

## Пищевая непереносимость и тонкая кишка

А.И. Парфенов<sup>✉</sup>

ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

### Аннотация

В статье представлен анализ литературы о пищевой непереносимости (ПН), связанной с присутствием в рационе ферментируемых олиго-, ди-, моносахаридов и полиолов FODMAP (fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols), гистамина и пищевых добавок. Обсуждается связь ПН с недостаточной активностью ферментов слизистой оболочки тонкой кишки, в частности у пациентов с синдромом раздраженного кишечника. Часто отмечаемая у них ПН вынуждает строго придерживаться элиминационной диеты и значительно ухудшает качество жизни из-за неудовлетворенности результатами лечения. Анализ литературы подтвердил у многих пациентов с синдромом раздраженного кишечника этиотропную связь с плохой переносимостью пищевых продуктов и диктует необходимость проведения рандомизированных исследований с целью дальнейшего изучения патогенетических механизмов повышения пищевой толерантности под влиянием цитопротективной терапии.

**Ключевые слова:** пищевая непереносимость, гистамин, пищевые добавки, мембранное пищеварение, энтеропатия с нарушением мембранного пищеварения, дисахаридазы, дисахаридазная недостаточность, диагностика, лечение, ребамипид

**Для цитирования:** Парфенов А.И. Пищевая непереносимость и тонкая кишка. Терапевтический архив. 2022;94(2):153–159. DOI: 10.26442/00403660.2022.02.201364

EDITORIAL ARTICLE

## Food intolerances and the small intestine

Asfold I. Parfenov<sup>✉</sup>

Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia

### Abstract

The article presents an analysis of the literature on food intolerance (FS) associated with the presence in the diet of fermentable oligodisaccharides and polyols FODMAP (fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols), histamine and food additives. The relationship between FS and insufficient activity of enzymes of the small intestine mucosa, in particular, in patients with irritable bowel syndrome, is discussed. FS often noted in them forces them to strictly adhere to the elimination diet and significantly impair the quality of life due to dissatisfaction with the results of treatment. Analysis of the literature has confirmed in many patients with irritable bowel syndrome an etiotropic relationship with poor food tolerance and dictates the need for randomized studies to further study the pathogenetic mechanisms of increasing food tolerance under the influence of cytoprotective therapy.

**Keywords:** food intolerance, histamine, food additives, membrane digestion, enteropathy with a violation of membrane digestion, disaccharidase, disaccharidase deficiency, diagnosis, treatment, rebamipid

**For citation:** Parfenov AI. Food intolerances and the small intestine. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022;94(2):153–159. DOI: 10.26442/00403660.2022.02.201364

### Введение

Непереносимость пищевых продуктов или повышенная чувствительность организма к их употреблению встречается у 20–30% взрослых людей и включает в себя разные по механизмам и клиническим проявлениям патологические ответы на прием пищевых веществ [1]. Пищевая непереносимость (ПН) у 1–2% связана с пищевой аллергией, т.е. с участием иммунной системы [2–4], может быть обусловлена повышенным содержанием в ней гистамина [5], или с отвращением к пище, причиной которого служат психологические реакции, формирующиеся на основе патологических условных рефлексов [6].

Наиболее часто плохая переносимость касается продуктов с высоким содержанием ферментируемых олиго-, ди-, моносахаридов и полиолов FODMAP (fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols). Появление ПН объясняется ферментацией указанных углеводов кишечной микробной флорой. В результате появляются метеоризм, дискомфорт, боли в животе и послабления стула. Эти симптомы особенно выражены

при висцеральной гиперчувствительности, свойственной пациентам с функциональными заболеваниями кишечника (ФЗК), в частности с синдромом раздраженного кишечника (СРК) [7]. Недавно появились сообщения о недостаточной активности дисахаридаз у больных с ФЗК [8]. Часто отмечаемая у них ПН вынуждает строго придерживаться эмпирически подбираемой элиминационной диеты. Длительное (годами) персистирование симптомов в виде неустойчивого, преимущественно жидкого, стула, метеоризма и дискомфорта в животе, существенное сужение пищевого рациона значимо ухудшают качество жизни пациентов. У некоторых из них развиваются психопатологические нарушения от астенических до неврозоподобных состояний [9]. Предположения об этиотропной связи ФЗК с ПН являются актуальными для дальнейшего понимания их патогенеза с позиций возможного нарушения у пациентов кишечного пищеварения.

**Цель** настоящей статьи – критический анализ литературы о связи ПН с активностью ферментов слизистой оболочки тонкой кишки (СОТК).

### Информация об авторе / Information about the author

✉ Парфенов Асфольд Иванович – д-р мед. наук, проф., зав. отд. патологии кишечника ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». Тел.: +7(916)678-10-17; e-mail: asfold@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9782-4860

✉ Asfold I. Parfenov. E-mail: asfold@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9782-4860

## Генетически детерминированная дисахаридазная недостаточность

Врожденный дефицит сахаразы-изомальтазы (СИМ) на хромосоме 3 (3q25–q26) является одной из врожденных аномалий мембранных ферментов СОТК из семейства дисахаридаз. Подсчитано, что от 2 до 9% представителей североамериканского или европейского происхождения могут иметь генетические варианты дефицита СИМ [10]. Эта дисахаридаза необходима для разрушения  $\alpha$ -гликозидных связей в сахарозе и мальтозе. В гене сахаразы человека идентифицировано более 25 генетических вариантов, которые могут быть причиной различной степени тяжести ПН. СИМ представляет собой гликопротеид, локализованный на щеточной кайме апикальной мембраны ворсинок СОТК. Панкреатические протеазы расщепляют ее на сахаразу и изомальтазу. Изомальтаза расщепляет разветвленные 1-6-связи в  $\alpha$ -декстринах, а сахараза расщепляет 1-4-связи в крахмале, сахарозе и мальтозе, переваривая их до мономеров, предназначенных для всасывания [11]. Когда отсутствует или снижается активность СИМ, пищевые углеводы, содержащие сахарозу и крахмал, индуцируют симптомы ПН из-за неспособности или снижения способности к абсорбции.

Впервые сообщили о диарее, связанной с врожденным аутосомно-рецессивным дефицитом СИМ, голландские педиатры W. Dicke и соавт. в 1960 г. [12]. У детей уже в младенческом возрасте появляются обильная осмотическая диарея, вздутие живота, колики и обезвоживание после употребления фруктов, соков, злаков, модифицированного (безлактозного) молока и крахмала. В последующие годы у детей наблюдаются раздражительность, дефицит массы тела и отставание в росте [13, 14]. M. Henström и соавт. установили, что лица с генетическими вариантами дефицита СИМ предрасположены к СРК [15]. Недостаточность СИМ подтверждали биохимическим исследованием биоптатов СОТК или с помощью дыхательного теста с сахарозой. Дифференциальный диагноз рекомендуется проводить с СРК [16] и целиакией [17]. S. Cohen обобщил результаты обследования 963 детей с болями в животе (78%) и/или диареей (43%). Всем исследовали активность дисахаридаз в дуоденобиоптатах. У 73 (7,6%) из них выявлен дефицит СИМ, у 60% – сочетавшийся с дефицитом лактазы или других дисахаридаз, что послужило основанием для пересмотра ранее установленных диагнозов ФЗК [18]. Лечение генетически детерминированной недостаточности СИМ основано на применении диеты с ограничением сахарозы в сочетании с ферментом сакрозидазой, синтезированной из дрожжей и глицерина [19].

## Вторичная дисахаридазная недостаточность

Вторичный, или приобретенный, дефицит мембранных ферментов возникает при повреждении СОТК. В экспериментах на свиньях показано, что снижение высоты кишечных ворсинок напрямую коррелирует со снижением активности лактазы, сахаразы и мальтазы [20]. Целиакия и другие болезни тонкой кишки (ТК) могут сопровождаться вторичной недостаточностью СИМ [21]. В процессе лечения активность ферментов постепенно повышается и может служить одним из показателей восстановления СОТК у больных целиакией [22]. Клинически снижение ферментативной активности и атрофия ворсин в ТК проявляются хронической осмотической диареей, причиной которой служит микробная ферментация короткоцепочечных углеводов, вызывающая появление симптомов ПН [23].

В проспективном пилотном исследовании В. Chumpritazi и соавт. изучили активность дисахаридаз у 28 детей с реци-

дивирующими болями в животе. В дуоденальных биоптатах, полученных при эзофагогастродуоденоскопии, у 15 (53,6%) из них обнаружен низкий уровень лактазы, у 4 (14,3%) – сахаразы, у 5 (17,9%) – мальтазы и у 4 (14,3%) – низкая активность глюкоамилазы [24]. В 2017 г. мы опубликовали результаты исследования дисахаридаз в СОТК у 102 пациентов с СРК и обнаружили нормальную активность мальтазы, сахаразы, глюкоамилазы и лактазы в СОТК лишь у 10,8% из них. У 58 (56,9%) человек отмечено частичное, а у 33 (32,3%) – облигатное снижение карбогидраз [8]. Распространенность дефицита мембранных ферментов среди пациентов с СРК изучалась также S. Kim и соавт. Авторы обследовали 31 пациента с предполагаемым СРК. При биохимическом исследовании дисахаридаз в СОТК дефицит СИМ выявлен у 35% пациентов. По мнению авторов, активность ферментов ТК необходимо учитывать при дифференциальной диагностике СРК с другими заболеваниями кишечника [17].

Исходя из сказанного, можно утверждать, что исследование кишечных карбогидраз у больных с СРК и другими ФЗК позволяет установить у многих из них дисахаридазную недостаточность, т.е. нарушение мембранного пищеварения.

## ПН и глютен

Среди продуктов, способных вызвать ПН, особую роль играют белки пшеницы, ржи и ячменя. Глютен, или клейковина, улучшает качество теста, делая его пышным. Поэтому его используют для повышения вкусовых качеств продуктов. Пшеница и родственные ей злаки также содержат лектины (аглоутинин) и ингибиторы  $\alpha$ -амилазы/трипсина [25]. Помимо аутоиммунного ответа, свойственного целиакии и аллергии, глютен может вызывать у 5–14% пациентов также системные нервно-психические расстройства (головная боль, «затуманенное сознание», усталость, «синдром беспокойных ног» и др.), которые классифицируют как «чувствительность к глютену, не связанную с целиакией» (ЧГНЦ). Причину связывают с патологическим влиянием глютена и лектина на проницаемость СОТК и на состав кишечной микробиоты. Связь глютена с ЧГНЦ подтверждена применением аглютеновой диеты с последующей провокацией глютеном. Ингибиторы  $\alpha$ -амилазы/трипсина активируют высвобождение провоспалительных цитокинов и хемокинов [26–30].

## ПН, связанная с гистамином

Гистамин относится к биогенным аминам с высоким потенциалом ПН [31]. Связь ПН с гистамином известна при отравлении тунцом и скумбрией, а также неспособности некоторых людей метаболизировать гистамин в кишечнике [32]. В метаболизме гистамина участвуют диаминооксидаза (ДАО) и гистамин-N-метилтрансфераза [33, 34]. ДАО экспрессируется в СОТК и восходящей части ободочной кишки и потому играет важную роль в защите организма от экзогенного гистамина [35].

Гистамин присутствует во многих пищевых продуктах [36] и продуцируется микробами, находящимися в них [37]. Международные организации здравоохранения считают непереносимость гистамина (НГ) одной из основных проблем продовольственной безопасности [38].

Симптомы НГ возникают в результате снижения активности ДАО, повышения уровня гистамина в плазме и влияния на кожу, желудочно-кишечный тракт, гемодинамику и нервную систему [6, 39, 40]. Клинические проявления НГ характеризуются покраснением кожи, зудом, крапивницей, вздутием живота, диареей и болью в животе, головной

**Таблица 1. Продукты, содержащие гистамин****Table 1. Products containing histamine**

Мясо	Колбасы, вяленое мясо, ветчина и др.
Рыба	Сельдь, тунец, скумбрия, сардины и анчоусы
Сыр	Все виды твердых, мягких и плавленых сыров
Овощи	Баклажаны, квашеная капуста, шпинат, помидоры, томатный сок, кетчуп
Напитки	Уксус, пиво, алкоголь.

болью и тахикардией [6, 32]. Основным барьером, противостоящим экзогенному гистамину в кишечнике, является фермент ДАО, который предотвращает его проникновение в системный кровоток [40]. Дефицит ДАО может иметь генетическое и патологическое происхождение, вызванное воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) [41], ЧГНЦ [42] и повреждением СОТК при ее заболеваниях [43, 44].

Диагноз НГ ставится на основании клинических проявлений и исключения симптомов сенсibilизации, связанных с повышением уровня гистамина в плазме [6, 45]. Поэтому рекомендуется провести внутрикожный тест на сенсibilизацию, связанную с пищевой аллергией, и измерить уровень триптазы в плазме, чтобы исключить системный мастоцитоз [35, 46].

В качестве диагностического теста предложено исследовать активность ДАО в биоптатах СОТК. В отличие от больных рецидивирующей крапивницей и с пищевой аллергией у пациентов с НГ этот показатель снижен [47].

Основу лечения НГ составляют диета с низким содержанием гистамина и  $H_1$ -блокаторы гистаминовых рецепторов. Продолжительность лечения колеблется от 3 до 4 нед [6, 48].

В **табл. 1** представлены продукты, содержащие гистамин [49].

Некоторые авторы предлагают лечить пациентов с НГ пищевыми добавками (ПД), содержащими ДАО [50]. Применяют экстракты почек свиней [45] и некоторых растений [51, 52]. Препараты назначают внутрь за 1 ч до употребления пищи, богатой гистамином. G. Manzotti и соавт. и W. Schnedl и соавт. анализировали эффективность добавок ДАО у пациентов с желудочно-кишечными, сердечно-сосудистыми, респираторными, дерматологическими и неврологическими жалобами. В обоих исследованиях сообщалось о значительном уменьшении интенсивности или частоты симптомов [51, 52].

### Пищевые добавки

В пищевой промышленности широко применяют ПД, предназначенные для сохранения пищи, улучшения ее вкуса или внешнего вида. В зависимости от задач ПД подразделяют на консерванты, ароматизаторы, эмульгаторы, загустители, увлажнители и усилители вкуса. По мере развития этого направления пищевой индустрии появляются исследования возможного влияния ПД на организм человека. Частота симптомов ПН, связанных с ПД, составляет 0,01–0,23% у взрослых и от 2 до 7% – у детей [53]. Замечено, что ПД способствуют появлению СРК-подобных и внекишечных симптомов (крапивница, экзема, головная боль, ринит, заложенность носа) [54]. Некоторые ПД вызывают иммунные нарушения [55].

Из красных водорослей изготавливают каррагинаны, используемые в качестве загустителей, эмульгаторов и для улучшения визуальных свойств молочных продуктов, дет-

ских смесей и мясных продуктов. J. Martino и соавт. показали *in vitro* на эпителиальных клетках, экспериментальных животных и микробиоме человека, что каррагинан и карбоксиметилцеллюлоза повышают проницаемость СОТК, активируют провоспалительные цитокины, вызывают или усиливают воспалительные реакции, подобные ВЗК [56].

В качестве загустителей и подсластителей применяют мальтодекстрин или модифицированный (кукурузный, пшеничный и т.д.) крахмал. Его содержит 60% всех упакованных продуктов питания [57]. Но оказалось, что мальтодекстрин способствует росту кишечной палочки и служит предиктором болезни Крона [58]. Поэтому продукты, содержащие эту ПД, недопустимы в рационе больных с ВЗК и в диете FODMAP [59].

Имеются сообщения о побочных эффектах пищевого красителя тартразина, сульфитов серы, бензойной кислоты [60] и глутамата натрия [61]. Предполагаются опосредованные иммуноглобулином E астматические реакции на сульфиты серы. Предполагается, что сульфитооксидаза приводит к накоплению сульфита, вызывающего холинергический бронхоспазм. На моделях крыс показано, что обычно используемые эмульгаторы карбоксиметилцеллюлоза и полисорбат-80 вызывают воспаление слабой степени, ожирение, метаболический синдром и разрушают эпителиальный барьер [62]. Аналогичным образом наночастицы (диоксид титана), добавляемые в пищу в качестве отбеливающего агента, нарушают усвоение питательных веществ, так как повреждают эпителий кишечника [63]. Некоторые ПД могут вызывать неспецифическую антигениндуцированную псевдоаллергическую гиперчувствительность [64].

Для диагностики ПН, связанных с ПД, используют краткосрочную (2–6 нед) диету с низким содержанием химикатов, после которой следует повторная проверка на переносимость каждого химического вещества [54, 65]. Исключение глутамата из рациона пациентов с СРК и фибромиалгией на протяжении 4 нед уменьшало тяжесть симптомов у 84% из них, а после отказа от нее через 3 дня симптомы появились вновь [65].

Большинство эмульгаторов влияет на развитие хронического воспаления [66]. Алюминий, диоксид титана и микрочастицы, используемые в качестве ПД, способствуют появлению ВЗК и их рецидивам [67].

Таким образом, из представленных данных следует, что ПД оказывают повреждающее влияние на кишечник и, следовательно, могут влиять на активность мембранных ферментов СОТК и ее барьерную функцию.

### Диагностика и лечение ПН

Диагностика ПН, ассоциированной с недостаточной активностью дисахаридаз и других мембранных ферментов, основана на выявлении характерных клинических симптомов и лабораторном исследовании их активности в биоптатах СОТК. Активность дисахаридаз определяют биохимическим методом A. Dahlqvist [68] в модификации P. Trinder [69]. Результаты выражают в нанограммах освобожденной глюкозы на 1 мг ткани в мин (нг глюкозы/мг ткани × мин). В **табл. 2** показана активность карбогидраз в СОТК в норме [8].

Нужно заметить, что активность мембранных ферментов неодинакова в разных отделах ТК [70, 71]. Поэтому необходимым методическим условием является их оценка в биоптатах, полученных из нисходящего отдела двенадцатиперстной кишки.

Активность кишечного пищеварения может быть измерена посредством дыхательных тестов с сахарозой и лактозой,

**Таблица 2. Активность карбогидраз СОТК в норме (адаптировано [8])**  
**Table 2. Activity of carbohydrases of small intestine mucosa is normal (adapted [8])**

Показатели	Активность карбогидраз, нг глюкозы/мг ткани × мин			
	глюкоамилаза	мальтаза	сахараза	лактаза
<i>M±m</i>	618,5±315,7	852,3±248,5	176,1±77,1	57,6±27,64
Диапазон значений	100–1571	558–1323	91–348	17–148

генетическим секвенированием и косвенно по степени бактериального обсеменения ТК, основанной на данных водородного или водородно-метанового тестов [72].

Гистологическое исследование СОТК дает возможность выявлять у некоторых пациентов с предполагаемым ФЗК дистрофию эпителия, снижение высоты и даже деструкцию отдельных кишечных ворсин с формированием поверхностных эрозий [8, 9]. При этом необходимо учитывать возможность механического повреждения ткани кишки браншами биопсийных щипцов.

На основании сниженных показателей активности ферментов в биоптатах СОТК у больных с клинической картиной СРК или других вариантов ФЗК может быть установлена предложенная нами новая нозологическая форма болезни ТК – энтеропатия с нарушением мембранного пищеварения (ЭНМП). Согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра ЭНМП соответствует шифру К-90.4 [9, 73].

Дифференциальную диагностику ЭНМП следует проводить с пищевой аллергией, целиакией, болезнью Уиппла, амилоидозом, болезнью Крона, СРК и другими ФЗК, а также с хроническим панкреатитом с внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы, болезнями желчевыводящих путей с хологенной диареей и атрофическим гастритом с секреторной недостаточностью [9].

Изучение распространенности и патогенеза ПН затруднено из-за сложности организации плацебо-контролируемых и слепых рандомизированных исследований и отсутствия адекватных данных о составе пищевых продуктов, содержащих в них глютен, гистамина, FODMAP и ПД [74]. Определенные перспективы связывают с исследованиями фекального профиля микробиоты [75], летучих органических соединений [76] и метаболома мочи [77]. Однако поставленные вопросы пока еще остаются без ответов.

## Лечение

### Диета

Диета с низким содержанием FODMAP согласно рандомизированным исследованиям оказалась эффективной у 50–80% пациентов с СРК [78–81] и функциональной диспепсией [82–85]. Оценка эффективности осуществлялась на протяжении трех этапов. На I этапе требовалось строгое следование диете в течение 2–8 нед. На II этапе диета расширялась с целью оценки эффективности, а III этап предусматривал постоянное ее соблюдение с полным отказом от продуктов с высоким содержанием FODMAP [86]. Положительный клинический эффект диеты с ограничением FODMAP объясняется уменьшением нагрузки на ферментативно-транспортные комплексы СОТК, обеспечивающие работу пищеварительно-транспортного конвейера (по А.М. Уголеву) в условиях дефицита дисахаридаз [8, 9, 16]. Подтверждением сказанного служат положительные результаты заместительной терапии ПН синтетическим ферментом сакрозидазой [87].

## Цитопротекторы

Новым направлением в лечении больных с ПН является применение цитопротекторов [88]. В 1989 г. в Японии синтезирован цитопротектор ребамипид [89]. Ребамипид является производным аминокислоты 2-(1Н)-хинолинона. А. Tarnawski и соавт. обнаружили один из молекулярных механизмов действия ребамипида – увеличение экспрессии эпидермального фактора роста (GFR) и его рецепторов в слизистой оболочке желудка крыс [90]. Позже они установили, что ребамипид стимулирует синтез простагландинов E<sub>2</sub> и I<sub>2</sub>, подавляет свободнорадикальное окисление тканей и реакцию нейтрофилов. Он активирует в эпителии гены факторов роста и стимулирует экспрессию трансформирующего фактора роста β, EGF, HB-FGE (связанный с гепарином эпидермальный фактор роста), FGF (фактора роста фибробластов), IGF1 (инсулиноподобного фактора роста 1), интерлейкина 2, чем способствует пролиферации эпителия и эндотелия микрососудов [91]. В настоящее время ребамипид применяют для лечения атрофического гастрита, ассоциированного с хеликобактером [92], язвенного колита [93]. Он находит применение также в ревматологии и офтальмологии [94].

В ГБУЗ г. Москвы «МКНЦ им. А.С. Логинова» нами выполнено пилотное исследование влияния ребамипида на активность ферментов СОТК у 13 пациентов с ЭНМП. Препарат Ребагит назначали по 300 мг в день. Через 12 нед переносимость пищевых продуктов, содержащих FODMAP, улучшилась у 9 больных, метеоризм прекратился у 3, у 7 – уменьшился. Боли и дискомфорт в животе прекратились у 3 человек, уменьшились – у 8. Нарушения стула прекратились у 4 больных, уменьшились – у 6. Активность мальтазы возросла на 64% (*p*=0,0019), глюкоамилазы – на 82% (*p*=0,016), сахаразы – на 97% (*p*=0,0041). Активность лактазы увеличилась у 4 больных, снизилась – у 4, у остальных осталась без изменений. Динамику изменений ферментов у наблюдаемых больных оценивали с использованием парного теста Уилкоксона [93].

Таким образом, ребамипид повышает активность дисахаридаз СОТК на 60–80% и способствует уменьшению метеоризма, болей в животе и нарушений стула. В дальнейшем авторы предполагают получить ответы на вопросы, касающиеся продолжительности цитопротективной терапии, сохранения ее терапевтического эффекта и прогнозирования возможности выздоровления пациентов с ЭНМП.

## Заключение

Проведенный анализ литературы подтвердил у многих пациентов с СРК этиотропную связь с плохой переносимостью пищевых продуктов, содержащих FODMAP, и необходимость проведения рандомизированных исследований с целью дальнейшего изучения патогенетических механизмов повышения пищевой толерантности под влиянием цитопротективной терапии.

**Раскрытие интересов.** Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The author declares that he has no competing interests.

**Вклад автора.** Автор декларирует соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

**Authors' contribution.** The author declares the compliance of his authorship according to the international ICMJE criteria.

**Источник финансирования.** Автор декларирует отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The author declares that there is no external funding for the exploration and analysis work.

#### Список сокращений

ВЗК – воспалительные заболевания кишечника  
 ДАО – диаминооксидаза  
 НГ – непереносимость гистамина  
 ПН – пищевая непереносимость  
 ПД – пищевые добавки  
 СИМ – сахараза-изомальтаза  
 СОТК – слизистая оболочка тонкой кишки

СРК – синдром раздраженного кишечника  
 ТК – тонкая кишка  
 ФЗК – функциональные заболевания кишечника  
 ЧГНЦ – чувствительность к глютену, не связанная с целиакией  
 ЭНМП – энтеропатия с нарушением мембранного пищеварения  
 FODMAP (fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols) – ферментируемые олиго-, ди-, моносахариды и полиолы

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Lomer MC. Review article: The aetiology, diagnosis, mechanisms and clinical evidence for food intolerance. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;41:262-75. DOI:10.1111/apt.13041
- Ногаллер А.М. Пищевая аллергия. М.: Медицина, 1983 [Nogaller AM. Pishchevaia allergiia. Moscow: Medicina, 1983 (in Russian)].
- Лусс Л.В. Пищевая аллергия и пищевая непереносимость, терминология, классификация, проблемы диагностики и терапии. М., 2005 [Luss LV. Pishchevaia allergiia i pishchevaia neperenosimost', terminologiya, klassifikatsiia, problemy diagnostiki i terapii. Moscow, 2005 (in Russian)].
- Turnbull JL, Adams HN, Gorard DA. Review article: the diagnosis and management of food allergy and food intolerances. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;41:3-25. DOI:10.1111/apt.12984
- Reese I, Ballmer-Weber B, Beyer K, et al. German guideline for the management of adverse reactions to ingested histamine. *Allergo J Int.* 2017;26:72-9. DOI:10.1007/s40629-017-0011-5
- Tuck CJ, Biesiekierski JR, Schmid-Grendelmeier P, Pohl D. Food intolerances. *Nutrients.* 2019;11:1684. DOI:10.3390/nu11071684
- Varjú P, Farkas N, Hegyi P, et al. Low fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols (FODMAP) diet improves symptoms in adults suffering from irritable bowel syndrome (IBS) compared to standard IBS diet: a meta-analysis of clinical studies. *PLoS ONE.* 2017;12:e0182942. DOI:10.1371/journal.pone.0182942
- Парфенов А.И., Ахмадуллина О.В., Сабельникова Е.А., и др. Дисахаридная недостаточность и функциональные заболевания кишечника. *Терапевтический архив.* 2017;89(4):45-52 [Parfenov AI, Akhmadullina OV, Sabelnikova EA, et al. Disaccharidase deficiency and functional bowel disease. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2017;89(4):45-52 (in Russian)]. DOI:10.17116/terarkh201789445-52
- Парфенов А.И. Энтеропатия с нарушением мембранного пищеварения. М.: Медконгресс, 2019 [Parfenov AI. Enteropatiia s narusheniem membrannogo pishchevareniiia. Moscow: Medkongress, 2019 (in Russian)].
- Cohen SA. The clinical consequences of sucrase-isomaltase deficiency. *Mol Cell Pediatr.* 2016;3:5. DOI:10.1186/s40348-015-0028-0
- Уголев А.М. Эволюция пищеварения и принципы эволюции функций. Л.: Наука, 1985 [Ugolev AM. Evoliutsiia pishchevareniiia i printsipy evoliutsii funktsii. Leningrad: Science, 1985 (in Russian)].
- Weijers HA, van de Kamer JH, Mossel DA, Dicke WK. Diarrhoea caused by deficiency of sugar-splitting enzymes. *Lancet.* 1960;2:296-7.
- Gudmand-Hoyer E, Krasilnikoff PA. The effect of sucrose malabsorption on the growth pattern in children. *Scand J Gastroenterol.* 1977;12:103-7.
- Canani RB, Pezzella V, Amoroso A, et al. Diagnosing and treating intolerance to carbohydrates in children. *Nutrients.* 2016;8:157. DOI:10.3390/nu8030157
- Henström M, Diekmann L, Bonfiglio F, et al. Functional variants in the sucrase-isomaltase gene associate with increased risk of irritable bowel syndrome. *Gut.* 2016;67:263-70. DOI:10.1136/gutjnl-2016-312456
- Парфенов А.И., Белостоцкий Н.И., Дбар С.Р., и др. Энтеропатия с нарушением мембранного пищеварения. Эффективная фармакотерапия. *Гастроэнтерология.* 2018;16:20-7 [Parfenov AI, Belostotsky NI, Dbar SR, et al. Enteropathy with disorder of membrane digestion. Effective pharmacotherapy. *Gastroenterology.* 2018;16:20-7 (in Russian)].
- Kim SB, Calmet FH, Garrido J, et al. Sucrase-isomaltase deficiency as a potential masquerader in irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci.* 2020;65:534-40. DOI:10.1007/s10620-019-05780-7
- Cohen SA. Disaccharidase activity in children undergoing esophago-gastroduodenoscopy. Presented: North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Washington, A536, 2015;25.
- Chiruvella V, Cheema A, Arshad H, et al. Sucrase-isomaltase deficiency causing persistent bloating and diarrhea in an adult female. *Cureus.* 2021;13(4):e14349. DOI:10.7759/cureus.14349
- Tsukahara T, Kishino E, Inoue R, et al. Correlation between villous height and the disaccharidase activity in the small intestine of piglets from nursing to growing. *Anim Sci J.* 2013;84:54-9.
- Lebwohl B, Murray JA, Rubio-Tapia A, et al. Predictors of persistent villous atrophy in coeliac disease: a population-based study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;39:488-95. DOI:10.1111/j.1740-0929.2012.01039
- Парфенов А.И. Ахмадуллина О.В., Белостоцкий Н.И., и др. Активность карбогидраз как маркер восстановления слизистой оболочки тонкой кишки у больных целиакией. *Терапевтический архив.* 2015;87(2):24-9 [Parfenov AI, Akhmadullina OV, Belostotsky NI, et al. Carbohydrase activities may serve as a marker for small intestinal mucosal recovery in patients with celiac disease. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2015;87(2):24-9 (in Russian)]. DOI:10.17116/terarkh201587224-29
- Jung K, Ahn K, Chae C. Decreased activity of brush border membrane-bound digestive enzymes in small intestines from pigs experimentally infected with porcine epidemic diarrhea virus. *Res Vet Sci.* 2006;81:310-5. DOI:10.1016/j.rvsc.2006.03.00
- Chumpitazi BP, Robayo-Torres CC, Tsai CM, et al. Yield of prospective disaccharidase testing in children with recurrent abdominal pain. *Gastroenterology.* 2013;144(5 Suppl 1):S401-2.
- Altenbach SB, Vensel WH, Dupont FM. The spectrum of low molecular weight alpha-amylase/protease inhibitor genes expressed in the US bread wheat cultivar Butte 86. *BMC Res Notes.* 2011;4:242. DOI:10.1186/1756-0500-4-242
- Парфенов А.И. Новые горизонты изучения чувствительности к глютену. *Терапевтический архив.* 2013;85(2):4-7 [Parfenov AI. New horizons of gluten sensitivity studies. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2013;85(2):4-7 (in Russian)].



27. Di Sabatino A, Volta U, Salvatore C, et al. Small amounts of gluten in subjects with suspected nonceliac gluten sensitivity: a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over trial. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13:1604-12.e3. DOI:10.1016/j.cgh.2015.01.029
28. Pozo-Rubio T, Olivares M, Nova E, et al. Immune development and intestinal microbiota in celiac disease. *Clin Dev Immunol.* 2012;2012:654143. DOI:10.1155/2012/654143
29. Junker Y, Zeissig S, Kim SJ, et al. Wheat amylase trypsin inhibitors drive intestinal inflammation via activation of toll-like receptor 4. *J Exp Med.* 2012;209:2395-408. DOI:10.1084/jem.20102660
30. Catassi C, Elli L, Bonaz B, et al. Diagnosis of non-celiac gluten sensitivity (NCGS): the Salerno experts' criteria. *Nutrients.* 2015;7:4966-77. DOI:10.3390/nu7064966
31. EFSA Panel on Biological Hazards (BIOHAZ). Scientific opinion on risk based control of biogenic amine formation in fermented foods. *EFSA J.* 2011;9:1-93.
32. Schnedl WJ, Lackner S, Enko D, et al. Evaluation of symptoms and symptom combinations in histamine intolerance. *Intest Res.* 2019;17:427-33. DOI:10.5217/ir.2018.00152
33. Comas-Basté O, Latorre-Moratalla ML, Bernacchia R, et al. New approach for the diagnosis of histamine intolerance based on the determination of histamine and methylhistamine in urine. *J Pharm Biomed Anal.* 2017;145:379-85. DOI:10.1016/j.jpba.2017.06.029
34. Gludovacz E, Maresch D, De Carvalho LL, et al. Oligomannosidic glycans Asn-110 are essential for secretion of human diamine oxidase. *J Biol Chem.* 2018;293:1070-87. DOI:10.1074/jbc.M117.814244
35. Boehm T, Reiter B, Ristl R, et al. Massive release of the histamine-degrading enzyme diamine oxidase during severe anaphylaxis in mastocytosis patients. *Allergy Eur J Clin Immunol.* 2019;74:583-93. DOI:10.1111/all.13663
36. Comas-Basté O, Latorre-Moratalla ML, Sánchez-Pérez S, et al. Histamine and other biogenic amines in food. From scombroid poisoning to histamine intolerance. In: *Biogenic Amines; Proestos, C., Ed.; IntechOpen.* London, 2019.
37. Visciano P, Schirone M, Tofalo R, Suzzi G. Histamine poisoning and control measures in fish and fishery products. *Front Microbiol.* 2014;5:500. DOI:10.3389/fmicb.2014.00500
38. FAO (Food and Agriculture Organization of the United Nations); WHO (World Health Organization). Histamine in Salmonids. Joint FAO/WHO Literature Review; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2018.
39. Latorre-Moratalla ML, Comas-Basté O, Bover-Cid S, Vidal-Carou MC. Tyramine and histamine risk assessment related to consumption of dry fermented sausages by the Spanish population. *Food Chem Toxicol.* 2017;99:78-85. DOI:10.1016/j.fct.2016.11.011
40. Izquierdo-Casas J, Comas-Basté O, Latorre-Moratalla ML, et al. Low serum diamine oxidase (DAO) activity levels in patients with migraine. *J Physiol Biochem.* 2018;74:93-9. DOI:10.1007/s13105-017-0571-3
41. Enko D, Meinitzer A, Mangge H, et al. Concomitant prevalence of low serum diamine oxidase activity and carbohydrate malabsorption. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2016;1-4. DOI:10.1155/2016/4893501
42. Schnedl WJ, Enko D. Considering histamine in functional gastrointestinal disorders. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2020;1-8. DOI:10.1080/10408398.2020.1791049
43. Griauzdaite K, Maselis K, Žvirbliene A, et al. Associations between migraine, celiac disease, non-celiac gluten sensitivity and activity of diamine oxidase. *Med Hypotheses.* 2020;142:109738. DOI:10.1016/j.mehy.2020.109738
44. Honzawa Y, Nakase H, Matsuura M, Chiba T. Clinical significance of serum diamine oxidase activity in inflammatory bowel disease: importance of evaluation of small intestinal permeability. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17:23-5. DOI:10.1002/ibd.21588
45. Tavladoraki P, Cona A, Angelini R. Copper-containing amine oxidases and FAD-dependent polyamine oxidases are key players in plant tissue differentiation and organ development. *Front Plant Sci.* 2016;7:824. DOI:10.3389/fpls.2016.00824
46. Sánchez-Pérez S, Comas-Basté O, Rabell-González J, et al. Biogenic amines in plant-origin foods: are they frequently underestimated in low-histamine diets? *Foods.* 2018;7:205. DOI:10.3390/foods7120205
47. Martin ISM, Brachero S, Vilar EG. Histamine intolerance and dietary management: a complete review. *Allergol Immunopathol.* 2016;44:475-83. DOI:10.1016/j.aller.2016.04.015
48. Parker AM, Watson RR. Lactose intolerance in nutrients in dairy and their implications for health and disease. Amsterdam: Elsevier, 2017; p. 205-11.
49. Kettner L, Seitz I, Fischer L. Evaluation of porcine diamine oxidase for the conversion of histamine in food-relevant amounts. *J Food Sci.* 2020;85:843-52. DOI:10.1111/1750-3841.15069
50. Comas-Basté O, Latorre-Moratalla ML, Rabell-González J, et al. Lyophilised legume sprouts as a functional ingredient for diamine oxidase enzyme supplementation in histamine intolerance. *LWT Food Sci Technol.* 2020;125:109201. DOI:10.1016/j.lwt.2020.109201
51. Manzotti G, Breda D, Di Gioacchino M, Burastero SE. Serum diamine oxidase activity in patients with histamine intolerance. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2016;29:105-11. DOI:10.1177/0394632015617170
52. Schnedl WJ, Schenk M, Lackner S, et al. Diamine oxidase supplementation improves symptoms in patients with histamine intolerance. *Food Sci Biotechnol.* 2019;28:1779-84. DOI:10.1007/s10068-019-00627-3
53. Young E, Patel S, Stoneham M, et al. The prevalence of reaction to food additives in a survey population. *J R Coll Phys Lond.* 1987;21:241-24769.
54. Barrett JS, Gibson PR. Fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols (FODMAPs) and nonallergic food intolerance: FODMAPs or food chemicals? *Therap Adv Gastroenterol.* 2012;5:261-8. DOI:10.1177/1756283X11436241
55. Bhattacharyya S, Dudeja PK, Tobacman JK. Tumor necrosis factor  $\alpha$ -induced inflammation is increased but apoptosis is inhibited by common food additive carrageenan. *J Biol Chem.* 2010;285:39511-22. DOI:10.1074/jbc.M110.159681
56. Martino JV, Van Limbergen J, Cahill LE. The role of carrageenan and carboxymethylcellulose in the development of intestinal inflammation. *Front Pediatr.* 2017;5:96. DOI:10.3389/fped.2017.00096
57. Nickerson KP, Homer CR, Kessler SP, et al. The dietary polysaccharide maltodextrin promotes Salmonella survival and mucosal colonization in mice. *PLoS ONE.* 2014;9:e101789. DOI:10.1371/journal.pone.0101789
58. Nickerson KP, McDonald C. Crohn's disease-associated adherent-invasive escherichia coli adhesion is enhanced by exposure to the ubiquitous dietary polysaccharide maltodextrin. *PLoS ONE.* 2012;7. DOI:10.1371/journal.pone.0052132
59. Levine A, Wine E, Assa A, et al. Crohn's disease exclusion diet plus partial enteral nutrition induces sustained remission in a randomized controlled trial. *Gastroenterology.* 2019;157:440-50.e8. DOI:10.1053/j.gastro.2019.04.021
60. Stephen AM, Champ MMJ, Cloran SJ, et al. Dietary fibre in Europe: current state of knowledge on definitions, sources, recommendations, intakes and relationships to health. *Nutr Res Rev.* 2017;30:149-90. DOI:10.1017/S095442241700004X
61. Martinez RCR, Bedani R, Saad SMI. Scientific evidence for health effects attributed to the consumption of probiotics and prebiotics: an update for current perspectives and future challenges. *Br J Nutr.* 2015;114:1993-2015. DOI:10.1017/S0007114515003864
62. Chassaing B, Koren O, Goodrich JK, et al. Dietary emulsifiers impact the mouse gut microbiota promoting colitis and metabolic syndrome. *Nature.* 2015;519:92-9. DOI:10.1038/nature14232
63. Tan J, Janac B, Kaakoush NO, et al. Impact of the food additive titanium dioxide (E171) on gut microbiota-host interaction. *Front Nutr.* 2019;6. DOI:10.3389/fnut.2019.00057
64. Swain A, Soutter V, Loblay R. Elimination Diet. Handbook; allergy unit Royal Prince Alfred Hospital; Allergy Unit, Royal Prince Alfred Hospital. Sydney, 2009.
65. Holton KF, Taren DL, Thomson CA, et al. The effect of dietary glutamate on fibromyalgia and irritable bowel symptoms. *Clin Exp Rheumatol.* 2012;30:10-7.
66. Chassaing B, Van de Wiele T, De Bodt J, et al. Dietary emulsifiers directly alter human microbiota composition and gene expression ex vivo potentiating intestinal inflammation. *Gut.* 2017;66:1414-27. DOI:10.1136/gutjnl-2016-313099

67. Abegunde AT, Muhammad BH, Bhatti O, Ali T. Environmental risk factors for inflammatory bowel diseases: evidence based literature review. *World J Gastroenterol.* 2016;22:6296-317. DOI:10.3748/wjg.v22.i27.6296
68. Dahlqvist A. Specificity of the human intestinal disaccharidases and implications for hereditary disaccharide intolerance. *J Clin Invest.* 1962;41:3-8.
69. Trinder P. Depermination of glucosa in blood using glucosa oxidase with an alternative oxigen reception. *J Ann Clin Biochem.* 1969;6:24-7.
70. Puntis J, Zamvar V. Congenital sucrose-isomaltase deficiency: diagnostic challenges and response to enzyme replacement therapy. *Arch Dis Child.* 2015;100:869-71. DOI:10.1136/archdischild-2015-308388
71. Rana SV, Bhasin DK, Katyal R, Singh K. Comparison of duodenal and jejunal disaccharidase levels in patients with non ulcer dyspepsia. *Trop Gastroenterol.* 2001;22:135-6.
72. Yao CK, Tuck CJ, Barrett JS, et al. Poor reproducibility of breath hydrogen testing: implications for its application in functional bowel disorders. *U Eur Gastroenterol J.* 2017;5:284-92. DOI:10.1177/2050640616657978
73. Энтеропатия с нарушением мембранного пищеварения. Методические рекомендации. Рекомендованы экспертным советом по науке ДЗМ г. Москвы 18.05.21 [Enteropatiia s narusheniem membrannogo pishchevareniiia. Metodicheskie rekomendatsii. Rekomendovany ekspertnym sovetom po nauke DZM g. Moskvy 18.05.21 (in Russian)].
74. Yao CK, Gibson PR, Shepherd SJ. Design of clinical trials evaluating dietary interventions in patients with functional gastrointestinal disorders. *Am J Gastroenterol.* 2013;108:748-58. DOI:10.1038/ajg.2013.77
75. Bennet SM, Böhn L, Störsrud S, et al. Multivariate modeling of faecal bacterial profiles of patients with IBS predicts responsiveness to a diet low in FODMAPs. *Gut.* 2017;67:872-81. DOI:10.1136/gutjnl-2016-313128
76. Rossi M, Aggio R, Staudacher HM, et al. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018;16(3):385-91.e1. DOI:10.1016/j.cgh.2017.09.055
77. McIntosh K, Reed DE, Schneider T, et al. FODMAPs alter symptoms and the metabolome of patients with IBS: a randomised controlled trial. *Gut.* 2016;66:1241-51. DOI:10.1136/gutjnl-2015-311339
78. Halmos EP, Power VA, Shepherd SJ, et al. A diet low in FODMAPs reduces symptoms of irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2014;146:67-75. DOI:10.1053/j.gastro.2013.09.046
79. Schumann D, Klose P, Lauche R, et al. Low FODMAP diet in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Nutrition.* 2018;45:24-31. DOI:10.1016/j.nut.2017.07.00
80. Staudacher HM, Lomer MCE, Farquharson FM, et al. Diet low in FODMAPs reduces symptoms in patients with irritable bowel syndrome and probiotic restores bifidobacterium species: a randomized controlled trial. *Gastroenterology.* 2017;153:936-47. DOI:10.1053/j.gastro.2017.06.010
81. Staudacher HM, Kurien M, Whelan K. Nutritional implications of dietary interventions for managing gastrointestinal disorders. *Curr Opin Gastroenterol.* 2018;34:105-11. DOI:10.1097/MOG.0000000000000421
82. Masuy I, Van Oudenhove L, Tack J, Biesiekierski JR. Effect of intragastric FODMAP infusion on upper gastrointestinal motility, gastrointestinal, and psychological symptoms in irritable bowel syndrome vs healthy controls. *Neurogastroenterol Motil.* 2018;30:e13167. DOI:10.1111/nmo.13167
83. Murray K, Wilkinson-Smith V, Hoad C, et al. Differential effects of FODMAPs (Fermentable Oligo-, Di-, Mono-Saccharides and Polyols) on small and large intestinal contents in healthy subjects shown by MRI. *Am J Gastroenterol.* 2013;109:110-9. DOI:10.1038/ajg.2013.386
84. Major G, Pritchard S, Murray K, et al. Colon hypersensitivity to distension, rather than excessive gas production, produces carbohydrate-related symptoms in individuals with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2017;152:124-33. DOI:10.1053/j.gastro.2016.09.062
85. Drossman DA. Functional gastrointestinal disorders: history, pathophysiology, clinical features, and Rome IV. *Gastroenterology.* 2016;150:1262-79. DOI:10.1053/j.gastro.2016.02.032
86. Whelan K, Martin L, Staudacher H, Lomer M. The low FODMAP diet in the management of irritable bowel syndrome: an evidence-based review of FODMAP restriction, reintroduction and personalisation in clinical practice. *J Hum Nutr Diet.* 2018;31:239-55. DOI:10.1111/jhn.12530
87. Harms HK, Bertele-Harms RM, Bruer-Kleis D. Enzyme-substitution therapy with the yeast *Saccharomyces cerevisiae* in congenital sucrose-isomaltase deficiency. *N Engl J Med.* 1987;316:1306-9. DOI:10.1056/NEJM198705213162104
88. Парфенов А.И., Ахмадуллина О.В., Белостоцкий Н.И., и др. Энтеропатия с нарушением мембранного пищеварения и перспективы цитопротективной терапии. *Терапевтический архив.* 2021;93(2):129-37 [Parfenov AI, Akhmadullina OV, Belostotsky NI, et al. Enteropathy with impaired membrane digestion and the prospects for cytoprotective therapy. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2021;93(2):129-37 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2021.02.200602
89. Arakawa T, Kobayashi K, Yoshikawa T, et al. Rebamipide: overview of its mechanisms of action and efficacy in mucosal protection and ulcer healing. *Dig Dis Sci.* 1998;43:5S-13S.
90. Tarnawski A, Arakawa T, Kobayashi K. Rebamipide treatment activates epidermal growth factor and its receptor expression in normal and ulcerated gastric mucosa in rats: one mechanism for its ulcer healing action? *Dig Dis Sci.* 1998;43:90S-8S.
91. Tarnawski AS, Chai J, Pai R, Chiou SK. Rebamipide activates gene encoding angiogenic growth factors and COX2 and stimulates angiogenesis: a key to its ulcer healing action? *Dig Dis Sci.* 2004;49(2):202-9. DOI:10.1023/b:ddas.0000017439.60943.5c
92. Маев И.В., Казюлин А.Н. Новые возможности профилактики рака желудка. *Терапевтический архив.* 2017;89(4):101-9 [Maev IV, Kazulin AN. New possibilities for the prevention of stomach cancer. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2017;89(4):101-9 (in Russian)]. DOI:10.17116/terarkh2017894101-109
93. Makiyama K, Takeshima F, Kawasaki H, Zea-Iriarte WL. Antiinflammatory effect of rebamipide enema on proctitis type ulcerative colitis: a novel therapeutic alternative. *Am J Gastroenterol.* 2000;95:1838-9. DOI:10.1111/j.1572-0241.2000.02154.x
94. Urashima H, Okamoto T, Takeji Y, et al. Rebamipide increases the amount of mucin-like substances on the conjunctiva and cornea in the N-acetylcysteine-treated in vivo model. *Cornea.* 2004;23:613-9. DOI:10.1097/01.icc.0000126436.25751.f

Статья поступила в редакцию / The article received: 09.11.2021



OMNIDOCTOR.RU