этому были выявлены структурные изменения в ганглиях энтеральной нервной системы, которые характеризовались олигонейрональным гипоганглионозом в подслизистом и мышечном слоях толстой кишки, именно они могут быть причиной аномалий перистальтики у обследованных пациентов [61–66]. Считается, что важную роль в развитии дивертикулита играет нарушение микробиоты толстой кишки. Различные факторы влияют на развитие дисбиоза: нарушение соотношения бактерий

разных таксономических групп может привести к их патогенному действию на слизистую оболочку кишки. Такие изменения в последующем способны создать условия развития для микро- и макроперфорации и осложнений в виде абсцедирования и перитонита [67].

### Патоморфологические особенности стенки кишки при осложненном течении дивертикулеза

При патоморфологическом исследовании тканевых образцов толстой кишки пациентов с осложненным течением дивертикулеза отмечены устойчивые изменения в ее стенке, которые можно зафиксировать на светооптическом уровне при рутинном исследовании гистологических срезов, окрашенных гематоксилином и эозином, и при проведении иммуногистохимической реакции. В стенке дивертикулов у пациентов с осложненным течением (дивертикулит, абсцедирование, кровотечение) была выявлена умеренная или обильная лимфоплазмацитарная инфильтрация. Такое явление указывает на то, что воспаление в дивертикулах носит хронический характер даже в случаях острой клинической симптоматики [46, 68, 69]. О хроническом течении воспаления в осложненных случаях дивертикулеза говорят повышенный уровень матриксных металлопротеаз (MMP) и гистамина, а также снижение количества ингибиторов металлопротеаз (tissue inhibitors of metalloproteinases, TIMP), которые были выявлены при проведении иммуногистохимической реакции в тканевых образцах толстой кишки. Особое внимание обращают на себя MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-13 и TIMP-1, TIMP-2 [70–72]. Повышенный уровень матриксных металлопротеаз и сниженный уровень их ингибиторов приводит к активной перестройке архитектуры соединительной ткани в стенке пораженной кишки [73]. В дополнение к этому у пациентов с осложненным течением дивертикулярной болезни выявлены снижение количества эффекторных нейронов по сравнению с глиальными клетками в энтеральных ганглиях, а также дисбаланс нейротрофических факторов и нейромедиаторов, таких как серотонин и ацетилхолин [74].

### Генетические предикторы осложненного течения дивертикулеза толстой кишки

Множественные исследования с использованием полногеномного секвенирования для определения генов-предикторов осложненного течения дивертикулеза с последующей ПЦР в реальном времени выявили группу генов, мутации которых достоверно могут привести к осложненному течению дивертикулярной болезни.

- *LAMB4* – ген, кодирующий адгезивный гликопротеин ламинин β4. Ламинины – важные компоненты внеклеточного матрикса, участвующие в формировании, развитии и функционировании кишечной нервной системы [60].
- *ARHGAP15* кодирует белок 15, активирующий ГТФ-азу. Данный белок активно экспрессируется

к иммунокомпетентным клеткам и входит в состав Ras-специфичного активирующего ГТФ-азу комплекса. Этот фермент важен для клеточной пролиферации, апоптоза, прикрепления и передвижения клеток, влияет на актиновый цитоскелет и морфогенез иммунокомпетентных клеток, играет роль в функционировании фагоцитов и нейтрофилов [75].

- *COLQ* – ген, кодирующий субъединицу коллагеноподобной молекулы, связанной с ацетилхолинэстеразой в базальной пластинке нервно-мышечного соединения. В то же время мутации в этом гене вызывают врожденные миастенические синдромы [76, 77].
- *PHGR1* – экспрессируется в большей степени в зрелых эпителиальных клетках в слизистой оболочке толстой кишки. Нарушение в гене, кодирующем этот белок, скорее всего, влияет на барьерную функцию эпителия толстой кишки и играет роль в развитии дивертикулита [78].
- *CALCB*. Кодируемый белок через кальций регулирует сократительную функцию гладкомышечных клеток мезентериальных сосудов, а также афферентную кальцийопосредованную иннервацию, нарушение которой приводит к патологии моторики толстой кишки [79].
- *S100A10* – кодирует одноименный кальцийсвязывающий белок A10, специфичен для глиальных клеток и экспрессируется в основном астроцитами. Отмечено, что после поражения нервной системы у пациентов повышается уровень S100A10. Белок также связан с ремоделированием внеклеточного матрикса посредством плазминзависимой активации матриксной металлопротеазы 9 (MMP-9) и инвазии плазминогензависимой ткани макрофагов [80]. S100A10 является частью клеточных структурных каркасов, которые взаимодействуют с белками плазматической мембраны и участвуют в эндо- и экзоцитозе опосредованно через F-актин [81].
- *TNFSF15* – ген, кодирующий один из цитокинов группы факторов некроза опухоли. В единичных исследованиях пациентов с осложненным течением дивертикулярной болезни отмечено, что полиморфизм в гене *TNFSF15* ассоциирован с тяжелым течением осложнений при дивертикулите [82].
- *FAM155A* – ген, мутации в котором достоверно связаны с осложненным течением дивертикулеза, но функция гена и кодируемого им белка до сих пор остаются под вопросом [83].

Оценив спектр генетических предикторов осложненного течения дивертикулеза, можно сделать вывод, что осложнения дивертикулярной болезни носят полиэтиологический характер. В их развитии участвует нарушение в энтеральной нервной системе, которое выражается в патологии передачи и восприятия нервного импульса и, как следствие, патологии перистальтики

толстой кишки. Наряду с этим важную роль, скорее всего, играют нарушения местного иммунитета, барьерной функции эпителия слизистой оболочки, а также поддерживающей функции соединительной ткани в стенке толстой кишки.

### Заключение

Патогенез дивертикулярной болезни до конца не изучен. Понятна и доказана роль множества факторов риска, таких как возраст, ожирение, недостаточная двигательная активность, курение, прием нестероидных противовоспалительных средств и дисбаланс микробиоты толстой кишки. Определены некоторые механизмы патогенеза, но первичная причина возникновения осложнений и последовательности изменений остается неустановленной. Выявлены достоверные генетические маркеры осложненного течения дивертикулеза. Больше всего внимания исследователей на сегодняшний день уделяется генам *LAMB4*, *ARHGAP15*, *COLQ*, *PHGR1*, *CALCB*, *SI00A10*, *TNFSF15* и *FAM155A*. Все перечисленные данные могут в перспективе стать диагностическими критериями или мишенями для выбора современной терапии у пациентов с дивертикулярной болезнью. Это, несомненно, поможет профилактировать и предотвращать тяжелое течение осложнений данного заболевания.

### Литература/References

1. Пузанов Д., Пузанова И., Половинкин В. Дивертикулез и дивертикулярная болезнь. *Врач*. 2017;10:11–14. Доступно по адресу: <https://vrachjournal.ru/sites/default/files/fulltext-pdf/25877305-2017-10-03.pdf> (получено 01.08.2022).
2. Puzanov D, Puzanova I, Polovinkin V. Diverticulosis and diverticular disease. *Vrach = The Doctor*. 2017;10:11–14 (In Russ.). Available from: <https://vrachjournal.ru/sites/default/files/fulltext-pdf/25877305-2017-10-03.pdf> (accessed 01.08.2022).
3. Commane DM, Arasaradnam RP, Mills S, Mathers JC, Bradburn M. Diet, ageing and genetic factors in the pathogenesis of diverticular disease. *World J Gastroenterol*. 2009;15(20):2479–88. DOI: 10.3748/wjg.15.2479.
4. Wedel T, Barrenschee M, Lange C, Cossais F, Böttner M. Morphologic basis for developing diverticular disease, diverticulitis, and diverticular bleeding. *Viszeralmedizin*. 2015;31(2):76–82. DOI: 10.1159/000381431.
5. Лысов Н.А., Осадчук М.М., Балашиов Д.В. Дивертикулярная болезнь толстого кишечника: современное состояние проблемы. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, врач и здоровье*. 2020;4:33–41. DOI: 10.20340/vmi-rvz.2020.4.3.
6. Lysov NA, Osadchuk MM, Balashov DV. Diverticular disease of the large intestine: current state of the problem. *Bulletin of the Medical Institute “REAVIZ”: Rehabilitation, doctor and health*. 2020;4:33–41 (In Russ.). DOI: 10.20340/vmi-rvz.2020.4.3.
7. Peery AF, Crockett SD, Murphy CC, Lund JL, Dellon ES, Williams JL et al. Burden and cost of gastrointestinal, liver, and pancreatic diseases in the United States: Update 2018. *Gastroenterology*. 2019;156(1):254–72.e11. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.08.063.
8. Biondo S, Golda T, Kreisler E, Espin E, Vallribera F, Oteiza F et al. Outpatient versus hospitalization management for uncomplicated diverticulitis: A prospective, multicenter randomized clinical trial (DIVER Trial). *Ann Surg*. 2014;259(1):38–44. DOI: 10.1097/SLA.0b013e3182965a11.
9. Peery AF, Crockett SD, Barritt AS, Dellon ES, Eluri S, Gangarosa LM et al. Burden of gastrointestinal, liver, and pancreatic diseases in the United States. *Gastroenterology*. 2015;149(7):1731–41.e3. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.08.045.
10. Иванов Г.А., Гарипова Ч.А., Стяжкина С.Н. Структура осложнений, характеристика и факторы риска развития дивертикулезной болезни толстой кишки. *Вестник науки и образования*. 2019;1–1(55):94–97. Доступно по адресу: <https://scientificjournal.ru/images/PDF/2019/VNO-55/struktura-oslozhnenij.pdf> (получено 21.07.2022).
11. Ivanov GA, Garipova ChA, Styazhkina SN. Structure of complications, characteristics and risk factors of development of diverticular disease of a colon. *Herald of Science and Education*. 2019;1–1(55):94–97 (In Russ.). Available from: <https://scientificjournal.ru/images/PDF/2019/VNO-55/struktura-oslozhnenij.pdf> (accessed 21.07.2022).
12. Морозов М.В., Макаров Ю.М., Ермолаев И.В., Михалик Д.С., Жуков Г.В. Дивертикулярная болезнь ободочной кишки. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. 2020;19(3):150–156. DOI: 10.37903/vsgma.2020.3.22.
13. Morozov MV, Makarov YuM, Ermolaev IV, Mikhailik DS, Zhukov GV. Diverticular colon disease. *Vestnik Smolenskoj Gosudarstvennoy Medicinskoj Akademii = Vestnik of the Smolensk State Medical Academy*. 2020;19(3):150–156 (In Russ.). DOI: 10.37903/vsgma.2020.3.22.
14. Tursi A. Diverticulosis today: Unfashionable and still under-researched. *Therap Adv Gastroenterol*. 2016;9(2):213–28. DOI: 10.1177/1756283X15621228.
15. Bates DDB, Fernandez MB, Ponchiardi C, von Plato M, Teich JP, Narsule C et al. Surgical management in acute diverticulitis and its association with multi-detector CT, modified Hinchey classification, and clinical parameters. *Abdom Radiol (NY)*. 2018;43(8):2060–5. DOI: 10.1007/s00261-017-1422-y.
16. Everhart JE, Ruhl CE. Burden of digestive diseases in the United States part II: Lower gastrointestinal diseases. *Gastroenterology*. 2009;136(3):741–54. DOI: 10.1053/j.gastro.2009.01.015.
17. Wang FW, Chuang HY, Tu MS, King TM, Wang JH, Hsu CW et al. Prevalence and risk factors of asymptomatic colorectal diverticulosis in Taiwan. *BMC Gastroenterol*. 2015;15:40. DOI: 10.1186/s12876-015-0267-5.
18. Lohsiriwat V, Suthikeeree W. Pattern and distribution of colonic diverticulosis: Analysis of 2877 barium enemas in Thailand. *World J Gastroenterol*. 2013;19(46):8709–13. DOI: 10.3748/wjg.v19.i46.8709.
19. Tursi A, Papa A, Danese S. Review article: The pathophysiology and medical management of diverticulosis and diverticular disease of the colon. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;42(6):664–84. DOI: 10.1111/apt.13322.
20. Peery AF, Keil A, Jicha K, Galanko JA, Sandler RS. Association of obesity with colonic diverticulosis in women. *Clin*

- Gastroenterol Hepatol. 2020;18(1):107–14.e1. DOI: 10.1016/j.cgh.2019.04.058.
17. *Leblanc DR, Schneider M, Angele P, Vollmer G, Docheva D.* The effect of estrogen on tendon and ligament metabolism and function. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2017;172:106–16. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2017.06.008.
  18. *Hellwig I, Böttner M, Barrenschee M, Harde J, Egberts JH, Becker T et al.* Alterations of the enteric smooth musculature in diverticular disease. *J Gastroenterol.* 2014;49(8):1241–52. DOI: 10.1007/s00535-013-0886-y.
  19. *Golder M, Burleigh DE, Ghali L, Feakins RM, Lunniss PJ, Williams NS et al.* Longitudinal muscle shows abnormal relaxation responses to nitric oxide and contains altered levels of NOS1 and elastin in uncomplicated diverticular disease. *Colorectal Dis.* 2007;9(3):218–28. DOI: 10.1111/j.1463-1318.2006.01160.x.
  20. *Wedel T, Büsing V, Heinrichs G, Nohroudi K, Bruch HP, Roblick UJ et al.* Diverticular disease is associated with an enteric neuropathy as revealed by morphometric analysis. *Neurogastroenterol Motil.* 2010;22(4):407–14.e93–4. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2009.01445.x.
  21. *Gallego D, Espín F, Mikulka J, Smirg O, Gil V, Faun-dez-Zanuy M et al.* In vitro motor patterns and electrophysiological changes in patients with colonic diverticular disease. *Int J Colorectal Dis.* 2013;28(10):1413–22. DOI: 10.1007/s00384-013-1716-7.
  22. *Böttner M, Barrenschee M, Hellwig I, Harde J, Egberts JH, Becker T et al.* The GDNF system is altered in diverticular disease – implications for pathogenesis. *PLoS One.* 2013;8(6):e66290. DOI: 10.1371/journal.pone.0066290.
  23. *Barrenschee M, Böttner M, Hellwig I, Harde J, Egberts JH, Becker T et al.* Site-specific gene expression and localization of growth factor ligand receptors RET, GFR $\alpha$ 1 and GFR $\alpha$ 2 in human adult colon. *Cell Tissue Res.* 2013;354(2):371–80. DOI: 10.1007/s00441-013-1690-y.
  24. *Böttner M, Harde J, Barrenschee M, Hellwig I, Vogel I, Ebsen M et al.* GDNF induces synaptic vesicle markers in enteric neurons. *Neurosci Res.* 2013;77(3):128–36. DOI: 10.1016/j.neures.2013.08.012.
  25. *Tomita R.* Are there any functional differences of the enteric nervous system between the right-sided diverticular colon and the left-sided diverticular colon? An in vitro study. *Int J Colorectal Dis.* 2014;29(5):571–7. DOI: 10.1007/s00384-014-1837-7.
  26. *Rezapour M, Ali S, Stollman N.* Diverticular Disease: An update on pathogenesis and management. *Gut Liver.* 2018;12(2):125–32. DOI: 10.5009/gnl16552.
  27. *Bharucha AE, Parthasarathy G, Ditah I, Fletcher JG, Ewe-lukwa O, Pendlimari R et al.* Temporal trends in the incidence and natural history of diverticulitis: A population-based study. *Am J Gastroenterol.* 2015;110(11):1589–96. DOI: 10.1038/ajg.2015.302.
  28. *Boostrom SY, Wolff BG, Cima RR, Merchea A, Dozois EJ, Larson DW.* Uncomplicated diverticulitis, more complicated than we thought. *J Gastrointest Surg.* 2012;16(9):1744–9. DOI: 10.1007/s11605-012-1924-4.
  29. *Daniels L, Ünlü Ç, de Korte N, van Dieren S, Stockmann HB, Vrouwenraets BC et al.* Randomized clinical trial of observational versus antibiotic treatment for a first episode of CT-proven un-
  30. *Liu PH, Cao Y, Keeley BR, Tam I, Wu K, Strate LL et al.* Adherence to a healthy lifestyle is associated with a lower risk of diverticulitis among men. *Am J Gastroenterol.* 2017;112(12):1868–76. DOI: 10.1038/ajg.2017.398.
  31. *Ma W, Jovani M, Liu PH, Nguyen LH, Cao Y, Tam I et al.* Association between obesity and weight change and risk of diverticulitis in women. *Gastroenterology.* 2018;155(1):58–66. e4. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.03.057.
  32. *Cao Y, Strate LL, Keeley BR, Tam I, Wu K, Giovannucci EL et al.* Meat intake and risk of diverticulitis among men. *Gut.* 2018;67(3):466–72. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-313082.
  33. *Strate LL, Keeley BR, Cao Y, Wu K, Giovannucci EL, Chan AT.* Western dietary pattern increases, and prudent dietary pattern decreases, risk of incident diverticulitis in a prospective cohort study. *Gastroenterology.* 2017;152(5):1023–30.e2. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.12.038.
  34. *Camilleri M, Sandler RS, Peery AF.* Etiopathogenetic mechanisms in diverticular disease of the colon. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* 2020;9(1):15–32. DOI: 10.1016/j.jcmgh.2019.07.007.
  35. *Strate LL, Liu YL, Huang ES, Giovannucci EL, Chan AT.* Use of aspirin or nonsteroidal anti-inflammatory drugs increases risk for diverticulitis and diverticular bleeding. *Gastroenterology.* 2011;140(5):1427–33. DOI: 10.1053/j.gastro.2011.02.004.
  36. *Sachar DB.* Diverticulitis in immunosuppressed patients. *J Clin Gastroenterol.* 2008;42(10):1154–5. DOI: 10.1097/MCG.0b013e3181862ac1.
  37. *Böhm SK.* Risk factors for diverticulosis, diverticulitis, diverticular perforation, and bleeding: A plea for more subtle history taking. *Viszeralmedizin.* 2015;31(2):84–94. DOI: 10.1159/000381867.
  38. *Hall JF.* The microbiome and diverticulitis: A new target for medical therapy? *Dis Colon Rectum.* 2014;57(4):544–5. DOI: 10.1097/DCR.0000000000000077.
  39. *Strate LL.* Lifestyle factors and the course of diverticular disease. *Dig Dis.* 2012;30(1):35–45. DOI: 10.1159/000335707.
  40. *Humes DJ, Ludvigsson JF, Jarvholm B.* Smoking and the risk of hospitalization for symptomatic diverticular disease: A population-based cohort study from Sweden. *Dis Colon Rectum.* 2016;59(2):110–4. DOI: 10.1097/DCR.0000000000000515.
  41. *Turunen P, Wikström H, Carpelan-Holmström M, Kairaluoma P, Kruuna O, Scheinin T.* Smoking increases the incidence of complicated diverticular disease of the sigmoid colon. *Scand J Surg.* 2010;99(1):14–7. DOI: 10.1177/145749691009900104.
  42. *Diamant MJ, Schaffer S, Coward S, Kuenzig ME, Hubbard J, Eksteen B et al.* Smoking is associated with an increased risk for surgery in diverticulitis: A case control study. *PLoS One.* 2016;11(7):e0153871. DOI: 10.1371/journal.pone.0153871.
  43. *Dai L, King DW, Perera DS, Lubowski DZ, Burcher E, Liu L.* Inverse expression of prostaglandin E2-related enzymes highlights differences between diverticulitis and inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci.* 2015;60(5):1236–46. DOI: 10.1007/s10620-014-3478-7.

44. Makki K, Deehan EC, Walter J, Bäckhed F. The impact of dietary fiber on gut microbiota in host health and disease. *Cell Host Microbe*. 2018;23(6):705–15. DOI: 10.1016/j.chom.2018.05.012.
45. Scarpignato C, Bertelé A, Tursi A. Probiotics for the treatment of symptomatic uncomplicated diverticular disease: Rationale and current evidence. *J Clin Gastroenterol*. 2016;50 Suppl 1:S70–3. DOI: 10.1097/MCG.0000000000000641.
46. Barbara G, Scaïoli E, Barbaro MR, Biagi E, Laghi L, Cremon C et al. Gut microbiota, metabolome and immune signatures in patients with uncomplicated diverticular disease. *Gut*. 2017;66(7):1252–61. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312377.
47. Kvasnovsky CL, Leong LEX, Choo JM, Abell G, Papagrigroriadis S, Bruce KD et al. Clinical and symptom scores are significantly correlated with fecal microbiota features in patients with symptomatic uncomplicated diverticular disease: a pilot study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2018;30(1):107–12. DOI: 10.1097/MEG.0000000000000995.
48. Tursi A, Mastromarino P, Capobianco D, Elisei W, Miccheli A, Capuani G et al. Assessment of fecal microbiota and fecal metabolome in symptomatic uncomplicated diverticular disease of the colon. *J Clin Gastroenterol*. 2016;50 Suppl 1:S9–12. DOI: 10.1097/MCG.0000000000000626.
49. Shi N, Li N, Duan X, Niu H. Interaction between the gut microbiome and mucosal immune system. *Mil Med Res*. 2017;4:14. DOI: 10.1186/s40779-017-0122-9.
50. Linnings C, Roth B, Erlanson-Albertsson C, Molin G, Toth E, Ohlsson B. Abundance of *Enterobacteriaceae* in the colon mucosa in diverticular disease. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2018;9(1):18–27. DOI: 10.4291/wjgp.v9.i1.18.
51. Schieffer KM, Sabey K, Wright JR, Toole DR, Drucker R, Tokarev V et al. The microbial ecosystem distinguishes chronically diseased tissue from adjacent tissue in the sigmoid colon of chronic, recurrent diverticulitis patients. *Sci Rep*. 2017;7(1):8467. DOI: 10.1038/s41598-017-06787-8.
52. Laghi L, Mastromarino P, Elisei W, Capobianco D, Zhu CL, Picchio M et al. Impact of treatments on fecal microbiota and fecal metabolome in symptomatic uncomplicated diverticular disease of the colon: A pilot study. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2018;32(5):1421–32. PMID: 30574746.
53. Ticinesi A, Nouvenne A, Corrente V, Tana C, Di Mario F, Meschi T. Diverticular disease: A gut microbiota perspective. *J Gastrointest Liver Dis*. 2019;28(3):327–37. DOI: 10.15403/jgld-277.
54. Schieffer KM, Kline BP, Harris LR, Deiling S, Koltun WA, Yochum GS. A differential host response to viral infection defines a subset of earlier-onset diverticulitis patients. *J Gastrointest Liver Dis*. 2018;27(3):249–55. DOI: 10.15403/jgld.2014.1121.273.sch.
55. Ponziani FR, Zocco MA, D'Aversa F, Pompili M, Gasbarrini A. Eubiotic properties of rifaximin: Disruption of the traditional concepts in gut microbiota modulation. *World J Gastroenterol*. 2017;23(25):4491–9. DOI: 10.3748/wjg.v23.i25.4491.
56. Zullo A. Medical hypothesis: speculating on the pathogenesis of acute diverticulitis. *Ann Gastroenterol*. 2018;31(6):747–9. DOI: 10.20524/aog.2018.0315.
57. Espín F, Rofes L, Ortega O, Clavé P, Gallego D. Nitrergic neuro-muscular transmission is up-regulated in patients with diverticulosis. *Neurogastroenterol Motil*. 2014;26(10):1458–68. DOI: 10.1111/nmo.12407.
58. Tursi A. Current and evolving concepts on the pathogenesis of diverticular disease. *J Gastrointest Liver Dis*. 2019;28:225–35. DOI: 10.15403/jgld-184.
59. Bassotti G, Battaglia E, Bellone G, Dughera L, Fisogni S, Zambelli et al. Interstitial cells of Cajal, enteric nerves, and glial cells in colonic diverticular disease. *J Clin Pathol*. 2005;58(9):973–7. DOI: 10.1136/jep.2005.026112.
60. Böttner M, Barrenschee M, Hellwig I, Harde J, Egberts JH, Becker T et al. The enteric serotonergic system is altered in patients with diverticular disease. *Gut*. 2013;62(12):1753–62. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302660.
61. Barbaro MR, Cremon C, Fuschi D, Scaïoli E, Veneziano A, Marasco G et al. Nerve fiber overgrowth in patients with symptomatic diverticular disease. *Neurogastroenterol Motil*. 2019;31(9):e13575. DOI: 10.1111/nmo.13575.
62. Picchio M, Elisei W, Brandimarte G, Di Mario F, Malfertiner P, Scarpignato et al. Mesalazine for the treatment of symptomatic uncomplicated diverticular disease of the colon and for primary prevention of diverticulitis: A systematic review of randomized clinical trials. *J Clin Gastroenterol*. 2016;50 Suppl 1:S64–9. DOI: 10.1097/MCG.0000000000000669.
63. Tursi A, Picchio M. Mesalazine in preventing acute diverticulitis occurrence: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gastrointest Liver Dis*. 2016;25(3):409–11. DOI: 10.15403/jgld.2014.1121.253.msx.
64. Picchio M, Elisei W, Tursi A. Mesalazine to treat symptomatic uncomplicated diverticular disease and to prevent acute diverticulitis occurrence. A systematic review with meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *J Gastrointest Liver Dis*. 2018;27(3):291–7. DOI: 10.15403/jgld.2014.1121.273.pic.
65. Tursi A, Picchio M, Elisei W, Di Mario F, Scarpignato C, Brandimarte G. Management of patients with diverticulosis and diverticular disease: Consensus statements from the 2nd International Symposium on Diverticular Disease. *J Clin Gastroenterol*. 2016;50 Suppl 1:S101–7. DOI: 10.1097/MCG.0000000000000654.
66. Tursi A, Scarpignato C. Symptomatic uncomplicated diverticular disease: Chronic abdominal pain in diverticulosis is not enough to make the diagnosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(12):2001–2. DOI: 10.1016/j.cgh.2018.06.033.
67. Floch MH, White J. Diverticulitis: New concepts and new therapies. *J Clin Gastroenterol*. 2005;39(5):355–6. DOI: 10.1097/01.mcg.0000159264.27986.1f
68. Tursi A, Brandimarte G, Elisei W, Giorgetti GM, Inchingolo CD, Aiello F. Faecal calprotectin in colonic diverticular disease: A case-control study. *Int J Colorectal Dis*. 2009;24(1):49–55. DOI: 10.1007/s00384-008-0595-9.
69. Tursi A, Brandimarte G, Elisei W, Giorgetti GM, Inchingolo CD, Danese S et al. Assessment and grading of mucosal inflammation in colonic diverticular disease. *J Clin Gastroenterol*. 2008;42(6):699–703. DOI: 10.1097/MCG.0b013e3180653ca2.
70. Altadill A, Eiró N, González LO, Junquera S, González-Quintana JM, Sánchez MR et al. Comparative analysis of the expression of metalloproteases and their inhibitors in resected crohn's disease and complicated diverticular disease.

- Inflamm Bowel Dis. 2012;18(1):120–30. DOI: 10.1002/ibd.21682.
71. von Rahden BH, Jurowich C, Kircher S, Lazariotou M, Jung M, Germer CT et al. Allergic predisposition, histamine and histamine receptor expression (H1R, H2R) are associated with complicated courses of sigmoid diverticulitis. *J Gastrointest Surg.* 2012;16(1):173–82. DOI: 10.1007/s11605-011-1702-8.
  72. Ulmer TF, Rosch R, Mossdorf A, Alizai H, Binnebösel M, Neumann U. Colonic wall changes in patients with diverticular disease – is there a predisposition for a complicated course? *Int J Surg.* 2014;12(5):426–31. DOI: 10.1016/j.ijso.2014.03.014.
  73. Medina C, Radomski MW. Role of matrix metalloproteinases in intestinal inflammation. *J Pharmacol Exp Ther.* 2006;318(3):933–8. DOI: 10.1124/jpet.106.103465.
  74. Coble JL, Sheldon KE, Yue F, Salameh TJ, Harris LR III, Deiling S et al. Identification of a rare LAMB4 variant associated with familial diverticulitis through exome sequencing. *Hum Mol Genet.* 2017;26(16):3212–20. DOI: 10.1093/hmg/ddx204.
  75. Maguire LH, Handelman SK, Du X, Chen Y, Pers TH, Speilotes EK. Genome-wide association analyses identify 39 new susceptibility loci for diverticular disease. *Nat Genet.* 2018;50(10):1359–65. DOI: 10.1038/s41588-018-0203-z.
  76. Cescon M, Gregorio I, Eiber N, Borgia D, Fusto A, Sabatelli P et al. Collagen VI is required for the structural and functional integrity of the neuromuscular junction. *Acta Neuropathol.* 2018;136(3):483–99. DOI: 10.1007/s00401-018-1860-9.
  77. Schafmayer C, Harrison JW, Buch S, Lange C, Reichert MC, Hofer P et al. Genome-wide association analysis of diverticular disease points towards neuromuscular, connective tissue and epithelial pathomechanisms. *Gut.* 2019;68(5):854–65. DOI: 10.1136/gutjnl-2018-317619.
  78. Oltedal S, Skaland I, Maple-Grødem J, Tjensvoll K, Janssen E, Gilje B et al. Expression profiling and intracellular localization studies of the novel Proline-, Histidine-, and Glycine-rich protein 1 suggest an essential role in gastro-intestinal epithelium and a potential clinical application in colorectal cancer diagnostics. *BMC Gastroenterol.* 2018;18(1):26. DOI: 10.1186/s12876-018-0752-8.
  79. Chauhan M, Yallampalli U, Banadakappa M, Yallampalli C. Involvement of receptor activity-modifying protein 3 (RAMP3) in the vascular actions of adrenomedullin in rat mesenteric artery smooth muscle cells. *Biol Reprod.* 2015;93(5):116. DOI: 10.1095/biolreprod.115.134585.
  80. Madureira PA, O'Connell PA, Surette AP, Miller VA, Waisman DM. The biochemistry and regulation of S100A10: A multifunctional plasminogen receptor involved in oncogenesis. *J Biomed Biotechnol.* 2012;2012:353687. DOI: 10.1155/2012/353687.
  81. Cossais F, Leuschner S, Barrenschee M, Lange C, Ebsen M, Vogel I et al. Persistent increased enteric glial expression of S100β is associated with low-grade inflammation in patients with diverticular disease. *J Clin Gastroenterol.* 2019;53(6):449–56. DOI: 10.1097/MCG.0000000000001011.
  82. Connelly TM, Choi CS, Berg AS, Harris L 3rd, Coble J, Koltun WA. Diverticulitis and Crohn's disease have distinct but overlapping tumor necrosis superfamily 15 haplotypes. *J Surg Res.* 2017;214:262–9. DOI: 10.1016/j.jss.2017.02.030.
  83. Mastoraki A, Schizas D, Tousia A, Chatzopoulos G, Gkiala A, Syllaios A et al. Evaluation of molecular and genetic predisposing parameters at diverticular disease of the colon. *Int J Colorectal Dis.* 2021;36(5):903–10. DOI: 10.1007/s00384-020-03812-7.

### Информация об авторах

Александра Константиновна Конюкова – младший научный сотрудник лаборатории клинической морфологии НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», врач-патологоанатом патологоанатомического отделения ГКБ № 31.

Сергей Георгиевич Шаповальянц – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии № 2 РНИМУ им. Н.И. Пирогова, заведующий хирургическим отделением № 2 ГКБ № 31.

Александр Иванович Михалев – доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной хирургии № 2 РНИМУ им. Н.И. Пирогова; врач-хирург ГКБ № 31.

Кирилл Валерьевич Болихов – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной хирургии № 2 РНИМУ им. Н.И. Пирогова.

Андрей Владимирович Шулаев – заведующий отделением онкологии, врач-хирург ГКБ № 31.

Никита Андреевич Гутырчик – ординатор лаборатории клинической морфологии НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», ассистент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии медицинского института РУДН.

Людмила Михайловна Михалева – доктор медицинских наук, профессор, директор, заведующая лабораторией клинической морфологии НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», заведующая патологоанатомическим отделением ГКБ № 31, профессор кафедры патологической анатомии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования.

### Author information

Alexandra K. Konyukova – Junior Researcher, Laboratory of Clinical Morphology, Avtsyn Research Institute of Human Morphology FSBSI “Petrovsky National Research Centre of Surgery”, Pathologist, Pathology Department, City Clinical Hospital No. 31. <https://orcid.org/0000-0001-5925-5196>

Sergei G. Shapovaliants – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Hospital Surgery No. 2, Pirogov Russian National Research University, Head of the Surgery Department, City Clinical Hospital No. 31. <https://orcid.org/0000-0003-2396-223X>

Alexander I. Mikhalev – Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Hospital Surgery No. 2, Pirogov Russian National Research University, Surgeon, City Clinical Hospital No. 31.

<https://orcid.org/0000-0002-9463-8229>

Kirill V. Bolikhov – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Hospital Surgery No. 2, Pirogov Russian National Research University.

<https://orcid.org/0000-0002-9623-3962>

Andrey V. Shulaev – Head of the Oncology Department, Surgeon, City Clinical Hospital No. 31.

<https://orcid.org/0000-0003-3922-6210>

Nikita A. Gutyrchik – Resident, Laboratory of Clinical Morphology, Avtsyn Research Institute of Human Morphology FSBSI “Petrovsky National Research Centre of Surgery”, Assistant, Department of Histology, Cytology and Embryology, Peoples’ Friendship University of Russia.

<https://orcid.org/0000-0002-2352-278X>

Lyudmila M. Mikhaleva – Dr. Sci. (Med.), Professor, Director, Head of the Laboratory of Clinical Morphology, Avtsyn Research Institute of Human Morphology FSBSI “Petrovsky National Research Centre of Surgery”, Head of the Pathology Department, City Clinical Hospital No. 31, Professor, Department of Pathological Anatomy, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education.

<https://orcid.org/0000-0003-2052-914X>