



Влияние пищевой добавки E407a на экспрессию E-кадгерина в тонком кишечнике крыс

© А. С. Ткаченко, Г. И. Губина-Вакулик,
А. В. Поликарпова, А. И. Онищенко

Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков, Украина

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить особенности экспрессии эпителиального маркера E-кадгерина в эпителиальном слое и строме слизистой оболочки тонкого кишечника при употреблении пищевой добавки E407a.

Материалы и методы. Экспрессию E-кадгерина изучали иммуногистохимическим методом у 8 крыс популяции WAG, получавших ежедневно в течение 2 недель пищевую добавку E407a перорально в количестве 140 мг на кг веса, и 8 контрольных животных.

Результаты. Установлено, что употребление E407a приводит к снижению экспрессии E-кадгерина в эпителиоцитах ($0,037 \pm 0,004$ УЕОП против $0,129 \pm 0,021$ УЕОП у контроля, $p < 0,0001$) тонкого кишечника на фоне повышения количества кадгерин-положительных клеток в строме органа ($5,03 \pm 0,30$ клеток по сравнению с $2,55 \pm 0,20$ клеток в контрольной группе, $p < 0,0001$) на единицу площади (250×250 мкм).

Заключение. Пероральное употребление пищевой добавки E407a приводит к изменению особенностей экспрессии эпителиального маркера E-кадгерина, что может вносить вклад в нарушение эпителиального барьера кишечника.

Ключевые слова: хронические воспалительные заболевания кишечника, болезнь Крона, язвенный колит, эпителиально-мезенхимальный переход.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования (Ткаченко А.С.), сбор материала и создание базы образцов (А.В. Поликарпова, А.И. Онищенко), получение экспериментальных данных (Губина-Вакулик Г.И.), статистическая обработка данных (Ткаченко А.С.), редактирование (А.С. Ткаченко, Г.И. Губина-Вакулик, А.В. Поликарпова, А.И. Онищенко), обсуждение данных (А.С. Ткаченко, Г.И. Губина-Вакулик, А.В. Поликарпова, А.И. Онищенко), обзор публикаций по теме статьи (А.С. Ткаченко, Г.И. Губина-Вакулик, А.В. Поликарпова, А.И. Онищенко), проверка критически важного содержания (Ткаченко А.С.), утверждение рукописи для публикации (А.С. Ткаченко, Г.И. Губина-Вакулик, А.В. Поликарпова, А.И. Онищенко).

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования: исследование выполнено в рамках НИР Харьковского национального медицинского университета (г. Харьков, Украина) «Биохимические механизмы индукции воспаления кишечника и средства его коррекции» (№ государственной регистрации 0120U102645).

Для цитирования: Ткаченко АС, Губина-Вакулик ГИ, Поликарпова АВ, Онищенко АИ. Влияние пищевой добавки E407a на экспрессию E-кадгерина в тонком кишечнике крыс. *Проблемы здоровья и экологии*. 2021;18(2):94–101. <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-2-14>

Effect of the food additive E407a on E-cadherin expression in the small intestine

© Anton S. Tkachenko, Galina I. Gubina-Vakulyck,
Hanna V. Polikarpova, Anatolii I. Onishchenko

Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

ABSTRACT

Objective: to assess the features of the expression of the epithelial marker E-cadherin in the epithelial layer and stroma of the small intestinal mucous membrane after the administration of the food additive E407a.

Materials and methods. E-cadherin expression was studied by the immunohistochemical method in 8 WAG rats receiving daily the food additive E407a orally for a period of 2 weeks in the amount of 140 mg per kg of body weight, and 8 control animals.

Results. It has been found that the administration of E407a leads to reduced E-cadherin expression in intestinal epithelial cells (0.037 ± 0.004 U versus 0.129 ± 0.021 U in the control group, $p < 0.0001$) related to

an increase in the number of E-cadherin-positive cells in the stroma of the organ (5.03 ± 0.30 cells compared to 2.55 ± 0.20 cells in the control group, $p < 0.0001$) per unit of area (250×250 micron).

Conclusion. Ingestion of the food additive E407a leads to a change in the expression patterns of the epithelial marker E-cadherin, which may contribute to the disruption of the intestinal epithelial barrier.

Key words: *chronic inflammatory bowel diseases, Crohn's disease, ulcerative colitis, epithelial-mesenchymal transition.*

Author contributions: research concept and design (Tkachenko AS), collecting material and creating a sample database (Polikarpova HV, Onishchenko AI), obtaining experimental data (Gubina-Vakulyck GI), statistical data processing (Tkachenko AS), editing (Tkachenko AS, Gubina-Vakulyck GI, Polikarpova HV, Onishchenko AI), discussing data (Tkachenko AS, Gubina-Vakulyck GI, Polikarpova HV, Onishchenko AI), reviewing publications on the topic of the article (Tkachenko AS, Gubina-Vakulyck GI, Polikarpova HV, Onishchenko AI), checking critical content (Tkachenko AS), approving the manuscript for publication (Tkachenko AS, Gubina-Vakulyck GI, Polikarpova HV, Onishchenko AI).

Conflict of interests: authors declare no conflict of interest.

Funding: The study was performed as a fragment of the research entitled "Biochemical Mechanisms for the Induction of Intestinal Inflammation and the Ways of its Correction (Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; state registration number 0120U102645).

For citation: Tkachenko AS, Gubina-Vakulyck GI, Polikarpova HV, Onishchenko AI. Effect of the food additive E407a on E-cadherin expression in the small intestine. *Health and Ecology Issues*. 2021;18(2):94-101. (In Russ.). <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-2-14>

Введение

В последние годы биомолекулы морских водорослей, в частности углеводы, активно применяются в пищевой и фармацевтической промышленности [1]. Наиболее распространенными и широко изученными коммерчески доступными веществами подобного рода являются каррагинаны, которые служат компонентами клеточных стенок красных морских водорослей. Каррагинаны — линейные, полианионные, сульфатированные галактаны, состоящие из повторяющихся дисахаридных фрагментов с чередующимися β -D-галактопиранозными и α -галактопиранозными или 3,6-ангидро- α -галактопиранозными циклами, соединенными гликозидными связями [2]. Таким образом, в структурном плане они напоминают гликозаминогликаны внеклеточного матрикса. Каррагинаны, полученные в первую очередь из водорослей *Eucheuma*, используются в качестве пищевых добавок в продуктах питания благодаря их гелеобразующим и гидроколлоидным свойствам [3]. В странах - членах Европейского союза каррагинаны зарегистрированы в качестве пищевых добавок E407 (очищенный каррагинан) и E407a (полуочищенный каррагинан). В связи с многочисленными сообщениями о небезопасности пищевых каррагинанов Европейское агентство по безопасности продуктов питания (EFSA) запросило технические и токсикологические данные по каррагинану (E407), который используется в пищевых продуктах для всех групп населения, включая младен-

цев в возрасте до 16 недель (EFSA-Q-number: EFSA-Q-2018-00771). В частности, показана роль каррагинанов в развитии хронических воспалительных заболеваний кишечника (ХВЗК), а именно болезни Крона (БК) и неспецифического язвенного колита (НЯК) [4, 5]. ХВЗК — мультифакториальная патология, которая развивается на фоне генетической предрасположенности при воздействии неблагоприятных факторов внешней среды (в том числе и характера питания) и характеризуется неадекватным ответом иммунной системы на микрофлору желудочно-кишечного тракта с развитием хронического воспаления. Этиопатогенез ХВЗК сложен и многогранен. Однако в контексте данной статьи необходимо отметить, что развитие заболевания сопровождается повышением проницаемости эпителиального барьера кишечника, что усугубляет течение воспалительного процесса. Следует обратить внимание на тот факт, что эпителиальный белок E-кадгерин имеет первостепенное значение для поддержания целостности эпителия слизистой оболочки кишечника, и следовательно, выполняет барьерную функцию, предотвращая попадание представителей микрофлоры кишечника в более глубокие субэпителиальные слои [6]. E-кадгерин представляет собой белок с молекулярной массой около 120 кДа и является одной из ключевых молекул клеточной адгезии, опосредующих межклеточные взаимодействия эпителиальных клеток [7]. Таким образом, нарушения экспрессии E-кадгерина в кишечнике, которые наблю-

даются при воспалительных процессах, могут приводить к повреждению эпителиального барьера с вовлечением микрофлоры кишечника, что может усугубить течение воспаления. В частности, БК и НЯК сопровождаются изменениями паттерна экспрессии Е-кадгерина в тканях кишечника, а именно снижением содержания данной молекулы адгезии в клетках эпителиального слоя слизистой оболочки кишечника [6, 8]. Таким образом, можно предположить, что вклад каррагинана в этиологию ХВЗК может быть опосредован и влиянием данной пищевой добавки на экспрессию протекторного белка Е-кадгерина.

Цель исследования

Провести качественную и количественную оценку экспрессии эпителиального маркера Е-кадгерина в эпителиальном слое и собственной пластинке слизистой оболочки тонкого кишечника на фоне перорального употребления пищевой добавки Е407а (полученный каррагинан).

Материалы и методы

Для проведения эксперимента были отобраны 16 половозрелых крыс популяции WAG весом 160–190 г, которые были случайным образом разделены на две равные группы по 8 животных в каждой. Полуочищенный каррагинан в дозировке 140 мг на кг веса вводился животным опытной группы перорально в течение 2 недель в виде раствора в питьевой воде. Крысы из контрольной группы получали эквивалентное количество питьевой воды, которая не содержала указанную пищевую добавку. Акклиматизация крыс проходила в виварии и началась за 2 недели до начала эксперимента. При этом животные содержались по 4 особи в клетке при температуре 24 ± 2 °С и относительной влажности воздуха 50–60 %.

Исследование одобрено на заседании Комиссии по биоэтике Харьковского национального медицинского университета. Работа выполнялась в соответствии с «Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых в экспериментальных и иных научных целях» (ETS 123).

Иммуногистохимическое исследование проводили с использованием ткани тонкого кишечника животных опытной и контрольной групп. После извлечения и перфузии физиологическим раствором фрагменты тонкого кишечника фиксировались в 10 % нейтральном формалине и заливались в па-

рафин. Полученные срезы толщиной 4–5 мкм окрашивались с использованием антител к Е-кадгерину в соответствии со стандартным протоколом [9]. Систему детекции «UltraVision Quanto HRP DAB» (Thermo Fisher Scientific, США) использовали с целью визуализации. Коричневое окрашивание считалось положительным.

Уровень экспрессии Е-кадгерина количественно оценивали морфометрическим методом и выражали в условных единицах оптической плотности (УЕОП). Числовые значения яркости фона делили на яркость визуализированных скоплений Е-кадгерина в эпителиальных клетках. Затем брали десятичный логарифм от полученного соотношения. В каждом микропрепарате проводился подсчет в пяти различных полях зрения.

Количество Е-кадгерин-положительных клеток в строме оценивалось на единицу площади (250×250 мкм). В каждом препарате анализ количества клеток, экспрессирующих Е-кадгерин, в собственной пластинке тонкого кишечника проводился в пяти полях зрения ($\times 400$). Для оценки разницы между абсолютными и относительными значениями количества Е-кадгерин-содержащих клеток в группах сравнивались показатели общего количества экспрессирующих клеток, а также соотношение между Е-кадгерин-положительными и Е-кадгерин-отрицательными клетками [10]. Более того, общий процент Е-кадгерин-положительных клеток оценивался по шкале от 0 до 5 баллов в зависимости от количества клеток на участок площадью 1 mm^2 . Балл от 0 до 5 присваивался при наличии, соответственно, 0–2, 3–5, 6–8, 9–11, 12–14, 15 и более окрашенных клеток. В каждом микропрепарате оценивали 5 полей зрения [11].

При разработке дизайна эксперимента рассчитывалась мощность выборки для обеспечения возможности корректно сравнивать результаты в двух группах животных. Расчет осуществлялся с помощью программы «G*Power 3». Планируемая мощность исследования равнялась 0,8, а ошибка I рода — 5 %.

Статистическую обработку полученных результатов морфометрического исследования проводили с помощью программы «Graph Pad Prism 5.0» (США). Нормальность распределения оценивали с помощью критериев Холмгорова-Смирнова и Шапиро — Уилка. Использовали параметрический критерий Стьюдента при количественной оценке разницы экспрессии Е-кадгерина между двумя независимыми группами. Данные представлены в виде сред-

него значения и значения среднеквадратического отклонения. Разница считалась статистически значимой при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Обнаружено, что в эпителиальном слое слизистой оболочки тонкого кишечника контрольных образцов Е-кадгерин экспрессируется равномерно по цитоплазме. В то же время в опытной группе даже визуально можно отметить существенное снижение экспрессии Е-кадгерина в цитоплазме эпителиоцитов. Имеются очаги практически с отсутствием экспрессии Е-кадгерина. Количественный анализ экспрессии Е-кадгерина в эпителиоцитах тонкого кишечника показал, что употребление пищевой добавки Е407а

приводит к снижению уровня экспрессии данного маркера у животных опытной группы по сравнению с контролем (риснок 1). В неизменном эпителиальном слое слизистой оболочки тонкого кишечника животных контрольной группы показатель оптической плотности составил $0,129 \pm 0,021$ УЕОП и $0,037 \pm 0,004$ УЕОП — у животных, которые употребляли полуочищенный каррагинан в течение 2 недель (рисунк 2). Разница была статистически значимой ($p < 0,0001$). Подобные изменения значений оптической плотности указывают на снижение экспрессии Е-кадгерина в эпителиоцитах тонкого кишечника при пероральном приеме пищевой добавки Е407а.

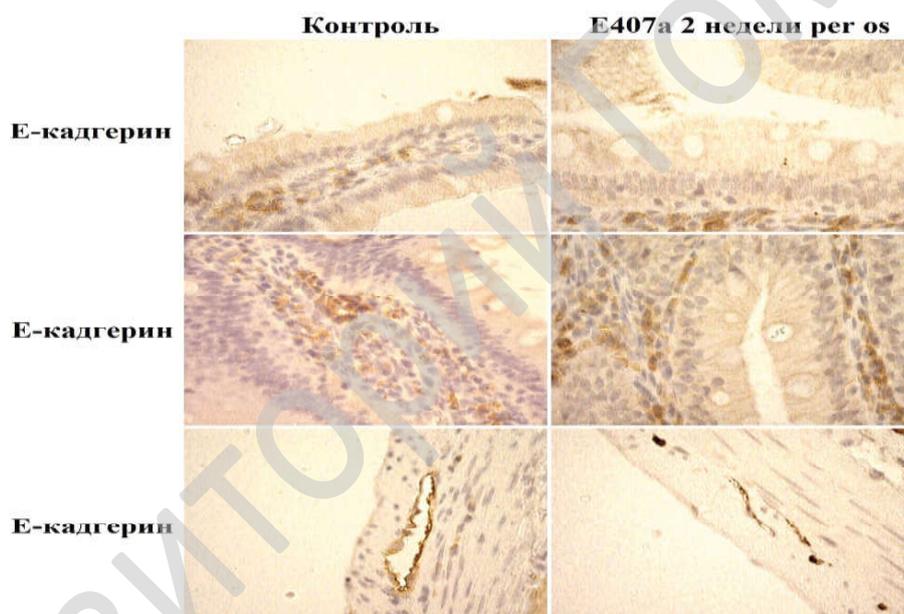


Рисунок 1. Иммуногистохимическое исследование. Маркер Е-кадгерин ($\times 400$). Пищевая добавка Е407а. Снижение интенсивности экспрессии маркера в клетках эпителиального слоя и эндотелия сосудов при увеличении клеток, экспрессирующих Е-кадгерин, в строме тонкого кишечника

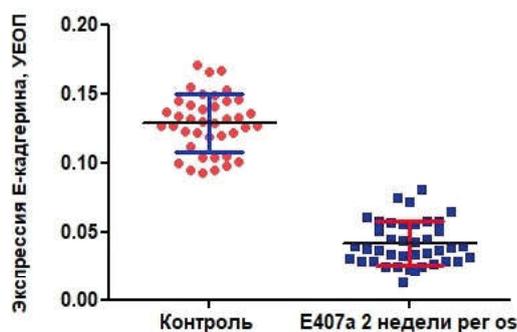


Рисунок 2. Сравнительный анализ интенсивности экспрессии Е-кадгерина в эпителиоцитах (УЕОП). Пероральное употребление полуочищенного каррагинана. Снижение экспрессии эпителиального маркера Е-кадгерина по сравнению с контролем

При анализе экспрессии Е-кадгерина в собственной пластинке слизистой оболочки тонкого кишечника установлено, что у животных опытной группы наблюдалось статистически значимое ($p < 0,0001$) повышение абсолютного количества Е-кадгерин-положительных клеток в строме ($5,03 \pm 0,30$ клеток) на площади 250×250 мкм по сравнению с контрольной группой ($2,55 \pm 0,20$ клеток) (рисунок 3). Числовые значения баллов по шкале иммуногистохимического скоринга, характеризующие экспрессию Е-кадгерина в строме слизистой оболочки тонкого кишечника, также было выше у особей, употреблявших пищевую добавку Е407а ($1,38 \pm 0,11$ УОЕП против $0,45 \pm 0,08$ УОЕП контроля, $p < 0,0001$) (рисунок 3). Однако не было обнаружено статистически значимых различий ($p = 0,92$) в числовых значениях соотношения Е-кадгерин-положительных клеток к Е-кадгерин-отрицательным клеткам. Данный показатель составил $0,67 \pm 0,05$ УОЕП у животных опытной группы на фоне $0,68 \pm 0,07$ УОЕП — у контрольной группы (рисунок 3), что может быть обусловлено наличием инфильтрации стромы, и соответственно, увеличением количества Е-кадгерин-отрицательных клеток.

Особое значение имеет выраженность иммуногистохимической реакции на Е-кадгерин в эндотелии мелких сосудов в стенке тонкого кишечника. В опытной группе часто обнаруживаются капилляры, венулы с пониженной экспрессией белка в слое эндотелия, что может указывать на повышенную проницаемость сосудов микроциркуляторного русла.

Обнаруженные особенности локализации экспрессии Е-кадгерина в эпителиальном слое могут быть обусловлены как их цилиндрической формой с очень малым диаметром основания (эпителиоциты очень узкие), так и большой подвижностью эпителия в кишечнике, ведь молодые эпителиоциты со дна желез мигрируют по поверхности базальной мембраны на вершину ворсинки, при этом созревая и функционируя, используя свой внутриклеточный потенциал, то есть постоянно мигрирующие клетки не могут быть «жестко» соединены.

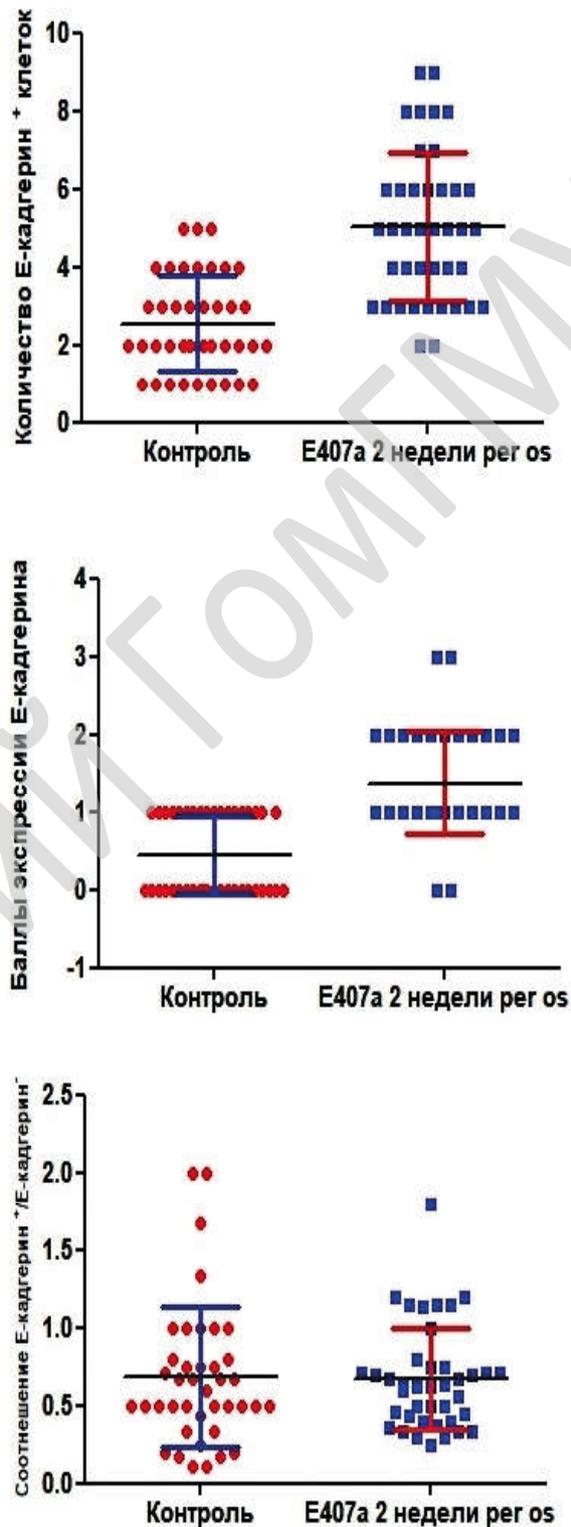


Рисунок 3. Сравнительный анализ экспрессии Е-кадгерина в клетках собственной пластинки слизистой оболочки. Пищевая добавка Е407а. Увеличение количества клеток, экспрессирующих Е-кадгерин, в строме органа в сравнении с контролем.

Полученные результаты подтверждают, что в первую очередь E-кадгерин экспрессируется в эпителиальном слое кишечника. Однако количественный анализ его экспрессии выявил снижение экспрессии E-кадгерина в эпителии на фоне увеличения количества E-кадгерин-положительных клеток в собственной пластинке слизистой оболочки тонкого кишечника в ответ на употребление пищевой добавки E407a. Следует отметить, что отсутствие отличий значений соотношения E-кадгерин-положительных клеток к E-кадгерин-отрицательным клеткам в строме между опытной и контрольной группами при увеличении абсолютного числа клеток, экспрессирующих кадгерин, на фоне приема животными каррагинана указывает на инфильтрацию стромы другими клетками, которые не содержат E-кадгерина. В частности, это могут быть лейкоциты. Данный вывод подтверждается экспериментальными данными о наличии лимфоцитарно-макрофагальной инфильтрации в тонком кишечнике при употреблении каррагинана [13]. Кроме того, мы полагаем, что изменения в экспрессии E-кадгерина, которые мы обнаружили в данном исследовании, могут быть обусловлены активацией процессов эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП), которая характерна для воспалительных процессов желудочно-кишечного тракта. ЭМП представляет собой процесс, характеризующийся потерей эпителиальными клетками эпителиальных маркеров (в частности, E-кадгерина) на фоне приобретения мезенхимального фенотипа (экспрессия виментина, фасцина и других мезенхимальных маркеров) [14]. При этом клетки становятся мобильными, мигрируют в более глубокие слои (например, в собственную пластинку) и вносят вклад в синтез

компонентов межклеточного матрикса, что в дальнейшем способствует развитию фиброза. В одной из работ показано, что E407a приводит к гиперэкспрессии мезенхимального маркера фасцина в тонком кишечнике у животных [15], что в сочетании со снижением экспрессии E-кадгерина в эпителиальном слое указывает на активацию процессов ЭМП. Следует отметить, что E-кадгерин является каноническим эпителиальным маркером, который не экспрессируется в клетках мезенхимального происхождения [8]. Следовательно, экспрессия E-кадгерина не наблюдается в фибробластоподобных клетках, которые являются продуктами ЭМП. Тем не менее, когда клетки теряют свой эпителиальный фенотип и приобретают новый мезенхимальный фенотип во время ЭМП, они могут находиться в промежуточном состоянии и одновременно экспрессировать как эпителиальные, так и мезенхимальные маркеры [12]. Можно предположить, что увеличение количества клеток, экспрессирующих E-кадгерин, обнаруженное в собственной пластинке тонкого кишечника на фоне употребления каррагинана, можно частично объяснить этим феноменом.

Заключение

Таким образом, пероральное употребление пищевой добавки E407a приводит к перераспределению E-кадгерина в слизистой оболочке тонкого кишечника с уменьшением экспрессии в эпителиальных клетках и увеличением экспрессии в строме. Подобные изменения могут вносить вклад в нарушения эпителиального барьера кишечника.

Список литературы

1. Kang HK, Seo CH, Park Y. The effects of marine carbohydrates and glycosylated compounds on human health. *Int J Mol Sci.* 2015;16(3):6018–6056. <https://doi.org/10.3390/ijms16036018>
2. Wang W, Wang SX, Guan HS. The antiviral activities and mechanisms of marine polysaccharides: an overview. *Mar Drugs.* 2012;10(12):2795–2816. <https://doi.org/10.3390/md10122795>
3. Saha D., Bhattacharya S. Hydrocolloids as thickening and gelling agents in food: A critical review. *J. Food Sci. Technol.* 2010;47:587–597. <https://doi.org/10.1007/s13197-010-0162-6>
4. Bhattacharyya S, Shumard T, Xie H, Dodda A, Varady KA, Feferman L, Halline AG, Goldstein JL, Hanauer SB, Tobacman JK. A randomized trial of the effects of the no-carrageenan diet on ulcerative colitis disease activity. *Nutr Healthy Aging.* 2017;4(2):181–192. <https://doi.org/10.3233/NHA-170023>
5. Martino JV, Van Limbergen J, Cahill LE. The Role of Carrageenan and Carboxymethylcellulose in the Development of Intestinal Inflammation. *Front Pediatr.* 2017;5:96. [published 2017 May 1]. <https://doi.org/10.3389/fped.2017.00096>
6. Daulagala AC, Bridges MC, Kourtidis A. E-cadherin beyond structure: a signaling hub in colon homeostasis and disease. *Int J Mol Sci.* 2019;20(11):2756. <https://doi.org/10.3390/ijms20112756>
7. Loh CY, Chai JY, Tang TF, Wong WF, Sethi G, Shanmugam MK, et al. The E-Cadherin and N-Cadherin Switch in Epithelial-to-Mesenchymal Transition: Signaling, Therapeutic Implications, and Challenges. *Cells.* 2019;8(10):1118. <https://doi.org/10.3390/cells8101118>
8. Schnoor M. E-cadherin Is Important for the maintenance of intestinal epithelial homeostasis under basal and inflammatory conditions. *Dig Dis Sci.* 2015;60(4):816–818. <https://doi.org/10.1007/s10620-015-3622-z>

9. Romaniuk A, Lyndin M, Sikora V, Lyndina Y, Panasovska K. Histological and immunohistochemical features of medullary breast cancer. *Folia Med Cracov.* 2015;55(2):41–48.

10. Eiró N, Pidal I, Fernandez-Garcia B, Junquera S, Lamelas ML, del Casar JM, et al. Impact of CD68/(CD3+CD20) ratio at the invasive front of primary tumors on distant metastasis development in breast cancer. *PLoS One.* 2012;7(12):e52796. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0052796>

11. Sjö Dahl G, Lövgren K, Lauss M, Chebil G, Patschan O, Gudjonsson S, et al. Infiltration of CD3⁺ and CD68⁺ cells in bladder cancer is subtype specific and affects the outcome of patients with muscle-invasive tumors. *Urol Oncol.* 2014;32 (6):791–797. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2014.02.007>

12. Chen S, Chen X, Li W, Shan T, Lin WR, Ma J et al. Conversion of epithelial-to-mesenchymal transition to mesenchymal-to-epithelial transition is mediated by oxygen concentration in pancreatic cancer cells. *Oncol*

Lett. 2018;15(5):7144–7152. <https://doi.org/10.3892/ol.2018.8219>

13. Tkachenko AS, Gubina-Vakulyck GI, Klochkov VK, Kavok NS, Onishchenko AI, Gorbach TV, Nakonechna OA. Experimental evaluation of the impact of gadolinium orthovanadate GdVO₄:Eu³⁺ nanoparticles on the carrageenan-induced intestinal inflammation. *Acta Medica (Hradec Králové)* 2020;63(1):18–24 <https://doi.org/10.14712/18059694.2020.11>

14. Yang J, Antin P, Bex G, Blanpain C, Brabletz T, Bronner M. et al., EMT International Association (TEMTIA). Guidelines and definitions for research on epithelial-mesenchymal transition. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2020;21(6):341–352. <https://doi.org/10.1038/s41580-020-0237-9>

15. Tkachenko AS. Features of fascin expression in the small intestine of rats exposed to processed Eucheuma seaweed. *J Clin Med Kaz.* 2019;4(54):40–44. <https://doi.org/10.23950/1812-2892-JCMK-00723>

References

1. Kang HK, Seo CH, Park Y. The effects of marine carbohydrates and glycosylated compounds on human health. *Int J Mol Sci.* 2015;16(3):6018–6056. <https://doi.org/10.3390/ijms16036018>

2. Wang W, Wang SX, Guan HS. The antiviral activities and mechanisms of marine polysaccharides: an overview. *Mar Drugs.* 2012;10(12):2795–2816. <https://doi.org/10.3390/md10122795>

3. Saha D., Bhattacharya S. Hydrocolloids as thickening and gelling agents in food: A critical review. *J. Food Sci. Technol.* 2010;47:587–597. <https://doi.org/10.1007/s13197-010-0162-6>

4. Bhattacharyya S, Shumard T, Xie H, Dodda A, Varady KA, Feferman L, Halline AG, Goldstein JL, Hanauer SB, Tobacman JK. A randomized trial of the effects of the no-carrageenan diet on ulcerative colitis disease activity. *Nutr Healthy Aging.* 2017;4(2):181–192. <https://doi.org/10.3233/NHA-170023>

5. Martino JV, Van Limbergen J, Cahill LE. The Role of Carrageenan and Carboxymethylcellulose in the Development of Intestinal Inflammation. *Front Pediatr.* 2017;5:96. [published 2017 May 1]. <https://doi.org/10.3389/fped.2017.00096>

6. Daulagala AC, Bridges MC, Kourtidis A. E-cadherin beyond structure: a signaling hub in colon homeostasis and disease. *Int J Mol Sci.* 2019;20(11):2756. <https://doi.org/10.3390/ijms20112756>

7. Loh CY, Chai JY, Tang TF, Wong WF, Sethi G, Shanmugam MK, et al. The E-Cadherin and N-Cadherin Switch in Epithelial-to-Mesenchymal Transition: Signaling, Therapeutic Implications, and Challenges. *Cells.* 2019;8(10):1118. <https://doi.org/10.3390/cells8101118>

8. Schnoor M. E-cadherin Is Important for the maintenance of intestinal epithelial homeostasis under basal and inflammatory conditions. *Dig Dis Sci.* 2015;60(4):816–818. <https://doi.org/10.1007/s10620-015-3622-z>

9. Romaniuk A, Lyndin M, Sikora V, Lyndina Y, Panasovska K. Histological and immunohistochemical

features of medullary breast cancer. *Folia Med Cracov.* 2015;55(2):41–48.

10. Eiró N, Pidal I, Fernandez-Garcia B, Junquera S, Lamelas ML, del Casar JM, et al. Impact of CD68/(CD3+CD20) ratio at the invasive front of primary tumors on distant metastasis development in breast cancer. *PLoS One.* 2012;7(12):e52796. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0052796>

11. Sjö Dahl G, Lövgren K, Lauss M, Chebil G, Patschan O, Gudjonsson S, et al. Infiltration of CD3⁺ and CD68⁺ cells in bladder cancer is subtype specific and affects the outcome of patients with muscle-invasive tumors. *Urol Oncol.* 2014;32 (6):791–797. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2014.02.007>

12. Chen S, Chen X, Li W, Shan T, Lin WR, Ma J et al. Conversion of epithelial-to-mesenchymal transition to mesenchymal-to-epithelial transition is mediated by oxygen concentration in pancreatic cancer cells. *Oncol Lett.* 2018;15(5):7144–7152. <https://doi.org/10.3892/ol.2018.8219>

13. Tkachenko AS, Gubina-Vakulyck GI, Klochkov VK, Kavok NS, Onishchenko AI, Gorbach TV, Nakonechna OA. Experimental evaluation of the impact of gadolinium orthovanadate GdVO₄:Eu³⁺ nanoparticles on the carrageenan-induced intestinal inflammation. *Acta Medica (Hradec Králové)* 2020;63(1):18–24 <https://doi.org/10.14712/18059694.2020.11>

14. Yang J, Antin P, Bex G, Blanpain C, Brabletz T, Bronner M. et al., EMT International Association (TEMTIA). Guidelines and definitions for research on epithelial-mesenchymal transition. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2020;21(6):341–352. <https://doi.org/10.1038/s41580-020-0237-9>

15. Tkachenko AS. Features of fascin expression in the small intestine of rats exposed to processed Eucheuma seaweed. *J Clin Med Kaz.* 2019;4(54):40–44. <https://doi.org/10.23950/1812-2892-JCMK-00723>

Информация об авторах / Information About the Authors

Ткаченко Антон Сергеевич, к.м.н., доцент, директор НИИ экспериментальной и клинической медицины, Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков, Украина; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1029-1636>; e-mail: antontkachenko555@gmail.com

Anton S. Tkachenko, PhD (Med), Associate Professor, Director of the Research Institute of Experimental and Clinical Medicine, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1029-1636>; e-mail: antontkachenko555@gmail.com

Губина-Вакулик Галина Ивановна, д.м.н., профессор, профессор кафедры патологической анатомии, Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков, Украина; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1207-2688>; e-mail: vgipatology@gmail.com

Поликарпова Анна Валериевна, к.б.н., доцент кафедры биологической химии, Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков, Украина; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9280-9285>; e-mail: h.polikarpova@yahoo.com

Онищенко Анатолий Игоревич, к.м.н., заместитель директора НИИ экспериментальной и клинической медицины, Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков, Украина; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2122-2361>; e-mail: onishchenkoai@ukr.net

Galina I. Gubina-Vakulyck, DMedSc, Professor, Professor at the Department of Pathological Anatomy, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1207-2688>; e-mail: vgipatology@gmail.com

Hanna V. Polikarpova, PhD (Biol), Associate Professor at the Department of Biological Chemistry, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9280-9285>; e-mail: h.polikarpova@yahoo.com

Anatolii I. Onishchenko, PhD (Med), Deputy Director of the Research Institute of Experimental and Clinical Medicine, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2122-2361>; e-mail: onishchenkoai@ukr.net

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Ткаченко Антон Сергеевич
e-mail: antontkachenko555@gmail.com

Anton S. Tkachenko
e-mail: antontkachenko555@gmail.com

Received / Поступила в редакцию 10.02.2021

Revised / Поступила после рецензирования 18.05.2021

Accepted / Принята к публикации 16.06.2021