

УДК 577.213

## ГИДРОЛИЗАТ *Saccharomyces cerevisiae*: ВЛИЯНИЕ НА ФУНКЦИОНАЛЬНОСТЬ И ТРАНСКРИПТОМ КЛЕТОК Caco-2

© 2024 г. М. Ю. Шкурников<sup>1, \*</sup>, С. И. Колесников<sup>2, 3</sup>, С. Б. Герасимов<sup>4</sup>, Д. С. Герасимов<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Национальный исследовательский университет “Высшая школа экономики”,  
Факультет биологии и биотехнологии, Москва, 101000 Россия

<sup>2</sup>Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, 119991 Россия

<sup>3</sup>Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека, Иркутск, 664003 Россия

<sup>4</sup>ООО “ГЕДА”, Обнинск, 249037 Россия

\*e-mail: mshkurnikov@hse.ru

Поступила в редакцию 05.08.2024 г.

После доработки 10.09.2024 г.

Принята к публикации 05.10.2024 г.

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) – группа хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Основные механизмы их развития – нарушение микробиоты и функции кишечного эпителия. Лечение включает медикаментозную терапию и диетическое питание. До настоящего времени не было исследований *in vitro* по изучению функционального состояния и транскриптома культивируемых клеток кишечного эпителия в зависимости от алиментарных факторов, таких как продукты для диетического лечебного питания и биологически активные добавки, используемые для коррекции функционального состояния кишечного барьера. Нами проанализирован транскриптом дифференцированных клеток Caco-2, формирующих модель кишечного барьера, и показано, что гидролизат дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* оказывает выраженное положительное действие на эпителий кишечника. Таким образом, этот продукт можно рекомендовать для коррекции микробиома и восстановления функциональной активности кишечника при ВЗК и для профилактики заболеваний ЖКТ.

**Ключевые слова:** эпителий кишечника, транскриптом, *Saccharomyces cerevisiae*, гидролизат, *ENO2*, *CYP11A1*, *PPARG*

DOI: 10.56304/S0234275824050107

Актуальная проблема современной медицины – разработка подходов и методов лечения воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК). Это группа хронических заболеваний, характеризующихся воспалением слизистой оболочки кишечника, в том числе к ним относятся болезнь Крона и язвенный колит. Эти заболевания могут привести к серьезным осложнениям, таким как кишечные кровотечения, перфорация кишечника и злокачественные опухоли. Одним из основных механизмов развития ВЗК является нарушение микробиоты кишечника [1].

Основные направления поиска методов лечения ВЗК – устранение воспаления, восстановление микробиоты и улучшение всасывания и барьерной функции кишечного эпителия. Наряду с медикаментозной терапией особое внимание уделяется

методам диетотерапии, использованию продуктов функционального питания и направленному изменению микробиоты.

Микробиота кишечника – это сообщество микроорганизмов, включая бактерии, вирусы и грибы, соотношение и активность которых играют важную роль в поддержании нормальной физиологии не только желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), но и иммунной системы. Нарушение состава микробиоты может привести к развитию воспаления и повреждению слизистой оболочки кишечника. В результате нарушаются два ключевых процесса в кишечнике: всасывание и/или барьерная функция [2].

Предполагается, что причина дисфункции барьера кроется в дефектах мембранного транспорта в эпителии, что усиливает стресс и возрастные патологии в метаболоме. В результате ворсинки становятся длиннее, плотность энтероцитов, бокаловидных клеток и других специализированных

*Список сокращений:* ВЗК – воспалительные заболевания кишечника; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; ПГ – продукт для диетического питания Геда.

клеток слизистой оболочки кишечника снижается. Кроме того, увеличивается проницаемость эпителиального барьера из-за снижения экспрессии белков плотных контактов [3].

Повышенная проницаемость кишечника приводит к тому, что в организм поступает больше токсинов, антигенов и бактерий [4]. Ранее М. Neston и др. [5] обнаружили, что у пожилых людей и пациентов с болезнью Альцгеймера в кишечнике идет низкоинтенсивное воспаление.

Цель работы — анализ функционального состояния и транскриптома монослоя дифференцированных клеток кишечного эпителия Caco-2 для оценки новых продуктов диетического лечебного питания и биологически активных добавок (БАД) как алиментарного фактора коррекции функционального состояния кишечного барьера. Ранее подобные исследования не проводились.

## УСЛОВИЯ ЭКСПЕРИМЕНТА

### *Клеточная модель кишечного барьера человека*

Культивирование клеток линии Caco-2 (Российская коллекция клеточных культур позвоночных, Институт цитологии Российской академии наук, Санкт-Петербург) и получение их монослоя проводили по описанной ранее методике [6]. Клетки Caco-2 ( $5.5 \times 10^3$ ) высаживали на проницаемую мембрану Transwell с диаметром пор 1 мкм (Corning, США) в 50 мкл полной питательной среды: DMEM с 4.5 г/л глюкозы (Gibco, США), 10% эмбриональной сыворотки крупного рогатого скота (FBS; Gibco), 2 mM L-глутамин (“ПанЭко”, Россия), 100 Ед/мл пенициллина, 100 мкг/мл стрептомицина (Gibco). В нижнюю камеру лунки с мембранной вставкой вносили 235 мкл полной питательной среды. Клетки культивировали при 37°C и 5% CO<sub>2</sub> в инкубаторе MCO-18AC (Sanyo, Япония) до образования монослоя и затем еще 3 нед для достижения состояния дифференцированного монослоя. Питательную среду меняли каждые 2–3 сут.

### *Гидролизат Saccharomyces cerevisiae*

В качестве гидролизата дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* использовали продукт для диетического лечебного питания Геда (ПГ; ООО “Геда”, Россия). Этот препарат содержит в своем составе 39.4% аминокислот, в том числе 18.6% незаменимых и 20.8% заменимых [7].

В дифференцированный монослой клеток Caco-2 вносили ПГ в концентрациях 2.5, 5 или 10 мг/мл в полной питательной среде и инкубировали в течение 72 ч.

### *Оценка трансэпителиального сопротивления монослоя клеток Caco-2*

Трансэпителиальное сопротивление (TEER) монослоя клеток Caco-2 измеряли на вставках Transwell через 24 и 72 ч культивирования клеток с ПГ. Transwell извлекали из инкубатора и при комнатной температуре проводили измерение, используя электрод STX100C96 (World Precision Instruments, США) и систему импедансной спектроскопии СИС-2 (НТЦ “Биоклиникум”, Россия). Измерение проводили в диапазоне частот от 20 Гц до 200 кГц (200 точек) в 12 независимых вставках Transwell, после чего усредняли значения основных электрических параметров: TEER, электрическая емкость (C), фоновое сопротивление ( $R_M$ ). Особое внимание уделяли значениям TEER и C. Их расчет проводили с использованием упрощенной эквивалентной схемы и нелинейной аппроксимации соответствующего годографа импеданса [8].

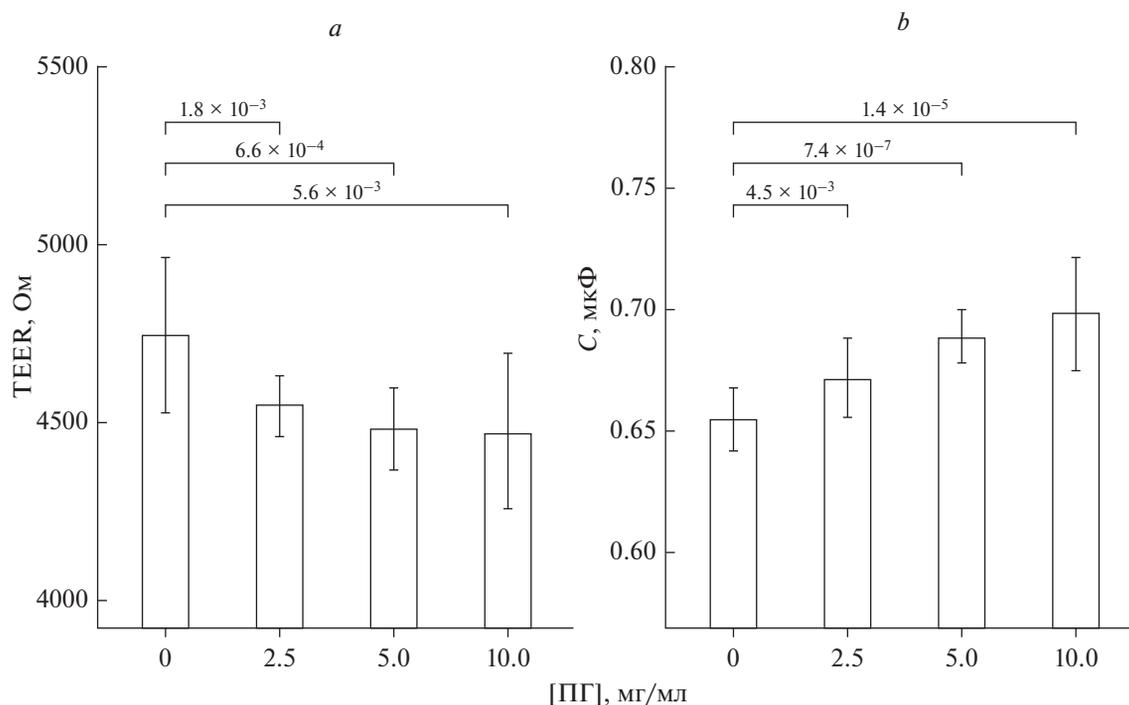
### *МТТ-тест*

Для анализа метаболической активности клеток Caco-2 использовали МТТ-тест [9]. В каждую лунку культурального 96-луночного планшета вносили  $10^4$  клеток в 100 мкл полной питательной среды. После этого во все лунки вносили по 50 мкг МТТ (Sigma-Aldrich, США) в 10 мкл DPBS (Gibco) и помещали планшет в инкубатор (37°C, 5% CO<sub>2</sub>) на 4 ч. Затем в лунки добавляли по 100 мкл лизирующего буфера (10% SDS, 50% DMFA, уксусная кислота, pH 4.7) и инкубировали 16–18 ч. Оптическую плотность измеряли при длине волны 570 нм ( $A_{570}$ ) на микропланшетном спектрофотометре xMark™ (Bio-Rad, США). Для оценки фонового поглощения использовали лунки с клетками, которые были лизированы перед добавлением МТТ. Эксперимент проводили в трех повторах.

### *Анализ транскриптома*

Для анализа транскриптома использовали клетки Caco-2, которые инкубировали с ПГ (5 мг/мл) или без препарата. Клетки, растущие на мембранных вставках, лизировали в 500 мкл Qiazol Lysis Reagent (Qiagen, США), после чего выделяли тотальную РНК с использованием набора miRNeasy Mini Kit (Qiagen). Концентрацию и качество РНК оценивали с помощью спектрофотометра NanoDrop 1000 (Thermo Fisher Scientific, США) и системы для электрофореза Experion (Bio-Rad), как описано ранее [10, 11].

Анализ экспрессии генов проводили на чипах GeneChip® Human Transcriptome Array 2.0 (Affymetrix, США), как описано ранее [12]. Оценку экспрессии генов проводили с использованием Affymetrix Expression Console (build 1.4.1.46).



**Рис. 1.** Анализ электрических параметров клеток Сасо-2: трансэпителиального сопротивления (*a*) и электрической емкости (*b*). Клетки инкубировали в течение 72 ч в присутствии разных концентраций препарата Геда (ПГ) или без него (0). Числами на графиках указаны значения *p* для двустороннего теста Вилкоксона–Манна–Уитни.

**Fig. 1.** Analysis of the electrical parameters of Caco-2 cells: transepithelial resistance (*a*) and electrical capacitance (*b*). The cells were incubated for 72 h in the presence of different concentrations of the Geda drug (PG) or without it (0). The numbers on the graphs indicate *p*-value for the two-sided Wilcoxon–Mann–Whitney test.

### Статистический анализ

Анализ данных проводили в среде статистических вычислений R. Анализ значимости различий TEER и  $R_M$  в группах сравнения выполнен с использованием двухстороннего теста Вилкоксона–Манна–Уитни. Представленность групп генов (GSEA) анализировали с помощью пакета программного обеспечения fgsea версии 1.30.0 и базы данных Molecular Signatures Database [13, 14].

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты анализа влияния ПГ на трансэпителиальное сопротивление монослоя клеток Сасо-2 представлены на рис. 1. Следует сказать, что после 24 ч инкубации клеток с различными концентрациями ПГ значения ни TEER, ни *C*, которые отражают плотность межклеточных контактов и площадь апикальной поверхности в эпителии кишечника, практически не изменялись и составляли  $3252 \pm 117$  Ом и  $0.70 \pm 0.15$  мкФ соответственно. Однако через 72 ч инкубации значения этих параметров достоверно отличались от контроля (рис. 1). Увеличение электрической емкости, по-видимому, происходит за счет формирования полноценной щеточной каемки клеток, что повыша-

ет всасывание питательных веществ и стабильность межклеточных контактов.

В результате анализа жизнеспособности клеток Сасо-2 в отсутствие и в присутствии ПГ в трех концентрациях не выявлено значимых изменений в метаболической активности клеток Сасо-2. Можно сделать вывод, что ПГ не обладает токсическим эффектом в отношении этих клеток в диапазоне концентраций, эквивалентным разовому приему препарата Геда ( $\leq 25$  г).

При анализе транскриптома зарегистрировано более чем двукратное изменение экспрессии 80 генов. Данные по 16 генам, экспрессия которых наиболее сильно изменилась в присутствии ПГ, представлены в табл. 1.

Анализ представленности групп генов (GSEA) выявил значимую активацию метаболизма жирных кислот ( $NES = 1.8$ , adj.  $p = 0.004$ ), прежде всего за счет повышенной экспрессии генов *CYP11A1* и *ENO2*. Кроме того, из 80 дифференциально экспрессированных генов 18 относилось к белкам клеточной мембраны, что свидетельствует о значимой перестройке апикальной мембраны клеток после воздействия ПГ (точный тест Фишера:  $OPI = 2.90$ ,  $p = 0.00026$ ). Более чем в два раза выросла экспрессия генов молекул клеточной адгезии: *CEACAM6*, *CEACAM5* и *CEACAM7*, – интегрин- $\alpha 5$  (*ITGA5*),

**Таблица 1.** Характеристика 16 генов Caco-2, экспрессия которых наиболее сильно изменилась в присутствии препарата Геда

**Table 1.** Characteristics of 16 Caco-2 genes, the expression of which changed most significantly in the presence of the drug Geda

Ген		Экспрессия		
символ	полное название	контроль	ПГ, 5 мг/мл	кратность изменения, log <sub>2</sub>
<i>OLR1</i>	Oxidized low density lipoprotein receptor 1	11.9	9.2	-2.6
<i>SI</i>	Sucrase-isomaltase	10.8	8.3	-2.5
<i>ANKRD1</i>	Ankyrin repeat domain 1	11.4	9.0	-2.4
<i>CYP1A1</i>	Cytochrome P450, family 1, subfamily A, polypeptide 1	6.0	8.0	2.0
<i>ENO2</i>	Enolase 2	8.1	10.0	1.9
<i>CEACAM6</i>	Carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 6	10.7	12.6	1.9
<i>TMEM207</i>	Transmembrane protein 207	10.2	8.3	-1.9
<i>PI3</i>	Peptidase inhibitor 3, skin-derived	11.1	9.3	-1.8
<i>VGLL1</i>	Vestigial-like family member 1	7.6	5.8	-1.8
<i>CEACAM5</i>	Carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 5	10.2	11.9	1.7
<i>IGFBP7</i>	Insulin like growth factor binding protein 7	8.3	6.8	-1.6
<i>CHST9</i>	Carbohydrate sulfotransferase 9	8.9	7.3	-1.6
<i>CTSO</i>	Cathepsin O	8.6	7.1	-1.5
<i>HEG1</i>	Heart development protein with EGF-like domains 1	10.5	9.0	-1.5
<i>EPST11</i>	Epithelial stromal interaction 1	8.7	7.2	-1.5
<i>ABCC9</i>	ATP binding cassette subfamily C member 9	8.7	7.3	-1.4

белка семейства рецептора липопротеинов низкой плотности 4 (*LRP4*), рецептора-4 хемокинов (*CXCR4*).

Экспрессия молекул клеточной адгезии регулирует видовой состав комменсальных бактерий микрофлоры кишечника [15].

Кроме того, при воздействии ПГ на модель кишечника выявлено повышение экспрессии мРНК гена ядерного гамма-рецептора, активируемого пролифератором пероксисом (PPARG), и его мишеней – ферментов фосфофруктокиназ (PFKFB3 и PFKFB4) – более чем в 2 раза. Это свидетельствует о положительной регуляции гликолиза и окисления жиров в клетках кишечника, что оказывает противовоспалительное действие, активирует местный иммунитет, препятствует развитию ожирения и инсулинорезистентности и противодействует негативным эффектам насыщенных жиров в пище [16, 17].

Как сказано выше, в присутствии ПГ в клетках Caco-2 более чем в 3 раза повысилась экспрессия гена *ENO2*, кодирующего фермент гликолиза  $\gamma$ -енолазу, что свидетельствует о положительной регуляции гликолиза. Ранее показано, что действие патогенных бактерий приводит к выраженному воспалению в кишечнике и сопровождается снижением уровня *ENO2*, а олигосахариды из клеточных стенок дрожжей противодей-

ствуют этому и стимулируют врожденный иммунный ответ [18].

Нами показано, что в присутствии ПГ происходит более чем двукратное усиление экспрессии гена интегрина- $\alpha 5$  (*ITGA5*) и генов молекул клеточной адгезии (*CEACAM5*, *CEACAM6* и *CEACAM7*), которые в зрелых здоровых клетках кишечника препятствуют их гибели и слушиванию при активации патогенных микроорганизмов и способствуют адгезии нормальной микрофлоры [19–23]. При повышении экспрессии гена *FUT11*, кодирующего фермент фукозилтрансферазу, усиливается модификация молекул адгезии на поверхности кишечного эпителия, что препятствует прикреплению патогенных агентов и стимулирует местный иммунный ответ [24].

По-видимому, ПГ оказывает положительное действие на иммунный статус клеток Caco-2 как модели кишечного эпителия и тем самым может стимулировать их детоксикацию при попадании токсинов. При контакте рецептора ароматических углеводов (АНР) с метаболитами микроорганизмов, ароматическими углеводородами и другими возможными токсическими соединениями, попавшими в кишечник, повышается экспрессия одного из цитохромов P450 (*CYP1A1*), который окисляет лиганды АНР, приводя к их метаболическому клиренсу и детоксификации и регулируя иммунный статус кишечника [25]. Нами показано,

что в присутствии ПГ в модели слизистой оболочки кишечника значимо повышалась экспрессия гена *CYP1A1*, что может приводить к повышенной устойчивости клеток Сасо-2 к неблагоприятному воздействию патогенов и токсинов.

Таким образом, показано, что гидролизат дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* — продукт диетического лечебного питания Геда — оказывает благоприятное действие на клетки эпителия кишечника человека. На основании анализа дифференциально экспрессирующихся генов в клетках Сасо-2 в присутствии препарата можно сделать вывод о стимуляции клеточных процессов, направленных на коррекцию причин возможных патологий кишечника.

#### ФИНАНСИРОВАНИЕ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов. Герасимов С.Б. и Герасимов Д.С. являются разработчиками исследованной продукции и совладельцами ООО “ГЕДА”.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Syed S., Boland B.S., Bourke L.T., Chen L.A., Churchill L., Dobes A., Greene A., Heller C., Jayson C., Kostiuik B., Moss A., Najdawi F., Plung L., Rioux J.D., Rosen M.J., Torres J., Zulqarnain F., Satsangi J. Challenges in IBD research 2024: precision medicine. *Inflamm. Bowel Dis.*, 2024, 30(Supp\_2), S39–S54. <https://doi.org/10.1093/ibd/izae084>
2. Tatge L., Solano Fonseca R., Douglas P.M. A framework for intestinal barrier dysfunction in aging. *Nat. Aging*, 2023, 3(10), 1172–1174. <https://doi.org/10.1038/s43587-023-00492-0>
3. Di Tommaso N., Gasbarrini A., Ponziani F.R. Intestinal barrier in human health and disease. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 2021, 18(23), 12836. <https://doi.org/10.3390/ijerph182312836>
4. Bjarnason I., Macpherson A., Hollander D. Intestinal permeability: an overview. *Gastroenterology*, 1995, 108(5), 1566–1581. [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(95\)90708-4](https://doi.org/10.1016/0016-5085(95)90708-4)
5. Heston M.B., Hanslik K.L., Zarbock K.R., Harding S.J., Davenport-Sis N.J., Kerby R.L., Chin N., Sun Y., Hoefft A., Deming Y., Vogt N.M., Betthausen T.J., Johnson S.C., Asthana S., Kollmorgen G., Suridjan I., Wild N., Zetterberg H., Blennow K., Rey F.E., Bendlin B.B., Ulland T.K. Gut inflammation associated with age and Alzheimer’s disease pathology: a human cohort study. *Sci. Rep.*, 2023, 13(1), 18924. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-45929-z>
6. Герасименко Т.Н., Никулин С.В., Петров В.А., Сахаров Д.А. Анализ динамики электрической емкости монослоя клеток Сасо-2 на поздних этапах дифференцировки клеток. *Биотехнология*, 2019, 35(6), 87–90. <https://doi.org/10.21519/0234-2758-2019-35-6-87-90>
7. Гуоева З.М., Колесников С.И., Герасимов С.Б., Герасимов Д.С., Грязев Е.Е., Петров В.А., Комаров А.Н., Тумова А.В. Оценка клинической эффективности гидролизата белка дрожжей сублимационной сушки у пациентов с ожирением на фоне гипокалорийной диеты. *Вопросы диетологии*, 2017, 7(2), 10–15. <https://doi.org/10.20953/2224-5448-2017-2-10-15>
8. Gerasimenko T., Nikulin S., Zakharova G., Poloznikov A., Petrov V., Baranova A., Tonevitsky A. Impedance spectroscopy as a tool for monitoring performance in 3D models of epithelial tissues. *Front. Bioeng. Biotechnol.*, 2020, 7, 474. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2019.00474>
9. Präbst K., Engelhardt H., Ringgeler S., Hübner H. Basic colorimetric proliferation assays: MTT, WST, and Resazurin. *Methods Mol. Biol.*, 2017, 1601, 1–17. [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-6960-9\\_1](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-6960-9_1)
10. Fomicheva K.A., Osip’yants A.I., Knyazev E.N., Samatov T.R., Shkurnikov M.Y. Detection of Potential metastatic prostate cancer circulating biomarkers by comparison of miRNA profiles in DU145 cells and culture medium. *Bull. Exp. Biol. Med.*, 2017, 162(6), 792–796. <https://doi.org/10.1007/s10517-017-3715-0>
11. Shkurnikov M.Yu., Knyazev E.N., Wicklein D., Schumacher U., Samatov T.R., Tonevitskii A.G. Role of L1-CAM in the regulation of the canonical Wnt pathway and class I MAGE genes. *Bull. Exp. Biol. Med.*, 2016, 160(6), 807–810. <https://doi.org/10.1007/s10517-016-3315-4>
12. Shkurnikov M., Nikulin S., Nersisyan S., Poloznikov A., Zaidi S., Baranova A., Schumacher U., Wicklein D., Tonevitsky A. LAMA4-regulating miR-4274 and its host gene SORCS2 play a role in IGF1R-dependent effects on phenotype of basal-like breast cancer. *Front. Mol. Biosci.*, 2019, 6. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2019.00122>
13. Liberzon A., Birger C., Thorvaldsdóttir H., Ghandi M., Mesirov J.P., Tamayo P. The molecular signatures database hallmark gene set collection. *Cell Syst.*, 2015, 1(6), 417–425. <https://doi.org/10.1016/j.cels.2015.12.004>
14. Subramanian A., Tamayo P., Mootha V.K., Mukherjee S., Ebert B.L., Gillette M.A., Paulovich A., Pomeroy S.L., Golub T.R., Lander E.S., Mesirov J.P. Gene set enrichment analysis: a knowledge-based approach for interpreting genome-wide expression profiles. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2005, 102(43), 15545–15550. <https://doi.org/10.1073/pnas.0506580102>
15. Kitamura Y., Murata Y., Park J., Kotani T., Imada S., Saito Y., Okazawa H., Azuma T., Matozaki T. Regulation by gut commensal bacteria of carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule expression in the intestinal epithelium. *Genes Cells*, 2015, 20(7), 578–589. <https://doi.org/10.1111/gtc.12247>
16. Botchlett R., Li H., Guo X., Qi T., Zhao J., Zheng J., Woo S.-L., Pei Y., Liu M., Hu X., Chen G., Guo T., Yang S., Li Q., Xiao X., Huo Y., Wu C. Glucose and palmitate differentially regulate PFKFB3/iPFK2 and inflammatory responses in mouse intestinal epithelial cells. *Sci. Rep.*, 2016, 6, 28963. <https://doi.org/10.1038/srep28963>

17. Guo X., Li H., Xu H., Halim V., Thomas L.N., Woo S.-L., Huo Y., Chen Y.E., Sturino J.M., Wu C. Disruption of inducible 6-phosphofructo-2-kinase impairs the suppressive effect of PPAR $\gamma$  activation on diet-induced intestine inflammatory response. *J. Nutr. Biochem.*, 2013, 24(5), 770–775.  
<https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2012.04.007>
18. Baurhoo B., Ferket P., Ashwell C.M., de Oliveira J., Zhao X. Cell walls of *Saccharomyces cerevisiae* differentially modulated innate immunity and glucose metabolism during late systemic inflammation. *PLoS One*, 2012, 7(1), e30323.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0030323>
19. Tchoupa A.K., Schuhmacher T., Hauck C.R. Signaling by epithelial members of the CEACAM family – mucosal docking sites for pathogenic bacteria. *Cell Commun. Signal.*, 2014, 12, 27.  
<https://doi.org/10.1186/1478-811X-12-27>
20. Muenzner P., Rohde M., Kneitz S., Hauck C.R. CEACAM engagement by human pathogens enhances cell adhesion and counteracts bacteria-induced detachment of epithelial cells. *J. Cell Biol.*, 2005, 170(5), 825–836.  
<https://doi.org/10.1083/jcb.200412151>
21. Hauck W., Stanners C.P. Control of carcinoembryonic antigen gene family expression in a differentiating colon carcinoma cell line, Caco-2. *Cancer Res.*, 1991, 51(13), 3526–3533.
22. Baranov V., Yeung M.M., Hammarström S. Expression of carcinoembryonic antigen and nonspecific cross-reacting 50-kDa antigen in human normal and cancerous colon mucosa: comparative ultrastructural study with monoclonal antibodies. *Cancer Res.*, 1994, 54(12), 3305–3314.
23. Ahnen D.J., Nakane P.K., Brown W.R. Ultrastructural localization of carcinoembryonic antigen in normal intestine and colon cancer: abnormal distribution of CEA on the surfaces of colon cancer cells. *Cancer*, 1982, 49(10), 2077–2090.  
[https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19820515\)49:10<2077::aid-cnrcr2820491020>3.0.co;2-x](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19820515)49:10<2077::aid-cnrcr2820491020>3.0.co;2-x)
24. Goto Y., Uematsu S., Kiyono H. Epithelial glycosylation in gut homeostasis and inflammation. *Nat. Immunol.*, 2016, 17(11), 1244–1251.  
<https://doi.org/10.1038/ni.3587>
25. Schiering C., Wincent E., Metidji A., Iseppon A., Li Y., Potocnik A.J., Omenetti S., Henderson C.J., Wolf C.R., Nebert D.W., Stockinger B. Feedback control of AHR signalling regulates intestinal immunity. *Nature*, 2017, 542(7640), 242–245.  
<https://doi.org/10.1038/nature21080>

## ***Saccharomyces cerevisiae* Hydrolysate: Effects on Caco-2 Cell Functionality and Transcriptome**

**M. Y. Shkurnikov<sup>a, #</sup>, S. I. Kolesnikov<sup>b, c</sup>, S. B. Gerasimov<sup>d</sup>, and D. S. Gerasimov<sup>d</sup>**

<sup>a</sup>*National Research University Higher School of Economics,  
Faculty of Biology and Biotechnology, Moscow, 101000 Russia*

<sup>b</sup>*Lomonosov Moscow State University, Moscow, 119991 Russia*

<sup>c</sup>*Scientific Center for Family Health and Human Reproduction, Irkutsk, 664003 Russia*

<sup>d</sup>*GEDA LLC, Obninsk, 249037 Russia*

<sup>#</sup>*e-mail: mshkurnikov@hse.ru*

**Abstract**—Inflammatory bowel diseases (IBD) are a group of chronic gastrointestinal tract diseases. The main causes of IBD are believed to be a disruption in the balance of microbiota and function of the intestinal epithelium. Treatment for IBD includes a combination of drugs and dietary nutrition. Until now, there have been no *in vitro* studies on the functional state and transcriptome of cultured intestinal epithelial cells depending on alimentary factors, such as products of dietary therapeutic nutrition and biologically active additives used to correct the functional state of the intestinal barrier. We analyzed the transcriptome of differentiated Caco-2 cells, which modeled the intestinal barrier, and showed that *Saccharomyces cerevisiae* hydrolysate had a pronounced positive effect on the intestinal epithelium. Thus, this product can be recommended for correction of the microbiome and restoration of functional activity of the intestine in IBD, as well as for the prevention of diseases of the gastrointestinal tract.

**Keywords:** intestinal epithelium, transcriptome, *Saccharomyces cerevisiae*, hydrolysate, *ENO2*, *CYP1A1*, *PPARG*