

Значение повышенной проницаемости кишечника в патогенезе внутренних болезней

А.И. Парфенов✉

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

Аннотация

В процессе эволюции в желудочно-кишечном тракте сформировалась система барьеров от попадания в кровь бактериальных и пищевых антигенов. Причинами повышенной проницаемости кишечника (ППК) могут быть дисбаланс микробиоты, длительное применение антибиотиков, нестероидных противовоспалительных препаратов, стресс, диета, богатая фруктозой, глюкозой, сахарозой и длинноцепочечными жирными кислотами. Появление ППК может иметь первостепенное значение в патогенезе аутоиммунных заболеваний. Уменьшению ППК способствует диета с низким содержанием ферментируемых олиго-, ди-, моносахаридов и полиолов, пре- и пробиотики, полифенолы, витамины, короткоцепочечные жирные кислоты, пищевые волокна, глютамин. Установлено, что цитопротектор ребамипид укрепляет барьерную функцию на всем протяжении желудочно-кишечного тракта, что отражено в практических рекомендациях по его применению при заболеваниях, сопровождающихся ППК. Изучение этого направления будет способствовать появлению новой стратегии лечения внутренних болезней.

Ключевые слова: синдром повышенной проницаемости кишечника, микрофлора, эпителиоциты, межэпителиальные соединения, аутоиммунные заболевания, пробиотики, ребамипид

Для цитирования: Парфенов А.И. Значение повышенной проницаемости кишечника в патогенезе внутренних болезней. Терапевтический архив. 2024;96(2):85–90. DOI: 10.26442/00403660.2024.02.202587

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

EDITORIAL ARTICLE

The value of increased intestinal permeability in the pathogenesis of internal diseases

Asfold I. Parfenov✉

Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia

Abstract

In the process of evolution in the gastrointestinal tract, a system of protection against bacterial and food antigens from getting into the blood was formed. The causes of increased intestinal permeability (IIP) can be microbiota imbalance, use of antibiotics, non-steroidal anti-inflammatory drugs, stress, diet rich in fructose, glucose, sucrose and long-chain fatty acids. The appearance of IIP may be of paramount importance in the pathogenesis of autoimmune diseases. A diet low in fermentable oligodimonosaccharides and polyols, pre- and probiotics, polyphenols, vitamins, short-chain fatty acids, dietary fiber, glutamine contributes to the reduction of IIP. It has been established that the cytoprotector rebamipide strengthens the barrier function throughout the gastrointestinal tract, which is reflected in practical recommendations for its use in diseases accompanied by IIP. The study of this direction will contribute to the emergence of a new strategy for the treatment of internal diseases.

Keywords: leaky gut syndrome, microflora, epitheliocytes, interepithelial junctions, autoimmune diseases, probiotics, rebamipide

For citation: Parfenov AI. The value of increased intestinal permeability in the pathogenesis of internal diseases. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2024;96(2):85–90. DOI: 10.26442/00403660.2024.02.202587

Введение

Усвоение пищевых веществ в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) связано с опасностью проникновения во внутреннюю среду антигенов и токсинов. Поэтому в процессе эволюции сформировалось несколько уровней защиты. Они включают симбионтную микрофлору, надэпителиальный слой слизи, эпителиоциты (энтероциты), межэпителиальные соединения (МЭС) и кишечную иммунную систему.

Симбионтная микрофлора

Симбионтная микрофлора располагается на внешней стороне апикальной мембраны эпителиоцитов (мукозная микрофлора – ММФ). Она создает биопленки, выстилающие поверхность слизистой оболочки кишечника (СОК), и предотвращает колонизацию чужих микроорганизмов. Продукты метаболизма ММФ – короткоцепочечные жир-

ные кислоты (КЖК) – служат источником энергии для эпителиоцитов. ММФ синтезирует лизоцим, желчные кислоты и конкурирует с чужеродной микробиотой в борьбе за рецепторы и пищевые субстраты [1].

Надэпителиальный слой слизи

Надэпителиальный слой состоит из гликопротеидов, прочно связан с СОК и содержит гибнущие эпителиоциты, секреторный иммуноглобулин (сIg) А и лизоцим.

Эпителиоциты

Апикальная поверхность эпителиоцитов (щеточная каемка) образована протоплазматическими выростами – микроворсинками [2]. Они увеличивают площадь поверхности тонкой кишки в 10–20 раз и, помимо барьерной функции, обеспечивают высокую эффективность мембранного пищеварения и всасывания [3].

Информация об авторе / Information about the author

✉ Парфенов Асфольд Иванович – д-р мед. наук, проф., зав. отд. патологии кишечника. E-mail: asfold@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9782-4860

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

Эпителиоциты (энтероциты) дифференцируются в процессе перемещения вдоль ворсинки и спустя 3–6 сут отслаиваются на вершине в зоне экструзии [2, 4].

Внешняя поверхность мембраны эпителиоцитов покрыта гликокаликсом – молекулярным «ситом», разделяющим молекулы по величине и заряду. Гликокаликс является важнейшим компонентом щеточной каемки. Благодаря ему апикальная мембрана недоступна воздействию высокомолекулярных токсичных веществ [5].

Межэпителиальные соединения

Апикальные поверхности эпителиоцитов плотно контактируют между собой посредством МЭС, которые состоят из непрерывных цепочек белковых молекул *zonula occludens* (ZO, белок плотного соединения), окклюдинов, клаудинов и дингулина. Указанные белки плотных контактов (БПК) «сшивают» мембраны соседних клеток, изолируя их от внешней среды [6]. Динамические структуры БПК легко адаптируются к различным факторам внешней и внутренней среды. На молекулярном уровне они обеспечивают селективный отбор частиц и растворенных веществ для прохождения через МЭС [7].

Целостность межклеточных контактов обеспечивают микроворсинки. Связываясь друг с другом, они стабилизируют внутреннюю поверхность кишки. В эпителиоцитах имеются также циркулярные пояса, состоящие из актина и миозина, которые способны сокращаться и изменять таким образом проницаемость СОК. В норме через полупроницаемый плотный барьер способны проникать молекулы диаметром не более 6–7 нм, то есть электролиты и другие неорганические ионы. При интенсивном водно-электролитном транспорте межклеточные пространства способны расширяться или суживаться. Триггером взаимодействия между клетками является Е-кадгерин, находящийся в зоне МЭС. Изменение последних осуществляют упомянутые выше БПК и циркулярные пояса, состоящие из актиновых филаментов. Регуляция осуществляется с помощью медиаторов – кальмодулина, циклического аденозинмонофосфата и фосфоинозитола [4]. На плотность МЭС влияет зонулин (ZO) – белок, похожий на токсин холерного вибриона, способный увеличивать проницаемость кишечного барьера. Связываясь с рецепторами МЭС, он расширяет межклеточные соединения, повышая тем самым проницаемость кишки. Поэтому концентрация ZO в сыворотке крови и кале может служить лабораторным маркером проницаемости СОК [4–7].

Следующую линию защиты на внешней поверхности щеточной каемки эпителиоцитов составляют иммунная кишечная система, густая сеть капилляров и энзиматический барьер – молекулярный пищеварительно-транспортный комплекс, расщепляющий олигомеры (в том числе антигены) с последующим всасыванием образующихся мономеров [8].

Кишечная иммунная система

Иммунная система кишечника представлена клетками врожденного и адаптивного иммунитета [39]: межэпителиальными лимфоцитами, скоплениями лимфоидной ткани в тонкой кишке, пейеровыми бляшками, изолированными лимфоидными фолликулами, М-клетками [40], клетками Панета. Клетки Панета представляют собой подтип специализированных эпителиальных клеток, расположенных в криптах тонкой кишки, которые способны секретировать антимикробные продукты. Кишечные М-клетки участвуют в иммунологическом надзоре за СОК, вызывая индукцию

плазматических клеток, секретирующих IgA. М-клетки и клетки Панета обеспечивают первую линию защиты от антигенов и патогенов и способствуют иммунитету хозяина посредством секреции цитокинов и антимикробных продуктов, таких как дефензины [41]. Клетки Панета играют противомикробную роль посредством секреции лизоцима, дефензина и других иммунорегуляторных белков [42, 43]. В пейеровых бляшках происходит индукция IgA-позитивных плазматических клеток в ответ на антигены и патогены, а также активируется передача сигналов распознавания иммунными клетками [44].

Энзиматический барьер

Нормальная деятельность пищеварительно-транспортного конвейера, описанная А.М. Уголевым [8], предполагает исключение поступления белковых макромолекул из просвета кишки в кровь. Так, сIgA-антитела образуют с антигенами невсасывающиеся иммунные комплексы, которые в последующем подвергаются расщеплению до аминокислот. При повышенной проницаемости кишечника (ППК) появляется гиперчувствительность к пищевым белкам, приводящая в дальнейшем к аутоиммунным нарушениям.

Синдром ППК

Нарушение кишечного барьера ведет к развитию синдрома ППК, получившего за рубежом название «синдром дырявой кишки» [9, 10].

Причины ППК

Дисбактериоз. Около 90% микробиоты здорового человека составляют протеобактерии *Firmicutes*, *Actinobacteria* и *Bacteroidetes*. Появление дисбиоза связано с ростом *Proteobacteria phylum*, *Escherichia*, *Vibrio*, *Yersinia*, *Helicobacter* и *Salmonella* и уменьшением *Clostridium* IV и XIVa групп, *Bacteroides*, *Bifidobacterium* или *Faecalibacterium prausnitzii* [11]. Дисбаланс микрофлоры ведет к качественному и количественному нарушению ММФ, снижению синтеза КЖК и повреждению МЭС [12].

Антибиотики. Длительное применение антибиотиков, особенно макролидов, приводит к уменьшению численности актинобактерий и увеличению количества бактериоидов и протеобактерий [13]. Клинические проявления антибиотикоассоциированного нарушения микробиома кишечника характеризуются гиперсекрецией воды, электролитов и белка в просвет кишки и другими симптомами, свойственными ППК [14].

Другие лекарства. Известно, что кортикостерон уменьшает плотность МЭС и вызывает транслокацию бактерий в печень и селезенку у экспериментальных животных при стрессе [15]. Ключевую роль в этом процессе играет кортикотропин-релизинг-фактор – полипептид, контролирующий гормональные, симпатические и поведенческие реакции на стрессы. Клинические исследования подтверждают участие кортизола в патогенезе ППК при стрессе [16]. ППК вызывают также нестероидные противовоспалительные препараты [17] и ингибиторы протонной помпы [18].

Пищевые продукты. Питание оказывает доминирующее влияние на целостность кишечного барьера. Длинноцепочечные жирные кислоты, фруктоза, глюкоза, сахароза снижают плотность МЭС, повышают их проницаемость и способствуют формированию синдрома ППК [19]. Подтверждением служит значительная распространенность заболеваний, связанных с ППК, в странах, где преобладает диета, богатая жирами и рафинированными углеводами [20].

В то же время некоторые олигосахариды, содержащиеся в пищевых волокнах (ПВ), уменьшают проницаемость, поддерживая рост полезной ММФ [19]. Образующиеся при ферментации ПВ бутират, пропионат и другие КЖК являются ключевыми факторами в укреплении барьерной функции кишечника [21]. Полезная диета должна содержать больше ПВ и меньше продуктов, богатых сахаром, фруктозой и жирами, содержащими α -линоленовую кислоту [19].

Болезни, связанные с ППК

Повреждение барьерной функции ЖКТ может иметь первостепенное значение в патогенезе аутоиммунных и иммуновоспалительных заболеваний. К ним относится значительная часть болезней кишечника, печени, сахарный диабет (СД), ожирение и др. [21].

Синдром раздраженного кишечника

В настоящее время патогенез синдрома раздраженного кишечника (СРК) связывают с повышением проницаемости эпителиального барьера, причиной которого является субклиническое воспаление толстой кишки, нарушающее экспрессию БПК окклюдина, клаудина-1 и ZO-1, участвующих в обеспечении МЭС [22]. С. Martínez и соавт. обнаружили у больных с СРК с диареей связь микроповреждений СОК с упомянутыми выше БПК эпителия, активностью тучных клеток и проницаемостью кишки [23]. Связь патогенеза СРК с ППК подтверждают и другие авторы [24].

Болезнь Крона и язвенный колит

У пациентов с активной фазой язвенного колита в СОК снижен уровень клаудина-1, 4, 7 и окклюдина, но повышен уровень клаудина-2. При болезни Крона снижены уровни клаудина-3, 5 и 8, а уровень клаудина-2 повышен [25]. Тем не менее остается неясным вопрос, являются ли изменения плотных контактов у больных с воспалительными заболеваниями кишечника генетически детерминированными или появляются в процессе формирования воспаления [26].

Ожирение

Связь ожирения с ППК доказана в эксперименте на мышах. В отличие от диких особей, у животных с генетическим ожирением повышен уровень эндотоксинов плазмы и провоспалительных цитокинов – β -интерлейкина (ИЛ) 1, ИЛ-6, интерферона γ и фактора некроза опухоли α (TNF- α), характерных для ППК [27]. Ожирение, вызванное высоким содержанием жиров в диете, объясняется популяционными изменениями кишечных бактерий, обусловленными снижением генов, ответственных за экспрессию БПК (ZO-1 и окклюдина) [27].

Неалкогольная жировая болезнь печени и неалкогольный стеатогепатит

Изменения в составе кишечной микробиоты у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени вызывают повышение липополисахаридов, провоспалительных цитокинов в плазме, способствующее ППК [28]. В конечном итоге ППК у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и неалкогольным стеатогепатитом объясняется повышением ZO-1 в криптах СОК, избыточным ростом бактерий в тонкой кишке и нарушением целостности МЭС [26].

Хроническая сердечная недостаточность

У пациентов с хронической сердечной недостаточностью проницаемость тонкой кишки увеличена на 35% по

данным теста с лактулозой и маннитом, а толстой кишки – на 210% при использовании теста с сукралозой [29]. Повышение проницаемости авторы объясняют тяжестью заболевания, застоём крови, большим количеством патогенных бактерий в ЖКТ (*Campylobacter*, *Salmonella*, *Candida*), повышением уровня эндотоксинов, воспалительных цитокинов TNF, растворимого рецептора sTNF-R1 и С-реактивного белка в сыворотке крови. Изменение барьерной функции кишечника у пациентов с хронической сердечной недостаточностью может индуцировать транслокацию бактерий, запустить выработку провоспалительных цитокинов и тем самым способствовать ухудшению сердечной функции [29].

Целиакия

У пациентов с целиакией глиадин, присутствующий в злаках, проникает через эпителий тонкой кишки, вызывает выработку провоспалительных цитокинов, повышение ZO, расширение МЭС и ППК [30].

С.В. Быкова и соавт. исследовали проницаемость тонкой кишки у 71 больного целиакией. В качестве маркера использовали ZO и I-FABP (белок, связывающий жирные кислоты – Fatty-Acid-Binding Protein), отражающий степень повреждения энтероцитов. Авторы установили повышение концентрации ZO в кале по мере нарастания атрофии ворсинок, что указывало на нарушение функции МЭС. Исследование также показало повышение I-FABP в сыворотке крови больных в среднем до 725 пг/мл, в то время как в контрольной группе данный показатель – 263 пг/мл; $p < 0,0001$. Обращало на себя внимание повышение уровня ZO и I-FABP по мере нарастания атрофии ворсинок, которое не достигало нормальных значений даже при строгом соблюдении аглютеновой диеты [31]. Таким образом, установленная авторами ППК у пациентов с целиакией сохранялась даже при восстановлении СОК.

Сахарный диабет 1-го типа

Q. Му и соавт. установили, что у больных СД 1 повышен уровень ZO в кале и нарушена барьерная функция кишечника. По данным авторов, ППК выявлялась у пациентов еще до начала заболевания и сочеталась с микробной транслокацией [32].

Способы укрепления барьерной функции кишечника

Диета с низким содержанием ферментируемых олиго-, ди-, моносахаридов и полиолов

Е.В. Бауло и соавт. обнаружили, что диета с низким содержанием ферментируемых олиго-, ди-, моносахаридов и полиолов способствует восстановлению активности дисахаридазы и ремиссии симптомов, связанных с нарушением мембранного пищеварения [33]. Положительный эффект объясняется снижением нагрузки на мембранные ферменты СОК, осуществляющих гидролиз короткоцепочечных углеводов и предупреждающих появление избыточного бактериального роста, ППК и связанных с ними секреторной диареи, метеоризма и болей в животе [34].

Пробиотики

Пробиотики – живые микроорганизмы, благотворно влияющие на здоровье человека. Доказано, что *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* и *Saccharomyces* могут участвовать в восстановлении барьерной функции кишечника [35], *Lactobacillus plantarum* MB452 увеличивают экспрессию генов МЭС в клетках Caco-2, а *Lactobacillus rhamnosus* GG пролонгируют выживание эпителиальных клеток [36]. Пробиотики следую-

щего поколения (*Akkermansia*, *Bacteroides* и *Faecalibacterium*) могут действовать как целевые и индивидуальные адьюванты в борьбе с хроническими заболеваниями [37].

Пробиотики уменьшают проницаемость кишки путем укрепления МЭС с помощью бутирата [38] и подавления провоспалительных цитокинов TNF- α и ИЛ-6 [39].

Bifidobacterium infantis обеспечивают распределение клаудина-4 в апикальной мембране эпителия кишечника и индуцируют белок FOXP3 и ИЛ-10 в Т-лимфоцитах, ингибируют продукцию ИЛ-8 в незрелых энтероцитах [40].

Кишечная палочка *Nissle 1917* повышает экспрессию мРНК, БПК (ZO-1, ZO-2 и клаудина-14) в клетках кишечного эпителия Caco-2 [41] и способствует поддержанию ремиссии у пациентов с язвенным колитом [42].

Лактобациллы повышают экспрессию и секрецию гликанов, содержащихся в надэпителиальной слизи [43]. Еще одним положительным влиянием некоторых пробиотиков на эпителий является увеличение экспрессии и секреции дефензинов. Дефензины- α , экспрессируемые клетками Панета, и дефензины- β , экспрессируемые клетками СОК, подавляют рост бактерий, грибов и некоторых вирусов, предотвращают попадание их в эпителий и тем самым способствуют целостности барьера [21].

Пробиотики повышают в собственной пластинке численность плазматических клеток, продуцирующих IgA, и способствуют продукции sIgA в СОК [44].

Пребиотики

Пребиотики – ингредиенты симбионтной кишечной микробиоты, состоящие из фруктоолигосахаридов и галактоолигосахаридов, ферментируемых кишечными бактериями в КЖК [45]. Так, *Eubacterium rectale*, *Clostridium coccooides* и *Roseburia* продуцируют бутират, который обеспечивает энергией синтез колоноцитов, участвует в продукции надэпителиального слоя слизи и поддержании иммунного гомеостаза [46].

Эти и другие свойства пре- и пробиотиков открывают новые возможности терапии синдрома ППК [47].

Полифенолы

Полифенолы – органические соединения, входящие в состав большинства растений, обладают антиоксидантными свойствами. В ряде экспериментальных работ показано, что полифенолы укрепляют целостность МЭС, увеличивают секрецию слизи и уменьшают проницаемость кишечного барьера. Так, берберин и куркумин участвуют в регуляции клаудинов, окклюдина и ZO-1 в клетках Caco-2 [48, 49]. Поэтому диета, богатая берберином и куркумином, может оказаться полезной при ожирении, СД 2 и других заболеваниях, ассоциированных с ППК.

Витамины

Витамины А и D укрепляют МЭС, повышая функции БПК ZO-1, окклюдина и клаудинов, улучшают состав микробиоты и функцию иммунной системы кишечника [50, 51].

Пищевые волокна и короткоцепочечные жирные кислоты

Bifidobacterium и *Lactobacillus* ферментируют ПВ и производят КЖК – бутират, пропионат, ацетат, а также подавляют рост патогенных бактерий. КЖК обеспечивают энергией целостность эпителиального слоя кишечника, регуляцию парацеллюлярной проницаемости и МЭС [52].

Бутират участвует в укреплении МЭС и может найти применение в лечении болезней кишечника [53], так как

доказано его участие в регуляции экспрессии муцина бокаловидными клеткам СОК, модуляции хемотаксиса клеток иммунной системы [54].

Глютамин

Эта аминокислота имеет решающее значение в регуляции экспрессии БПК и обеспечении защиты от проникновения патогенов, аллергенов и токсинов. К. Balasubramanian и соавт. сообщили, что добавление глютамина уменьшает риск формирования фиброза кишки у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника [55]. J. Wang и соавт. установили, что глютамин в сочетании с пробиотиками уменьшает проницаемость СОК, снижает уровень кишечного эндотоксина, устраняет механическое повреждение кишечного барьера и уменьшает транслокацию кишечных бактерий [56].

Лекарственные препараты

Метформин

Недавно установлено, что метформин, используемый в качестве перорального средства лечения СД 2, укрепляет барьерную функцию кишечника, так как увеличивает экспрессию окклюдина и клаудина-1 [57, 58], а также синтез муцина бокаловидными клетками СОК [59, 60].

Ребамипид

Y. Yasuda-Onozawa и соавт. изучили в эксперименте влияние цитопротектора ребамипида на синтез муцина бокаловидными клетками СОК. Результаты показали, что ребамипид значительно увеличивает секрецию муцина, что подтвердило его цитопротективное влияние на ЖКТ [61]. В последующие годы цитопротективное влияние ребамипида на СОК подтверждено многими авторами [62], в том числе и нами [63], и нашло отражение в практических рекомендациях по его применению при заболеваниях, сопровождающихся нарушением барьерной функции ЖКТ [64].

Заключение

ППК приводит к попаданию токсичных веществ в кровь и дисфункции органов и систем. Терапия синдрома ППК должна включать:

- уменьшение в диете продуктов, повышающих проницаемость кишечника, т.е. жиров и сахаров;
- расширение рациона продуктами, укрепляющими эпителиальный барьер и иммунную систему кишечника. К ним относятся пробиотики, пребиотики, КЖК, глютамин, полифенолы, витамины и ПВ;
- применение ребамипида, обладающего способностью укреплять барьерную функцию ЖКТ.

Изучение этого направления будет способствовать развитию новой стратегии лечения внутренних болезней.

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 авторов. Автор декларирует соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Author's 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

БПК – белки плотных контактов
 ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
 ИЛ – интерлейкин
 КЖК – короткоцепочечные жирные кислоты
 ММФ – мукозная микрофлора
 МЭС – межэпителиальные соединения
 ПВ – пищевые волокна
 ППК – повышенная проницаемость кишечника
 СД – сахарный диабет

СОК – слизистая оболочка кишечника
 СРК – синдром раздраженного кишечника
 сIg – секреторный иммуноглобулин
 FODMAP – fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols
 I-FABP (Fatty-Acid-Binding Protein) – белок, связывающий жирные кислоты
 TNF – фактор некроза опухоли
 ZO (zonula occludens) –zonулин

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Rybalchenko O.V., Bondarenko V.M. Образование биопленок симбионтными представителями микробиоты кишечника как форма существования бактерий. *Вестник СПбГУ. Серия 11. Медицина.* 2013;11(1):179-86 [Rybalchenko OV, Bondarenko VM. Biofilm formation by symbiotic representatives of intestinal microbiota as a form of bacteria. *Vestnik of Saint-Petersburg University. Series 11. Medicine.* 2013;11(1):179-86 (in Russian)].
- Crawley SW, Mooseker MS, Tyska MJ. Shaping the intestinal brush border. *J Cell Biol.* 2014;207(4):441-51. DOI:10.1083/jcb.201407015
- Ensari A, Marsh MN. Exploring the villus. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench.* 2018;11(3):181-90.
- Coch RA, Leube RE. Intermediate Filaments and Polarization in the Intestinal Epithelium. *Cells.* 2016;5(3):32. DOI:10.3390/cells5030032
- Pardo-Camacho C, Ganda Mall JP, Martínez C, et al. Mucosal Plasma Cell Activation and Proximity to Nerve Fibres Are Associated with Glycocalyx Reduction in Diarrhoea-Predominant Irritable Bowel Syndrome: Jejunal Barrier Alterations Underlying Clinical Manifestations. *Cells.* 2022;11(13):2046. DOI:10.3390/cells11132046
- König J, Wells J, Cani PD, et al. Human Intestinal Barrier Function in Health and Disease. *Clin Transl Gastroenterol.* 2016;7(10):e196. DOI:10.1038/ctg.2016.54
- Oshima T, Miwa H. Gastrointestinal mucosal barrier function and diseases. *J Gastroenterol.* 2016;51(8):768-78. DOI:10.1007/s00535-016-1207-z
- Уголев А.М. Эволюция пищеварения и принципы эволюции функций: элементы современного функционализма. Л.: Наука, 1985 [Ugolev AM. Evoliutsiia pishchevarenia i printsipy evoliutsii funktsii: elementy sovremennogo funktsionalizma. Leningrad: Nauka, 1985 (in Russian)].
- Camilleri M. Leaky gut: mechanisms, measurement and clinical implications in humans. *Gut.* 2019;68(8):1516-26. DOI:10.1136/gutjnl-2019-318427
- Симаненков В.И., Маев И.В., Ткачева О.Н., и др. Синдром повышенной эпителиальной проницаемости в клинической практике. Мультидисциплинарный национальный консенсус. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2021;20(1):2758 [Simanenkov VI, Maev IV, Tkacheva ON, et al. Syndrome of increased epithelial permeability in clinical practice. Multidisciplinary national Consensus. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2021;20(1):2758 (in Russian)]. DOI:10.15829/1728-8800-2021-2758
- Carding S, Verbeke K, Vipond DT, et al. Dysbiosis of the gut microbiota in disease. *Microb Ecol Health Dis.* 2015;26:26191. DOI:10.3402/mehd.v26.26191
- Cappello F, Rappa F, Canepa F, et al. Probiotics can cure oral aphthous-like ulcers in inflammatory bowel disease patients: A review of the literature and a working hypothesis. *Int J Mol Sci.* 2019;20(20):5026. DOI:10.3390/ijms20205026
- Ющук Н.Д., Мартынов Ю.В., Кулагина М.Г., Бродов Л.Е. Острые кишечные инфекции. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012 [Iushchuk ND, Martynov IuV, Kulagina MG, Brodov LE. Ostrye kishechnye infektsii. Moscow: GEOTAR-Media, 2012 (in Russian)].
- Mekonnen SA, Merenstein D, Fraser CM, Marco ML. Molecular mechanisms of probiotic prevention of antibiotic-associated diarrhea. *Curr Opin Biotechnol.* 2020;61:226-34. DOI:10.1016/j.copbio.2020.01.005
- Karl JP, Margolis LM, Madslie EH, et al. Changes in intestinal microbiota composition and metabolism coincide with increased intestinal permeability in young adults under prolonged physiological stress. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2017;312(6):G559-71. DOI:10.1152/ajpgi.00066.2017
- Kelly JR, Kennedy PJ, Cryan JF, et al. Breaking down the barriers: the gut microbiome, intestinal permeability and stress-related psychiatric disorders. *Front Cell Neurosci.* 2015;9:392. DOI:10.3389/fncel.2015.00392
- Tai FWD, McAlindon ME. NSAIDs and the small bowel. *Curr Opin Gastroenterol.* 2018;34(3):175-82. DOI:10.1097/MOG.0000000000000427
- Di Tommaso N, Gasbarrini A, Ponziani FR. Intestinal Barrier in Human Health and Disease. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(23):12836. DOI:10.3390/ijerph182312836
- Binienda A, Twardowska A, Makaro A, Salaga M. Dietary Carbohydrates and Lipids in the Pathogenesis of Leaky Gut Syndrome: An Overview. *Int J Mol Sci.* 2020;21(21):8368. DOI:10.3390/ijms21218368
- Steinert RE, Feinle-Bisset C, Asarian L, et al. Ghrelin, CCK, GLP-1, and PYY(3-36): Secretory Controls and Physiological Roles in Eating and Glycemia in Health, Obesity, and After RYGB. *Physiol Rev.* 2017;97(1):411-63. DOI:10.1152/physrev.00031.2014
- Aleman RS, Moncada M, Aryana KJ. Leaky Gut and the Ingredients That Help Treat It: A Review. *Molecules.* 2023;28(2):619. DOI:10.3390/molecules28020619
- Bertiaux-Vandaële N, Youmba SB, Belmonte L, et al. The expression and the cellular distribution of the tight junction proteins are altered in irritable bowel syndrome patients with differences according to the disease subtype. *Am J Gastroenterol.* 2011;106(12):2165-73. DOI:10.1038/ajg.2011.257
- Martínez C, Vicario M, Ramos L, et al. The jejunum of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome shows molecular alterations in the tight junction signaling pathway that are associated with mucosal pathology and clinical manifestations. *Am J Gastroenterol.* 2012;107(5):736-46. DOI:10.1038/ajg.2011.472
- Fasano A. Intestinal permeability and its regulation by zonulin: diagnostic and therapeutic implications. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012;10(10):1096-100. DOI:10.1016/j.cgh.2012.08.012
- Hering NA, Fromm M, Schulzke JD. Determinants of colonic barrier function in inflammatory bowel disease and potential therapeutics. *J Physiol.* 2012;590(5):1035-44. DOI:10.1113/jphysiol.2011.224568
- Lee B, Moon KM, Kim CY. Tight Junction in the Intestinal Epithelium: Its Association with Diseases and Regulation by Phytochemicals. *J Immunol Res.* 2018;2018:2645465. DOI:10.1155/2018/2645465
- Lee JY, Wasinger VC, Yau YY, et al. Molecular Pathophysiology of Epithelial Barrier Dysfunction in Inflammatory Bowel Diseases. *Proteomes.* 2018;6(2):17. DOI:10.3390/proteomes6020017
- Miele L, Valenza V, La Torre G, et al. Increased intestinal permeability and tight junction alterations in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2009;49(6):1877-87. DOI:10.1002/hep.22848
- Pasini E, Aquilani R, Testa C, et al. Pathogenic Gut Flora in Patients With Chronic Heart Failure. *JACC Heart Fail.* 2016;4(3):220-7. DOI:10.1016/j.jchf.2015.10.009
- Fasano A. All disease begins in the (leaky) gut: role of zonulin-mediated gut permeability in the pathogenesis of some chronic inflammatory diseases. *F1000Res.* 2020;9:F1000 Faculty Rev-69. DOI:10.12688/f1000research.20510.1
- Быкова С.В., Сабельникова Е.А., Новиков А.А., и др. Зонулин и I-FABP – маркеры повреждения энтероцитов при целиакии. *Терапевтический архив.* 2022;94(4):511-6 [Bykova SV, Sabelnikova EA, Novikov AA, et al. Zonulin and I-FABP are markers of enterocyte damage in celiac disease. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2022;94(4):511-6 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2022.04.201480

32. Mu Q, Kirby J, Reilly CM, Luo XM. Leaky Gut As a Danger Signal for Autoimmune Diseases. *Front Immunol.* 2017;8:598. DOI:10.3389/fimmu.2017.00598
33. Бауло Е.В., Белостоцкий Н.И., Ахмадулина О.В., и др. Влияние диеты FODMAP и ребамипида на активность дисахаридаз у больных энтеропатией с нарушением мембранного пищеварения. *Терапевтический архив.* 2023;95(2):140-4 [Baulo EV, Belostotsky NI, Akhmadullina OV, et al. The effect of the FODMAP and rebamipid diet on the activity of disaccharidases in patients with enteropathy with impaired membrane digestion. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2023;95(2):140-4 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2023.2.202057
34. Парфенов А.И. Энтеропатия с нарушением мембранного пищеварения. 2-е изд. М.: Медконгресс, 2022 [Parfenov AI. Enteropatiia s narusheniem membrannogo pishchevarenia. 2-e izd. Moscow: Medkongress, 2022 (in Russian)].
35. Rao RK, Samak G. Protection and Restitution of Gut Barrier by Probiotics: Nutritional and Clinical Implications. *Curr Nutr Food Sci.* 2013;9(2):99-107. DOI:10.2174/1573401311309020004
36. Anderson RC, Cookson AL, McNabb WC, et al. Lactobacillus plantarum MB452 enhances the function of the intestinal barrier by increasing the expression levels of genes involved in tight junction formation. *BMC Microbiol.* 2010;10:316. DOI:10.1186/1471-2180-10-316
37. Singh TP, Natraj BH. Next-generation probiotics: a promising approach towards designing personalized medicine. *Crit Rev Microbiol.* 2021;47(4):479-98. DOI:10.1080/1040841X.2021.1902940
38. Moeinian M, Ghasemi-Niri SF, Mozaffari S, et al. Beneficial effect of butyrate, Lactobacillus casei and L-carnitine combination in preference to each in experimental colitis. *World J Gastroenterol.* 2014;20(31):10876-85. DOI:10.3748/wjg.v20.i31.10876
39. Ojo BA, O'Hara C, Wu L, et al. Wheat Germ Supplementation Increases Lactobacillaceae and Promotes an Anti-inflammatory Gut Milieu in C57BL/6 Mice Fed a High-Fat, High-Sucrose Diet. *J Nutr.* 2019;149(7):1107-15. DOI:10.1093/jn/nxz061
40. Meng D, Sommella E, Salviati E, et al. Indole-3-lactic acid, a metabolite of tryptophan, secreted by Bifidobacterium longum subspecies infantis is anti-inflammatory in the immature intestine. *Pediatr Res.* 2020;88(2):209-17. DOI:10.1038/s41390-019-0740-x
41. Alvarez CS, Badia J, Bosch M, et al. Outer Membrane Vesicles and Soluble Factors Released by Probiotic Escherichia coli Nissle 1917 and Commensal ECOR63 Enhance Barrier Function by Regulating Expression of Tight Junction Proteins in Intestinal Epithelial Cells. *Front Microbiol.* 2016;7:1981. DOI:10.3389/fmicb.2016.01981
42. Kruis W, Frick P, Pokrotnieks J, et al. Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic Escherichia coli Nissle 1917 is as effective as with standard mesalazine. *Gut.* 2004;53(11):1617-23. DOI:10.1136/gut.2003.037747
43. Howarth GS, Wang H. Role of endogenous microbiota, probiotics and their biological products in human health. *Nutrients.* 2013;5(1):58-81. DOI:10.3390/nu5010058
44. Rose EC, Odle J, Bliklager AT, Ziegler AL. Probiotics, Prebiotics and Epithelial Tight Junctions: A Promising Approach to Modulate Intestinal Barrier Function. *Int J Mol Sci.* 2021;22(13):6729. DOI:10.3390/ijms22136729
45. Davani-Davari D, Negahdaripour M, Karimzadeh I, et al. Prebiotics: Definition, Types, Sources, Mechanisms, and Clinical Applications. *Foods.* 2019;8(3):92. DOI:10.3390/foods8030092
46. Cornick S, Tawiah A, Chadee K. Roles and regulation of the mucus barrier in the gut. *Tissue Barriers.* 2015;3(1-2):e982426. DOI:10.4161/21688370.2014.982426
47. Tsai YL, Lin TL, Chang CJ, et al. Probiotics, prebiotics and amelioration of diseases. *J Biomed Sci.* 2019;26(1):3. DOI:10.1186/s12929-018-0493-6
48. Rauf A, Abu-Izneid T, Khalil AA, et al. Berberine as a Potential Anticancer Agent: A Comprehensive Review. *Molecules.* 2021;26(23):7368. DOI:10.3390/molecules26237368
49. Zhou X, Ren M, Yang J, et al. Curcumin Improves Epithelial Barrier Integrity of Caco-2 Monolayers by Inhibiting Endoplasmic Reticulum Stress and Subsequent Apoptosis. *Gastroenterol Res Pract.* 2021;2021:5570796. DOI:10.1155/2021/5570796
50. Cantorna MT, Snyder L, Arora J. Vitamin A and vitamin D regulate the microbial complexity, barrier function, and the mucosal immune responses to ensure intestinal homeostasis. *Crit Rev Biochem Mol Biol.* 2019;54(2):184-92. DOI:10.1080/10409238.2019.1611734
51. Yeung CY, Chiang Chiau JS, Cheng ML, et al. Effects of Vitamin D-Deficient Diet on Intestinal Epithelial Integrity and Zonulin Expression in a C57BL/6 Mouse Model. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:649818. DOI:10.3389/fmed.2021.649818
52. Saeedi BJ, Kao DJ, Kitzenberg DA, et al. HIF-dependent regulation of claudin-1 is central to intestinal epithelial tight junction integrity. *Mol Biol Cell.* 2015;26(12):2252-62. DOI:10.1091/mbc.E14-07-1194
53. Wang HB, Wang PY, Wang X, et al. Butyrate enhances intestinal epithelial barrier function via up-regulation of tight junction protein Claudin-1 transcription. *Dig Dis Sci.* 2012;57(12):3126-35. DOI:10.1007/s10620-012-2259-4
54. Desai MS, Seekatz AM, Koropatkin NM, et al. A Dietary Fiber-Deprived Gut Microbiota Degrades the Colonic Mucus Barrier and Enhances Pathogen Susceptibility. *Cell.* 2016;167(5):1339-53.e21. DOI:10.1016/j.cell.2016.10.043
55. Balasubramanian K, Kumar S, Singh RR, et al. Metabolism of the colonic mucosa in patients with inflammatory bowel diseases: an in vitro proton magnetic resonance spectroscopy study. *Magn Reson Imaging.* 2009;27(1):79-86. DOI:10.1016/j.mri.2008.05.014
56. Wang J, Ji H, Wang S, et al. Probiotic Lactobacillus plantarum Promotes Intestinal Barrier Function by Strengthening the Epithelium and Modulating Gut Microbiota. *Front Microbiol.* 2018;9:1953. DOI:10.3389/fmicb.2018.01953
57. Wu W, Wang S, Liu Q, et al. Metformin Protects against LPS-Induced Intestinal Barrier Dysfunction by Activating AMPK Pathway. *Mol Pharm.* 2018;15(8):3272-84. DOI:10.1021/acs.molpharmaceut.8b00332
58. Deng J, Zeng L, Lai X, et al. Metformin protects against intestinal barrier dysfunction via AMPK α 1-dependent inhibition of JNK signalling activation. *J Cell Mol Med.* 2018;22(1):546-57. DOI:10.1111/jcmm.13342
59. Zhou HY, Zhu H, Yao XM, et al. Metformin regulates tight junction of intestinal epithelial cells via MLCK-MLC signaling pathway. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2017;21(22):5239-46. DOI:10.26355/eurev_201711_13847
60. Sun EW, Martin AM, Wattchow DA, et al. Metformin Triggers PYY Secretion in Human Gut Mucosa. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(7):2668-74. DOI:10.1210/je.2018-02460
61. Yasuda-Onozawa Y, Handa O, Naito Y, et al. Rebamipide upregulates mucin secretion of intestinal goblet cells via Akt phosphorylation. *Mol Med Rep.* 2017;16(6):8216-22. DOI:10.3892/mmr.2017.7647
62. Звяглова М.Ю., Князев О.В., Парфенов А.И. Фармакологический и клинический профиль ребамипида: новые терапевтические мишени. *Терапевтический архив.* 2020;92(2):104-11 [Zvyaglova MYu, Knyazev OV, Parfenov AI. Pharmacological and clinical feature of rebamipide: new therapeutic targets. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2020;92(2):104-11 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2020.02.000569
63. Парфенов А.И., Белостоцкий Н.И., Хомерики С.Г., и др. Ребамипид повышает активность дисахаридаз у больных энтеропатией с нарушением мембранного пищеварения. Пилотное исследование. *Терапевтический архив.* 2019;91(2):25-31 [Parfenov AI, Belostotsky NI, Khomeriki SG, et al. Rebamipide increases the disaccharidases activity in patients with enteropathy with impaired membrane digestion. Pilot study. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2019;91(2):25-31 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2019.02.000123
64. Симаненков В.И., Маев И.В., Ткачева О.Н., и др. Эпителый-протективная терапия при коморбидных заболеваниях. Практические рекомендации для врачей. *Терапевтический архив.* 2022;94(8):940-56 [Simanenkov VI, Maev IV, Tkacheva ON, et al. Epithelial protective therapy in comorbid diseases. Practical Guidelines for Physicians. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2022;94(8):940-56 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2022.08.201523

Статья поступила в редакцию / The article received: 19.06.2023



OMNIDOCTOR.RU