



Обзор

Перспективы лечения глютен-ассоциированных заболеваний: о хлебе насущном, целиакии, белках глютена и не только...

Бакулин И.Г.¹ • Авалуева Е.Б.¹ • Семенова Е.А.¹ • Орешко Л.С.¹ • Серкова М.Ю.¹ • Ситкин С.И.^{1,2}

Бакулин Игорь Геннадьевич – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6151-2021>. Тел.: +7 (812) 303 50 60. E-mail: igbakulin@yandex.ru

Авалуева Елена Борисовна – д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6011-0998>
✉ 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41, Российская Федерация. Тел.: +7 (812) 303 50 60. E-mail: avalueva@mail.ru

Семенова Елена Анатольевна – канд. мед. наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-7606-2556>. Тел.: +7 (812) 303 50 60. E-mail: kynardy@yandex.ru

Орешко Людмила Саварбековна – д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2726-9996>. Тел.: +7 (812) 303 50 60. E-mail: oreshkol@yandex.ru

Серкова Маргарита Юрьевна – канд. мед. наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9600-3131>. Тел.: +7 (812) 303 50 60. E-mail: serkova.margarita@yandex.ru

Ситкин Станислав Игоревич – канд. мед. наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса¹, заведующий Научно-исследовательской группой эпигенетики и метагеномики в перинатологии и педиатрии Института перинатологии и педиатрии²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0331-0963>. Тел.: +7 (812) 303 50 60. E-mail: drsitkin@gmail.com

Безопасность питания во всем мире в значительной степени зависит от производства зерновых, которые выращиваются на 60% сельскохозяйственных угодий. Пшеница – основной продукт питания для миллионов людей, а также одна из трех зерновых культур (наряду с кукурузой и рисом), возделывание которых наиболее распространено в мире. Современная пшеница является продуктом генно-инженерных воздействий, направленных на повышение продуктивности, урожайности, квоты питательных веществ и продолжительности хранения, а также иммуногенных свойств. Но в то же время потребление глютена, богатого пролином и глутамином белка пшеницы, ржи и ячменя, способствует инициации глютен-зависимых заболеваний, таких как целиакия, аллергия на пшеницу, астма пекаря и зависимая от потребления пшеницы анафилаксия, вызванная физическими упражнениями. Заболевания данной группы излечимы при условии, что установлен правильный диагноз и внедрена строгая пожизненная безглютеновая диета. Постоянное поддержание пациентами безглютеновой диеты сопряжено с рядом медицинских и парамедицинских трудностей, а уровень комплаентности

тех пациентов, кто ее придерживается, в целом не превышает 80%. В статье обсуждаются другие лечебные стратегии для улучшения питания людей с глютен-чувствительными заболеваниями, в частности, снижение иммуногенного содержания глютена в зерне, секвестрация глютена в просвете кишечника до его переваривания, предотвращение всасывания глютена и последующей активации иммунных клеток, использование ингибиторов тканевой транслугтаминазы 2.

Ключевые слова: целиакия, злаковые культуры, пшеница, безглютеновая диета, глютен

Для цитирования: Бакулин ИГ, Авалуева ЕБ, Семенова ЕА, Орешко ЛС, Серкова МЮ, Ситкин СИ. Перспективы лечения глютен-ассоциированных заболеваний: о хлебе насущном, целиакии, белках глютена и не только... Альманах клинической медицины. 2022;50(6):367–376. doi: 10.18786/2072-0505-2022-50-053.

Поступила 08.12.2022; доработана 21.12.2022; принята к публикации 26.12.2022; опубликована онлайн 28.12.2022

¹ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России; 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41, Российская Федерация

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России; 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2, Российская Федерация



Настоящий обзор имеет цель осветить роль хлебных зерновых культур в жизни человека, дать представление о причинах появления современного зерна с наилучшими вкусовыми и питательными качествами, охарактеризовать ценность пшеничного зерна для питания человека, указать на возможные заболевания, возникающие в связи с изменением состава современных пшеничных зерен, и продемонстрировать новые терапевтические подходы к решению проблем со здоровьем, связанных с потреблением глютена, содержащегося в пшенице.

О хлебе насущном

*На солнце утреннем пшеница золотая
Тихонько греется, росой еще сверкая.*
Paul Verlaine,
сборник *La Bonne Chanson*, 1870 г.,
пер. Ф. Сологуб

В жизни современного человека хлеб играет значительную роль. Доля хлебобулочных изделий в рационе зависит от привычек индивида, а также от экономических и социальных возможностей покупателя. В большинстве развитых стран мира уровень потребления хлеба составляет 20–25% от общей массы потребляемой пищи. За счет употребления 250–300 г хлебобулочных изделий (хлеб, крупы, макаронные изделия) дневная потребность человека в пище удовлетворяется на 1/3, в жизненной энергии – на 30–50%, в витаминах группы В – на 50–60%, в витамине Е – на 80%. Для выпечки хлеба, производства макаронных, а также кондитерских изделий и алкогольной продукции, производства кормов для животных обычно используют зерна пшеницы [1].

Пшеница, которую мы сегодня потребляем повсеместно, генетически сильно отличается от того простого зерна, которое человек ел ранее. Как и большинство современных пищевых растений, пшеница эволюционировала в ходе генно-инженерных воздействий, направленных на повышение продуктивности, урожайности, количества питательных веществ и продолжительности хранения [2, 3]. Состав зерна варьирует в зависимости от генотипа зерновых, что приводит к методологическим проблемам при исследовании пищевых аллергенов и выборе генотипа при селекции по качеству.

Пшеница используется в основном в качестве муки (цельнозерновой или рафинированной)

для производства большого ассортимента закваски, лепешек и хлеба, а также широкого спектра других хлебобулочных изделий. Сегодня наиболее широкое распространение в зонах выращивания получили следующие два вида пшеницы: обычная пшеница (*Triticum aestivum*), которая составляет примерно 90–95% всей пшеницы, ежегодно производимой в мире (около 600 млн тонн), и пшеница твердая (*Triticum turgidum*).

Triticum aestivum – мягкая, или обыкновенная, пшеница, известная также как хлебный вид, характеризуется высоким содержанием белка и клейковины с твердым или мягким эндоспермом зерна. В России мягкие сорта составляют 95% от общего числа выращиваемой пшеницы. Для мягких сортов подходит влажный климат, поэтому данный злак распространен также в Австралии, Западной Европе и странах СНГ.

Пшеница твердая – *Triticum turgidum* – отличается особой твердостью зерна, высоким уровнем содержания белка, насыщенным желтым цветом, приятным запахом, а также хорошими хлебопекарными свойствами. Ежегодно в мире производится от 25 до 30 млн тонн твердой пшеницы, что составляет примерно 4% от общего мирового производства. Некоторое количество твердой пшеницы размалывают в муку для производства хлеба средней плотности в странах Средиземноморья и Ближнего Востока, а некоторое количество – в крупу из твердых сортов зерна, используемую для производства кускуса (вареной крупы) в арабских странах. Пшеница *Triticum turgidum var durum* (или «макаронная») используется для производства семолы и семолы (грубого помола), аналогов нашей манной крупы, и в качестве основного сырья для производства макаронных изделий [4]. Твердые сорта пшеницы предпочитают более сухой, континентальный климат. Их выращивают в Аргентине, Канаде, США, многих регионах Северной Африки и Азии.

Пшеница – основной продукт питания для миллионов людей, а также одна из трех зерновых культур (наряду с кукурузой и рисом), возделывание которых наиболее распространено в мире. Пшеница в форме хлеба обеспечивает больше питательных веществ для населения мира, чем любой другой источник пищи. Согласно принципам здорового питания, хлеб особенно важен как источник углеводов, белков и витаминов В и Е [5]. Безопасность питания во всем мире в значительной степени зависит от производства зерновых, которые выращиваются на 60% сельскохозяйственных угодий.



Пшеничный хлеб содержит около 34% углеводов, 34% белка, 24% пищевых волокон и 13–32% минералов и витаминов группы В от рекомендуемой средней суточной нормы потребления данных веществ [6]. Биологически активные компоненты пшеницы включают: пищевые волокна; фитохимические вещества, такие как каротиноиды и полифенолы, в том числе фенольные кислоты, флавоноиды и лигнаны; витамины. Существует три основных вида хлеба: заквашенный, плоский и пропаренный. Хотя все они готовятся из рафинированного (или цельнозернового) мучно-водного теста, которое является вязкоупругим и связным, каждый тип хлеба отличается друг от друга специфическими свойствами конечного продукта, условиями обработки и потребностями в качестве зерна. Потребление хлеба, особенно приготовленного из цельнозерновой и многозерновой муки, имеет тенденцию к увеличению в развитых странах [7]. Это происходит главным образом из-за роста численности населения, приверженного здоровому рациону, заключающемуся в сокращении потребления простых углеводов, жиров и холестерина при одновременном увеличении потребления сложных углеводов, пищевых волокон и растительных белков [8].

О белках пшеницы

К наиболее распространенным заболеваниям человека, связанным с пшеницей (глютен-зависимые заболевания), относят целиакию, аллергию на пшеницу, астму пекаря и зависимость от потребления пшеницы анафилаксию, вызванную физическими упражнениями. В последние годы основные аллергенные и антигенные компоненты пшеницы, которые вызывают эти заболевания, были четко определены и выявлены, главным образом в богатых пролином и глутамином белках (проламинах) пшеницы, ржи и ячменя.

Белки составляют 8–13% сухого веса зерна пшеницы и муки. Полагают, что только белки играют роль в болезнях, связанных с пшеницей.

Обнаружение и особенно количественная оценка белков глютена в потребляемой пшенице чрезвычайно важны не только из-за их прямого влияния на качество конечного использования, но и по причинам безопасности пищевых продуктов. Геномы А, В и D современной культивируемой пшеницы получены из родственных видов дикой травы родов *Triticum* и *Aegilops* и поэтому кодируют родственные белки. Следовательно, нельзя ожидать, что какие-либо культивируемые или дикие виды пшеницы будут нетоксичными

для людей, страдающих целиакией, несмотря на утверждения об обратном [9]. Высокое сходство последовательностей белков пшеницы и многовидовое их происхождение в сочетании с ограничениями доступных методологий затрудняют точную идентификацию белков, вызывающих проблемы со здоровьем, а также их генотипическую частоту, варибельность и стабильность [10]. Для методов высокого разрешения, таких как масс-спектрометрия, требуется наличие точных молекулярных количественных соотношений между биомаркерами проламинового пептида и конечным содержанием глютена/проламина – только в этом случае можно связать определение массы пептида с источниками белка [11, 12].

Очевидно также, что на состав компонентов зерна влияет не только генетический фон, но и факторы окружающей среды: регион выращивания, климатические условия и агрономическая практика, в частности тип и количество азотных удобрений. Увеличенное применение азота приводит к более высокому содержанию белка и вызывает изменения в составе белка с более высокими пропорциями запасных белков, особенно глиадинов [13]. Содержание арабиноксилана, токола, стерола и алкилрезорцина определяется преимущественно генетическими факторами, тогда как на содержание фенольной кислоты, витамина В и бетаина сильнее влияют факторы окружающей среды, чем генетический фон [14].

Глютен (клейковина) – основной структурный белковый комплекс пшеницы (80–90% общего белка пшеницы) с эквивалентными подобными ему белками, содержащимися в других злаках, включая рожь и ячмень. Глютен обладает ценными свойствами – легкой и твердой текстурой, что считается важным для вкуса выпеченных пищевых продуктов. Глютен образует большое семейство цепочечных молекул с длиной цепи примерно 200–600 аминокислот, представляет собой сложную смесь белков с более чем 50 различными компонентами, присутствующими в гексаплоидной хлебной пшенице, и, так же как и другие белки, необходим для поддержки роста рассады из зерна пшеницы.

Смесь белков глютена в зерновке пшеницы можно разделить в зависимости от их структур и свойств на подгруппы – глютенины и глиадины. В процессе выпекания глютенины образуют более высокие губчатые структуры путем сшивания, что приводит к желаемой воздушной мягкости в конечном продукте выпечки. Глиадины способствуют стабилизации полостей и сетчатой структуры. Эти губчатые структуры глиадинов

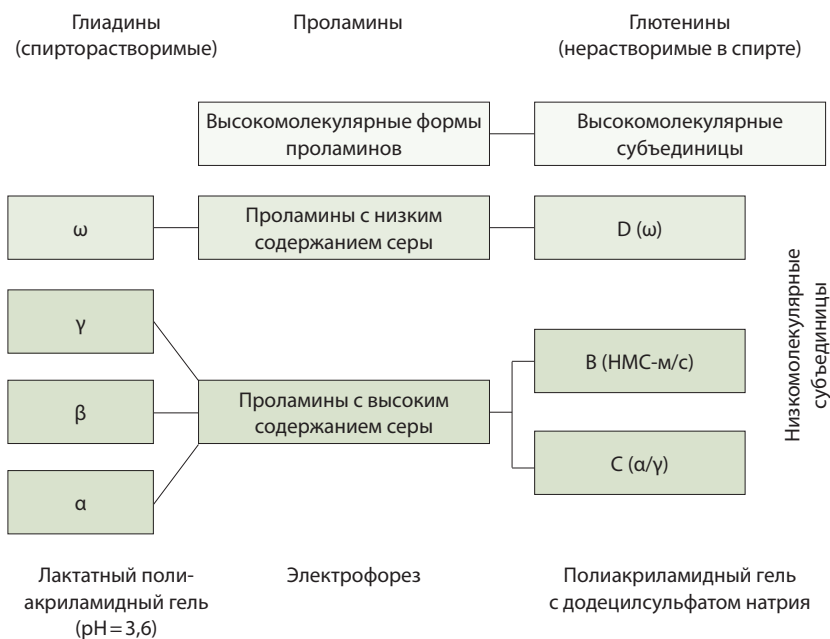


хранят воду и углекислый газ, особенно хорошо во время приготовления и выпекания. Глиадины на основе их аминокислотных последовательностей и подвижности при электрофорезе при низком рН делятся на α -, β -, γ - и ω -типы, а восстановленные субъединицы глютеина – на группы с высокой и низкой молекулярной массой [15].

Долгое время предполагалось, что только глиадины вызывают целиакию и их устранение с помощью генной инженерии генома пшеницы позволило бы пациентам с целиакией употреблять продукты пшеницы без развития симптомов. Однако эти попытки оказались тщетными, поскольку, во-первых, глиадины значительно улучшают органолептические характеристики выпечки, а во-вторых, в патогенезе глютензависимых заболеваний участвуют также и глютеины.

Белки глютеина имеют общие структурные характеристики. Их первичная структура подразделяется на отдельные домены, которые могут иметь повторяющиеся последовательности, богатые аминокислотами пролином (P) и глутамином (Q), но с низким содержанием аминокислот с заряженными боковыми группами [16]. Цистеины составляют только 2% аминокислот белков глютеина, но чрезвычайно важны для их структуры и функциональности, поскольку они позволяют образовывать дисульфидные связи, ответственные за полимеризацию глютеина [17].

И хотя классификация глиадины/глютеины обеспечивает ценную операционную основу, изученные аминокислотные последовательности отдельных белков позволили ввести дополнительную классификацию, основанную на молекулярных свойствах, которая выделяет такую группу белков пшеницы, как проламины – запасные белки пшеницы. В глиадинах известны



Классификация белков пшеницы. Разделение невосстановленных спирторастворимых глиадинов с помощью электрофореза в лактатном полиакриламидном геле и нерастворимых в спирте восстановленных глютеинов с помощью электрофореза в полиакриламидном геле с додецилсульфатом (лаурилсульфатом) натрия [18] (в модификации); HMC-м/с – низкомолекулярные субъединицы, содержащие остаток метионина или серина в первом положении

проламины с высоким (α , β , γ) и низким (ω) содержанием серы, в глютеинах – проламины с высоким и низким содержанием серы, а также высокомолекулярные проламины (рисунок) [9].

Ячмень (*Hordeum vulgare*) и рожь (*Secale cereale*) тесно связаны с пшеницей и относятся к одной и той же ботанической трибе *Triticeae*. Эти злаки содержат группы проламинов (гордеины у ячменя, секалины у ржи), которые связаны

Группы проламинов и их присутствие в качестве мономеров или полимеров в трибе *Triticeae*

Группа	Пшеница	Ячмень	Рожь	Полимер/мономер
Проламины с высоким содержанием серы				
γ -тип	Глиадины γ -типа	Гордеины γ -типа	Мг 40000- γ -секалины	Мономер
			Мг 75000- γ -секалины	Полимер
α -тип	Глиадины α -типа	–	–	Мономер
агрегированный тип	Группа НМ-глютеинов	В-гордеины	–	Полимер
Проламины с низким содержанием серы				
ω -глиадины		С-гордеины	ω -секалины	Мономер
Высокомолекулярные проламины	Группа глютеинов с VM-субъединицами	D-гордеины	VM-секалины	Полимер

VM – высокомолекулярный, НМ – низкомолекулярный



с глиадиновым и глютеиновым компонентами пшеницы (таблица), но имеют некоторые структурные различия. Так, у ржи отсутствуют белки, связанные с низкомолекулярными субъединицами и В-гордеинами, но содержится полимерный тип γ -секалин, а у ржи и ячменя отсутствуют близкие гомологи глиадинов пшеницы α -типа. И ячмень, и рожь являются диплоидными видами, и поэтому уровень полиморфизма у гомозиготных линий, как правило, ниже, чем у тетраплоидной и гексаплоидной пшеницы. Тем не менее, если ячмень и пшеницу относят к инбредным видам, то рожь – к инбридинговому виду.

Необычный аминокислотный состав и первичная структура проламинов в зерне злаков делают их особенно важными для определения последствий, связанных с питанием и здоровьем [18]. Проламины, богатые серой, состоят из N-концевого домена, который содержит повторы, богатые пролином и глутамином, и C-концевого неповторяющегося домена с четным числом остатков цистеина, которые образуют внутрицепочечные дисульфидные связи [19]. Предполагается, что неповторяющиеся домены богаты α -спиралями [20]. Низкомолекулярный глютеин, α -глиадин и γ -глиадин имеют сходные повторяющиеся N-концевые домены и неповторяющиеся C-концевые домены. Напротив, ω -глиадины почти полностью состоят из повторов и характеризуются низким содержанием серосодержащих аминокислотных остатков и отсутствием остатков цистеина [21]. Общей характеристикой повторяющихся областей, присутствующих в различных злаковых проламинах, считается то, что они богаты остатками пролина, глутамина и фенилаланина. Эти остатки являются основными эпитопами, связанными с аллергией на пшеницу и с целиакией. Пролин и глутамин определяют структуру злакового белка, которую человеческие ферменты не могут полностью переваривать. Результатом дефектной ферментации становятся так называемые остатки глютеиновых пептидов, включающие около 10% потребляемого с пищей глютеина. Нерасщепленные глютеиновые пептиды частично поглощаются слизистой оболочкой кишечника и активируют иммунные клетки кишечника у больных целиакией. Эта активация не наблюдается у здоровых субъектов, которые экскретируют из организма непереваренные пептиды, например, с мочой. Таким образом, патогенный эффект глютеина можно предотвратить полным расщеплением глютеиновых пептидов на их аминокислотные компоненты. Данное положение

легло в основу новой потенциальной терапии целиакии – потребления в пищу полнопереваренных глютеиновых пептидов.

База знаний UniProt (UniProtKB), основной продукт консорциума, включающего Швейцарский институт биоинформатики (SIB), Европейский институт биоинформатики (EBI) и группу ресурсов информации о белках (PIR), содержит 143 648 последовательностей, принадлежащих пшенице (www.uniprot.org/). А. Juhász и соавт. также собрали наборы данных из различных общедоступных баз (UniProtKB, IEDB, NCBI GenBank) для создания специальной базы данных, адресованной семействам белков проламинов злаков, чтобы помочь в поиске пептидных биомаркеров, картировании эпитопов, выборе белков и медицинских исследованиях. Ими была разработана база данных (ProPepper, <https://www.propepper.net>) для сбора информации о членах суперсемейства проламинов, идентифицированных у представителей семейства Poaceae (рус. «мятликовые», или «злаки»), пептидах, полученных с помощью одноферментного и мультиферментного переваривания, а также линейных эпитопов, ответственных за пищевые расстройства, связанные с пшеницей [11]. Аналогичная база данных по глютену была разработана для определения присутствия глютеина в безглютеиновых продуктах [22].

О целиакии

Целиакия (наследственная глютеиновая энтеропатия) – хроническое мультифакториальное воспалительное заболевание с аутоиммунным компонентом, характеризующееся, как правило, обратимой атрофической энтеропатией и рядом кишечных и внекишечных проявлений. Целиакия считается системным расстройством, вызванным приемом глютеина, содержащегося в злаках и других связанных с ним белках, влияющих на генетически восприимчивых людей. Это результат CD4 T-клеточной реакции на специфические пептиды глютеина из пшеницы, ячменя и ржи [23–25]. Следует отметить, что в процессе развития сельскохозяйственной деятельности на Ближнем Востоке, вдоль стран Средиземноморья и до Северной Европы происходила элиминация из популяции индивидуумов с неблагоприятным признаком – целиакией. Современная эволюционная теория гласит, что целиакия чаще встречается в районах, где позднее произошла сельскохозяйственная революция, чем в странах, где потребление пшеницы началось раньше из-за негативного отбора больных целиакией [26]. Всего



несколько десятилетий назад целиакию считали необычно редким заболеванием детского возраста, затрагивающим преимущественно европейское население. К настоящему моменту известно, что целиакия присутствует повсеместно со средней частотой около 1% популяции и может развиваться в любом возрасте у людей, потребляющих продукты, содержащие глютен [25, 27].

Взаимодействие генетических и экологических факторов при данном заболевании приводит к потере толерантности к белкам злаковых, в первую очередь к белкам пшеницы, и развитию поражения кишечника, характеризующегося инфильтрацией лимфоцитов, ремоделированием слизистой и разрушением эпителия. Болезнь в настоящее время считается моделью аутоиммунитета, приводимого в действие экологическим антигеном из рациона [28].

Целиакия – единственное известное излечимое аутоиммунное заболевание, однако при условии, что установлен ее правильный диагноз и внедрена строгая, пожизненная безглютеновая диета (БГД). Поскольку соблюдение БГД стало краеугольным камнем ведения пациентов с данным заболеванием, она должна быть рекомендована на всю жизнь как у симптоматических, так и у бессимптомных людей, а ее строгое соблюдение представляет собой сложную задачу и у педиатрических, и у взрослых пациентов [29, 30]. Соблюдение БГД пациентом должно контролироваться диетологом, чтобы сохранить достаточное потребление питательных веществ и предотвратить потенциальные риски, включая дефицит питательных микроэлементов, высокое содержание жира, потребление сахара и соли [31, 32].

Несмотря на концептуальную простоту, следование БГД сопряжено со значительными проблемами и множеством барьеров для соблюдения, которые влияют на качество жизни пациентов. Приверженность БГД оценивается только в 45–80% по причине определенных трудностей полностью избежать продуктов, содержащих глютен [33]. Поскольку потребление глютена влияет на диагностическую точность серологических маркеров, а также гистологических результатов, одной из целей исследований в этой области служит обнаружение биомаркеров, которые были бы постоянными даже в отсутствие диетического приема глютена. К таким потенциальным маркерам относят глютен-специфические Т-клетки в периферическом кровообращении, идентифицированные тетрамерами HLA-DQ-глютена [34, 35]. Несколько недавних исследований с включением контрольных групп здоровых респондентов

показали, что тетрамеры HLA-DQ-глютена могут точно идентифицировать больных целиакией, независимо от их приверженности БГД [36–38]. Эти результаты представляются многообещающими для клинической практики, поскольку они могут помочь в диагностике целиакии у конкретных людей без применения глютенной провокации и биопсии кишечника. Однако использование тетрамеров HLA-DQ-глютена для верификации целиакии в настоящее время ограничено, что, с одной стороны, обусловлено высокой стоимостью метода, а с другой – необходимостью проведения дополнительных исследований для уточнения его диагностической точности и осуществимости в клинической практике.

Всестороннее понимание факторов, связанных с оптимальным соблюдением БГД, необходимо для разработки стратегий и ресурсов, помогающих людям с целиакией поддерживать данную диету. Кроме того, в настоящее время пациенты с целиакией сталкиваются с проблемой практической невозможности поддерживать БГД ввиду скрытого загрязнения пищевых продуктов глютеном. Перекрестное загрязнение пищевых продуктов глютеном может выступать в роли стрессорного фактора для многих пациентов и по-прежнему остается одной из основных проблем безглютенового производства, несмотря на доступность и разнообразие безглютеновых продуктов в торговой сети.

Одно из направлений в текущих исследованиях по целиакии заключается в выявлении того минимального количества глютена, которое может вызывать иммуногенно-воспалительные реакции, при одновременном определении порога максимально переносимого глютена в повседневной жизни. Определение глютенных иммуногенных пептидов (GIP) в фекалиях – новое направление в изучении глютенной болезни. Тестирование основано на устойчивости пептидов к желудочной и кишечной деградации. GIP могут быть маркерами комплаентности и строгости соблюдаемой БГД и определяются в фекалиях пациентов уже через 3 дня после приема минимального количества глютена [35, 39]. В нескольких исследованиях обнаружили GIP в образцах фекалий или мочи у пациентов с целиакией, которые сообщали о высокой приверженности БГД, что подчеркивает разрыв между субъективной оценкой потребления глютена и реальным воздействием глютена на организм пациента [40–42]. Вместе с тем данные тесты предоставляют краткосрочную информацию (при контактах с глютеном за несколько дней



до теста (GIP стула) и при тестировании более чем через 24 часа после воздействия (GIP мочи)), поэтому информация о реальном потреблении глютена может быть неточной. В настоящее время проводятся исследования, направленные на изучение дальнейшего использования GIP-тестирования, включая домашний тест для мониторинга БГД у пациентов с целиакией (NCT03462979, ClinicalTrials.gov).

Перспективные методы лечения целиакии были систематизированы, основываясь на механизмах действия на различные молекулярные мишени, участвующие в патогенезе. Выделены пять подходов [43]:

1. Фокус на снижение иммуногенного содержания глютена в зерне с использованием следующих стратегий:

- генетически модифицированная пшеница. Перспективное направление. Учеными всех стран активно ведутся работы по созданию генетически модифицированной пшеницы, используются новые стратегии для устранения генов вредных белков из злаков, так как в нетоксичной пшенице не должно быть пептидов, которые могут стимулировать реакцию врожденного иммунитета и связывать DQ2 или DQ8 и, следовательно, активировать Т-лимфоциты кишечника. Несколько подходов используются для снижения содержания глютена в пшенице (создание псевдогенов с помощью классического или расширенного мутагенеза, эпигенетический подход, РНК-интерференция и др.) [44]. Но, независимо от используемого метода, любая новая генетическая комбинация потенциально может привести к непредвиденным последствиям, так как подавление одного или подмножества генов, кодирующих белок глютена, сопровождается компенсаторной активацией альтернативных запасных белков с изменением технологических свойств продукта. Именно поэтому работы над созданием генномодифицированной пшеницы продолжаются;
- внутрикишечное переваривание глютена с использованием глютеназ. Описаны несколько глютеназ из различных источников, включая бактерии и грибы (*Aspergillus niger*, *Flavobacterium meningosepticum*, *Sphingomonas capsulate*, *Actinoallomurus*, *Streptomyces lividans* и др.), растения (ячмень) или инженерные рекомбинантные белки с разнообразной биологической активностью *in vitro* (латиглутеназа-IMGX003) [45], а также фермент третьего поколения, вычислительно и молекулярно

спроектированный как рекомбинантный белок, Kuma030 (ТАК-062), эффективный в катализе переваривания белков глютена *in vitro* и разрушающий более 90% белковой нагрузки глютена [46];

- трансамидация пшеничной муки;
- микроволновая термическая обработка гидратированных зерен пшеницы;
- предварительная обработка глютена либо бактериальными/грибковыми эндопептидазами, либо микробной транслгутаминазой. Пшеничная мука может быть модифицирована путем ферментации бактериями или грибами. Эти организмы выделяют протеолитические ферменты, которые переваривают глютен, делая его менее токсичным, хотя и с измененной текстурой муки. Затем эту муку можно смешать с другими видами муки (гречка, просо, амарант и др.), чтобы восстановить ее вязкоупругие свойства. Исследования в этой области продолжаются.

2. Секвестрация глютена в просвете кишечника до того, как он переваривается в иммуногенные пептиды и абсорбируется, с использованием связывающих препаратов, таких как полимер р (HEMA-co-SS), переменный фрагмент одной цепи (scFv) и антиглютеиновое антитело AGY.

3. Предотвращение поглощения переваренного глютена через плотные соединения эпителия кишечника, используя антагонист зонулина. Ларазотида ацетат, ранее известный как АТ1001, – регуляторный пептид, ингибитор парацеллюлярной проницаемости, который блокирует связывание зонулина со специфическим рецептором на энтероцитах. Исследования I и II фазы показали, что ларазотид успешно прошел анализ безопасности и хорошо переносился пациентами [47]. В настоящее время проводится рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое многоцентровое исследование III фазы, в котором изучается эффективность и безопасность ларазотида ацетата для купирования стойких симптомов у взрослых пациентов с целиакией на безглютеиновой диете [48].

4. Использование ингибиторов тканевой транслгутаминазы 2 (tTG2), поскольку аутоантитела к tTG2 в тонкой кишке при целиакии после употребления глютена, как правило, повышены вследствие высокой иммуногенности aberrантной транслгутаминазы. В предварительном рандомизированном клиническом исследовании терапия ZED1227, селективным пероральным ингибитором tTG2, значительно уменьшала повреждение слизистой оболочки двенадцатиперстной



кишки, индуцированное глютеном, у пациентов с целиакией [49].

5. Предотвращение последующей иммунной активации после поглощения глютенных иммунных пептидов через эпителиальный слой слизистой оболочки кишечника. Примеры включают блокаторы HLA-DQ2, которые предотвращают презентацию дендритных клеток антигенов дендритных клеток, иммунологические методы лечения, такие как вакцина Nexvax2 и TIMP-Glia, ингибиторы катепсина, иммуносупрессоры (кортикостероиды, азатиоприн и др.), и антицитокиновые агенты, нацеленные на TNF-α и интерлейкин-15.

Помимо указанных подходов проводятся исследования для оценки эффективности пробиотиков, пребиотиков, терапии гельминтами, например, с использованием *Necator americanus*,

диеты с низким содержанием FODMAP и заместительной терапии ферментами поджелудочной железы в контроле симптомов целиакии.

Заключение

Эволюционирование взаимоотношений человека и злаковых культур привело к развитию и распространению алиментарно-опосредованных заболеваний, наиболее эффективным лечением которых на данный момент считается элиминационная диета. БГД, вероятно, останется основой терапии целиакии в ближайшем будущем, поскольку все другие методы лечения находятся только на предварительных стадиях исследования. Идеальным терапевтическим агентом при целиакии станет тот, который позволит пациенту потреблять глютен в обычных количествах, не ставя под угрозу качество его жизни. ☺

Дополнительная информация

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

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

Участие авторов

И.Г. Бакулин – проведение внутреннего рецензирования статьи, утверждение итогового варианта текста рукописи; Е.А. Авалуева – концепция статьи, написание текста, систематизация научного материала; Е.А. Семенова – написание текста; Л.С. Орешко и С.И. Ситкин – написание и редактирование текста;

М.Ю. Серкова – редактирование текста. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

Литература / References

1. Khan K, Shewry PR, editors. Wheat: Chemistry and Technology. 4th ed. Woodhead Publishing and AACC International Press; 2009. 480 p.
2. Noland D, Drisko JA, Wagner L, editors. Integrative and Functional Medical Nutrition Therapy. Humana Press; 2020. 1101. doi: 10.1007/978-3-030-30730-1.
3. Vojdani A, Gushgari LR, Vojdani E. Interaction between food antigens and the immune system: Association with autoimmune disorders. *Autoimmun Rev.* 2020;19(3):102459. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102459.
4. Pena RJ. Wheat for Bread and Other Foods. In: Curtis BC, Rajaram S, Macpherson HG, editors. Bread Wheat – Improvement and Production, FAO Plant Production and Protection Series. Rome; 2002.
5. Pomeranz Y, editor. Modern Cereal Science and Technology. New York: VCH Publishers; 1987. 486 p.
6. Zentgraf H. Unser Brotgetreide Nr. 1. Mehl Rep. 2013;22(2):1. German.
7. Faridi H, Faubion M, editors. Wheat usage in Eastern Europe. St Paul, MN: American Association of Cereal Chemists; 1995. 292 p.
8. Seibel W. Wheat usage in Western Europe. In: Faridi H, Faubion JM, editors. Wheat end uses around the world. St Paul, MN: American Association of Cereal Chemists; 1995. p. 93–125.
9. Tatham AS, Gilbert SM, Fido RJ, Shewry PR. Extraction, separation, and purification of wheat gluten proteins and related proteins of barley, rye, and oats. *Methods Mol Med.* 2000;41:55–73. doi: 10.1385/1-59259-082-9:055.
10. Haraszi R, Chassaing H, Maquet A, Ulberth F. Analytical methods for detection of gluten in food – method developments in support of food labeling legislation. *J AOAC Int.* 2011;94(4):1006–1025.
11. Juhász A, Haraszi R, Békés F. ProPepper: a curated database for identification and analysis of peptide and immune-responsive epitope composition of cereal grain protein families. *Database (Oxford).* 2015;2015:bav100. doi: 10.1093/database/bav100.
12. Juhász A, Haraszi R, Békés F. Effects of Environmental Changes on the Allergen Content of Wheat Grain. In: Igrejas G, Ikeda TM, Guzmán C, editors. Wheat Quality For Improving Processing And Human Health. Springer; 2020. p. 453–470. doi: 10.1007/978-3-030-34163-3_19.
13. Warnig A, Buchner P, Savill G, Hawkesford M, Scherf K, Mühling KH. Foliar N application at anthesis alters grain protein composition and enhances baking quality in winter wheat only under a low N fertiliser regimen [Internet]. *European Journal of Agronomy.* 2019. doi: 10.1016/j.eja.2019.04.004.
14. Shewry PR, Piironen V, Lampi AM, Edelmann M, Kariluoto S, Nurmi T, Fernandez-Orozco R, Ravel C, Charmet G, Andersson AA, Aman P, Borros D, Gebruers K, Dornez E, Courtin CM, Delcour JA, Rakszegi M, Bedo Z, Ward JL. The HEALTHGRAIN wheat diversity screen: effects of genotype and environment on phytochemicals and dietary fiber components. *J Agric Food Chem.* 2010;58(17):9291–9298. doi: 10.1021/jf100039b.
15. Shewry PR, Tatham AS. The prolamin storage proteins of cereal seeds: structure and evolution. *Biochem J.* 1990;267(1):1–12. doi: 10.1042/bj2670001.
16. Shewry PR, Halford NG. Cereal seed storage proteins: structures, properties and role in grain utilization. *J Exp Bot.* 2002;53(370):947–958. doi: 10.1093/jexbot/53.370.947.
17. Weiss W, Huber G, Engel KH, Pethran A, Dunn MJ, Gooley AA, Görg A. Identification and characterization of wheat grain albumin/globulin allergens. *Electrophoresis.* 1997;18(5):826–833. doi: 10.1002/elps.1150180529.



18. Sampson HA, Metcalfe DD. Food allergies. *JAMA*. 1992;268(20):2840–2844.
19. Müntz K. Deposition of storage proteins. *Plant Mol Biol*. 1998;38(1–2):77–99.
20. Shewry PR, Beaudoin F, Jenkins J, Griffiths-Jones S, Mills EN. Plant protein families and their relationships to food allergy. *Biochem Soc Trans*. 2002;30(Pt 6):906–910. doi: 10.1042/bst0300906.
21. Balakireva AV, Zamyatnin AA. Properties of Gluten Intolerance: Gluten Structure, Evolution, Pathogenicity and Detoxification Capabilities. *Nutrients*. 2016;8(10):644. doi: 10.3390/nu8100644.
22. Juhász A, Belova T, Florides CG, Maulis C, Fischer I, Gell G, Birinyi Z, Ong J, Keeble-Gagnère G, Maharajan A, Ma W, Gibson P, Jia J, Lang D, Mayer KFX, Spannagl M; International Wheat Genome Sequencing Consortium, Tye-Din JA, Appels R, Olsen OA. Genome mapping of seed-borne allergens and immunoresponsive proteins in wheat. *Sci Adv*. 2018;4(8):eaar8602. doi: 10.1126/sciadv.aar8602.
23. Парфенов АИ, Маев ИГ, Баранов АА, Бакулин ИГ, Сабельникова ИА, Крумс ЛМ, Бельмер СБ, Боровик ТЭ, Захарова ИН, Дмитриева ЮА, Рославцева ЕА, Корниенко ЕА, Хавкин АИ, Потапов АС, Ревнова МО, Мухина ЮГ, Щербakov ПЛ, Федоров ЕД, Белоусова ЕА, Халиф ИЛ, Хомерики СГ, Ротин ДЛ, Воробьева НН, Пивник АВ, Гудкова РБ, Быкова СВ, Чернин ВВ, Вохмянина НВ, Пухликова ТВ, Дегтярев ДА, Дамулин ИВ, Мкртумян АМ, Джулай СГ, Тетруашвили НК, Барановский АЮ, Назаренко ЛИ, Харитонов АГ, Лоранская ИЛ, Яковенко ЭП, Сейфудинов РГ, Ливзан МА, Абрамов ДА, Осипенко МФ, Орешко ЛВ, Ткаченко ЕИ, Ситкин СИ, Ефремов ЛИ, Курьянинова ВА, Климов ЛЯ. Всероссийский консенсус по диагностике и лечению целиакии у детей и взрослых (принят на 42-й Научной сессии ЦНИИГ. Педиатрия. *Consilium Medicum*. 2016;(1):6–19. [Parfenov AI, Maev IV, Baranov AA, Bakulin IG, Sabelnikova EA, Krums LM, Belmer SV, Borovik TE, Zakharova IN, Dmitrieva YuA, Roslavtseva EA, Kornienko EA, Khavkin AI, Potapov AS, Revnova MO, Mukhina YuG, Shcherbakov PL, Fedorov ED, Belousova EA, Khalif IL, Khomeriki SG, Rotin DL, Vorobeva NN, Pivnik AV, Gudkova RB, Bykova SV, Chernin VV, Vokhmyanina NV, Degtyarev DA, Damulin IV, Mkrtyunyan AM, Dzhalai GS, Tetruashvili NK, Baranovsky AYU, Nazarenko LI, Kharitonov AG, Loranskaya ID, Yakovenko EP, Livzan MA, Osipenko MF, Oreshko LS, Tkachenko EI, Sitkin SI, Efremov LI, Kuryaninova VA, Klimov LYa. [Russian Consensus on the diagnosis and treatment of celiac disease in children and adults]. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2016;(1):6–19.]
24. Al-Toma A, Volta U, Auricchio R, Castillejo G, Sanders DS, Cellier C, Mulder CJ, Lundin KEA. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. *United European Gastroenterol J*. 2019;7(5):583–613. doi: 10.1177/2050640619844125.
25. Орешко ЛС, Бакулин ИГ, Авалуева ЕБ, Семенова ЕА, Ситкин СИ. Современное представление о целиакии взрослых. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;(4):84–95. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-188-4-84-95. [Oreshko LS, Bakulin IG, Avalueva EB, Semenova EA, Sitkin SI. [Modern understanding of adult celiac disease]. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;(4):84–95. Russian. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-188-4-84-95.]
26. Lionetti E, Catassi C. Co-localization of gluten consumption and HLA-DQ2 and -DQ8 genotypes, a clue to the history of celiac disease. *Dig Liver Dis*. 2014;46(12):1057–1063. doi: 10.1016/j.dld.2014.08.002.
27. Singh P, Arora A, Strand TA, Leffler DA, Catassi C, Green PH, Kelly CP, Ahuja V, Makharia GK. Global Prevalence of Celiac Disease: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(6):823–836.e2. doi: 10.1016/j.cgh.2017.06.037.
28. Arranz E, Montalvillo E, Garrote JA. Immunopathogenesis of Celiac Disease [Internet]. 2014. doi: 10.3926/oms.213.
29. Tack GJ, Verbeek WH, Schreurs MW, Mulder CJ. The spectrum of celiac disease: epidemiology, clinical aspects and treatment. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010;7(4):204–213. doi: 10.1038/nrgastro.2010.23.
30. Villafuerte-Galvez J, Vanga RR, Dennis M, Hansen J, Leffler DA, Kelly CP, Mukherjee R. Factors governing long-term adherence to a gluten-free diet in adult patients with coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;42(6):753–760. doi: 10.1111/apt.13319.33.
31. Бакулин ИГ, Авалуева ЕБ, Орешко ЛС, Ситкин СИ, Шевяков МА, Серкова МЮ, Семенова ЕА. Диетотерапия при синдроме раздраженного кишечника. *Терапевтический архив*. 2020;92(8):118–127. doi: 10.26442/00403660.2020.08.000759. [Bakulin IG, Avalueva EB, Oreshko LS, Sitkin SI, Shevyakov MA, Serkova MU, Semenova EA. [Diet therapy for irritable bowel syndrome]. *Therapeutic Archive*. 2020;92(8):118–127. doi: 10.26442/00403660.2020.08.000759.]
32. Polanco I, Celiac Disease: Background. In: Amil-Dias J, Polanco I, editors. *Advances in Celiac Disease: Improving Paediatric and Adult Care*. Springer; 2022. doi: 10.1007/978-3-030-82401-3_1.
33. Leffler DA, Edwards-George J, Dennis M, Schuppan D, Cook F, Franko DL, Blom-Hoffman J, Kelly CP. Factors that influence adherence to a gluten-free diet in adults with celiac disease. *Dig Dis Sci*. 2008;53(6):1573–1581. doi: 10.1007/s10620-007-0055-3.
34. Christophersen A, Ráki M, Bergseng E, Lundin KE, Jahnsen J, Sollid LM, Qiao SW. Tetramer-visualized gluten-specific CD4+ T cells in blood as a potential diagnostic marker for coeliac disease without oral gluten challenge. *United European Gastroenterol J*. 2014;2(4):268–278. doi: 10.1177/2050640614540154.
35. Guz-Mark A, Shamir R. New Fields of Research in Celiac Disease. In: Amil-Dias J, Polanco I, editors. *Advances in Celiac Disease: Improving Paediatric and Adult Care*. Springer; 2022. doi: 10.1007/978-3-030-82401-3_15.
36. Petersen J, van Bergen J, Loh KL, Kooy-Winkelaar Y, Beringer DX, Thompson A, Bakker SF, Mulder CJ, Ladell K, McLaren JE, Price DA, Rossjohn J, Reid HH, Koning F. Determinants of gliadin-specific T cell selection in celiac disease. *J Immunol*. 2015;194(12):6112–6122. doi: 10.4049/jimmunol.1500161.
37. Brottveit M, Ráki M, Bergseng E, Fallang LE, Simonsen B, Løvik A, Larsen S, Løberg EM, Jahnsen FL, Sollid LM, Lundin KE. Assessing possible celiac disease by an HLA-DQ2-gliadin Tetramer Test. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(7):1318–1324. doi: 10.1038/ajg.2011.23.
38. Sarna VK, Skodje GI, Reims HM, Risnes LF, Dahal-Koirala S, Sollid LM, Lundin KEA. HLA-DQ:gluten tetramer test in blood gives better detection of coeliac patients than biopsy after 14-day gluten challenge. *Gut*. 2018;67(9):1606–1613. doi: 10.1136/gutjnl-2017-314461.
39. Comino I, Real A, Vivas S, Síglez MÁ, Caminero A, Nistal E, Casqueiro J, Rodríguez-Herrera A, Cebolla A, Sousa C. Monitoring of gluten-free diet compliance in celiac patients by assessment of gliadin 33-mer equivalent epitopes in feces. *Am J Clin Nutr*. 2012;95(3):670–677. doi: 10.3945/ajcn.111.026708.
40. Moreno ML, Sánchez-Muñoz D, Sanders D, Rodríguez-Herrera A, Sousa C. Verifying Diagnosis of Refractory Celiac Disease With Urine Gluten Immunogenic Peptides as Biomarker. *Front Med (Lausanne)*. 2021;7:601854. doi: 10.3389/fmed.2020.601854.
41. Roca M, Donat E, Masip E, Crespo-Escobar P, Cañada-Martínez AJ, Polo B, Ribes-Koninckx C. Analysis of gluten immunogenic peptides in feces to assess adherence to the gluten-free diet in pediatric celiac patients. *Eur J Nutr*. 2021;60(4):2131–2140. doi: 10.1007/s00394-020-02404-z.
42. Stefanolo JP, Tálamo M, Dodds S, de la Paz Temprano M, Costa AF, Moreno ML, Pinto-Sánchez MI, Smecuol E, Vázquez H, Gonzalez A, Niveloni SI, Mauriño E, Verdu EF, Bai JC. Real-World Gluten Exposure in Patients With Celiac Disease on Gluten-Free Diets, Determined From Gliadin Immunogenic Peptides in Urine and Fecal Samples. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021;19(3):484–491.e1. doi: 10.1016/j.cgh.2020.03.038.
43. Yoosuf S, Makharia GK. Evolving Therapy for Celiac Disease. *Front Pediatr*. 2019;7:193. doi: 10.3389/fped.2019.00193.



44. Carroccio A, Di Prima L, Noto D, Fayer F, Ambrosiano G, Villanacci V, Lammers K, Lafiandra D, De Ambrogio E, Di Fede G, Iacono G, Pogna N. Searching for wheat plants with low toxicity in celiac disease: Between direct toxicity and immunologic activation. *Dig Liver Dis.* 2011;43(1):34–39. doi: 10.1016/j.dld.2010.05.005.
45. Lähdeaho ML, Kaukinen K, Laurila K, Vuotikka P, Koivurova OP, Kärjä-Lahdensuu T, Marcantonio A, Adelman DC, Mäki M. Glutenase ALV003 attenuates gluten-induced mucosal injury in patients with celiac disease. *Gastroenterology.* 2014;146(7):1649–1658. doi: 10.1053/j.gastro.2014.02.031.
46. Wolf C, Siegel JB, Tinberg C, Camarca A, Gianfrani C, Paski S, Guan R, Montelione G, Baker D, Pultz IS. Engineering of Kuma030: A Gliadin Peptidase That Rapidly Degrades Immunogenic Gliadin Peptides in Gastric Conditions. *J Am Chem Soc.* 2015;137(40):13106–13113. doi: 10.1021/jacs.5b08325.
47. Leffler DA, Kelly CP, Abdallah HZ, Colatrella AM, Harris LA, Leon F, Arterburn LA, Paterson BM, Lan ZH, Murray JA. A randomized, double-blind study of larazotide acetate to prevent the activation of celiac disease during gluten challenge. *Am J Gastroenterol.* 2012;107(10):1554–1562. doi: 10.1038/ajg.2012.211.
48. ClinicalTrials.gov. Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Larazotide Acetate for the Relief of CeD Symptoms [Internet]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03569007>.
49. Schuppan D, Mäki M, Lundin KEA, Isola J, Friesing-Sosnik T, Taavela J, Popp A, Koskenpato J, Langhorst J, Hovde Ø, Lähdeaho ML, Fusco S, Schumann M, Török HP, Kupcinskas J, Zopf Y, Lohse AW, Scheinin M, Kull K, Biedermann L, Byrnes V, Stallmach A, Jahnsen J, Zeitz J, Mohrbacher R, Greinwald R; CEC-3 Trial Group. A Randomized Trial of a Transglutaminase 2 Inhibitor for Celiac Disease. *N Engl J Med.* 2021;385(1):35–45. doi: 10.1056/NEJMoa2032441.

Prospects for the treatment of gluten-associated diseases: on our daily bread, celiac disease, gluten proteins and more...

I.G. Bakulin¹ • E.B. Avalueva¹ • E.A. Semenova¹ • L.S. Oreshko¹ • M.Yu. Serkova¹ • S.I. Sitkin^{1,2}

Food safety all over the world is largely dependent on production of grains that are cultivated in 60% of agricultural lands. Wheat is the main food for millions of people and one of the three most commonly cultivated grain cultures worldwide, along with corn and rice. Modern wheat is a product of gene engineering interventions aimed at increased productivity, yields, nutrient quota, and storage time, as well as immunogenic properties. However, the consumption of gluten, a proline and glutamine-rich wheat, rye and barley protein, triggers gluten-dependent disorders, such as celiac disease, wheat allergy, baker's asthma and wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. This group of disorders are curable provided the correct diagnosis has been made and strict life-long gluten-free diet is implemented. Continuous patient's adherence to the gluten-free diet is associated with a number of medical and paramedical challenges, and the adherence level of the most

compliant patients does not exceed 80%. The paper discuss other treatment strategies to improve the nutrition of people with gluten-sensitive disorders, in particular, the reduction grain gluten content, gluten sequestration in the gut before its digestion, prevention of gluten absorption and subsequent immune cell activation, and administration of tissue transglutaminase 2 inhibitors.

Key words: celiac disease, cereals, wheat, gluten-free diet, gluten

For citation: Bakulin IG, Avalueva EB, Semenova EA, Oreshko LS, Serkova MYu, Sitkin SI. Prospects for the treatment of gluten-associated diseases: on our daily bread, celiac disease, gluten proteins and more... *Almanac of Clinical Medicine.* 2022;50(6):367–376. doi: 10.18786/2072-0505-2022-50-053.

Received 8 December 2022; revised 21 December 2022; accepted 26 December 2022; published online 28 December 2022

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests regarding the publication of this article.

Authors' contribution

I.G. Bakulin, internal review, approval of the final version of the manuscript; E.B. Avalueva, the paper concept, text writing, systematization of the research data; E.A. Semenova, text writing; L.S. Oreshko and S.I. Sitkin, text writing and editing, M.Yu. Serkova, text editing. All the authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Igor G. Bakulin – MD, PhD, Professor, Head of the Chair of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Dietetics named after S.M. Ryss¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6151-2021>. Tel.: +7 (812) 303 50 60. E-mail: igbakulin@yandex.ru

Elena B. Avalueva – MD, PhD, Associate Professor; Professor, Chair of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Dietetics named after S.M. Ryss¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6011-0998>

✉ Ul. Kirochnaya 41, Saint Petersburg, 191015, Russian Federation. Tel.: +7 (812) 303 50 60. E-mail: avalueva@mail.ru

Elena A. Semenova – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Dietetics named after S.M. Ryss¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7606-2556>. Tel.: +7 (812) 303 50 60. E-mail: kynardy@yandex.ru

Ludmila S. Oreshko – MD, PhD, Professor, Chair of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Dietetics named after S.M. Ryss¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2726-9996>. Tel.: +7 (812) 303 50 60. E-mail: oreshkol@yandex.ru

Margarita Yu. Serkova – MD, PhD, Assistant Professor, Chair of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Dietetics named after S.M. Ryss¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9600-3131>. Tel.: +7 (812) 303 50 60. E-mail: serkova.margarita@yandex.ru

Stanislav I. Sitkin – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Dietetics named after S.M. Ryss¹; Head of Epigenetics & Metagenomics Research Group, Institute of Perinatology and Pediatrics²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0331-0963>. Tel.: +7 (812) 303 50 60. E-mail: drsitkin@gmail.com

¹ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; ul. Kirochnaya 41, Saint Petersburg, 191015, Russian Federation

² Almazov National Medical Research Centre; ul. Akkuratova 2, Saint Petersburg, 197341, Russian Federation