

DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-8-458-463

## Роль мукозального барьера в формировании синдрома раздраженного кишечника как потенциальной мишени для терапии заболевания

Д.Г. Беляков, О.В. Гаус, Д.А. Гавриленко

ФГБОУ ВО ОмГМУ, Омск, Россия

### РЕЗЮМЕ

Синдром раздраженного кишечника (СРК) — это одно из наиболее часто встречаемых в популяции функциональных расстройств пищеварительного тракта, значительно снижающих качество жизни пациентов и негативно влияющих на общественное здравоохранение в целом. В течение длительного периода времени данная патология изучалась исключительно с точки зрения нарушения моторики пищеварительного тракта и висцеральной гиперчувствительности. Вместе с тем в настоящее время появляется все больше доказательств того, что значимую роль в патогенезе заболевания может играть нарушение функции эпителиального кишечного барьера. Установлено, что проникновение антигенов из просвета кишечника во внутреннюю среду организма может способствовать чрезмерной антигенной стимуляции и формированию воспаления низкой степени активности в слизистой оболочке кишечника, характерного для СРК. Изучению феномена «повышенной кишечной проницаемости» и поиску таргетных молекул для патогенетической терапии СРК посвящено огромное количество проведенных в последние годы исследований, краткий обзор которых представлен в данной статье. Перспективным представляется коррекция дисбиотических нарушений посредством применения про-, пре- и синбиотиков, фекальной трансплантации и повышение резистентности слизистой оболочки кишечника путем назначения цитопротекторов.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** мукозальный барьер, синдром раздраженного кишечника, повышенная кишечная проницаемость, синдром дырявого кишечника, пробиотики, пребиотики.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Беляков Д.Г., Гаус О.В., Гавриленко Д.А. Роль мукозального барьера в формировании синдрома раздраженного кишечника как потенциальной мишени для терапии заболевания. *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2022;6(8):458–463. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-8-458-463.

## Mucosal barrier role in the formation of irritable bowel syndrome as a potential target for disease therapy

D.G. Belyakov, O.V. Gaus, D.A. Gavrilenko

Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation

### ABSTRACT

Irritable bowel syndrome (IBS) is one of the most common functional gastrointestinal disorders, significantly reducing the life quality of patients and negatively affecting public health in general. For a long period of time, this pathology has been studied exclusively from the view of gastrointestinal motility disorder and visceral hypersensitivity. At the same time, there is more and more evidence that a significant role in the disease pathogenesis can be played by the intestinal epithelial barrier dysfunction. It has been established that the penetration of antigens from the intestinal lumen into the internal environment can contribute to excessive antigenic stimulation and the low degree inflammation in the intestinal mucosa, characteristic of IBS. In recent years, a huge number of studies have been devoted to the research concerning the phenomenon of "increased intestinal permeability" and the search for targeted molecules for pathogenetic therapy of IBS, a brief overview of which is presented in this article. Correction of dysbiotic disorders through the use of pro-, pre- and synbiotics, fecal transplantation and enhanced resistance of the intestinal mucosa by prescribing cytoprotectors seems promising.

**KEYWORDS:** mucosal barrier, irritable bowel syndrome, increased intestinal permeability, leaky gut syndrome, probiotics, prebiotics.

**FOR CITATION:** Belyakov D.G., Gaus O.V., Gavrilenko D.A. Mucosal barrier role in the formation of irritable bowel syndrome as a potential target for disease therapy. *Russian Medical Inquiry.* 2022;6(8):458–463 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-8-458-463.

### ВВЕДЕНИЕ

Синдром раздраженного кишечника (СРК) является одним из самых часто встречаемых функциональных расстройств пищеварительного тракта в популяции, на его долю приходится 50% всех обращений за медицинской помощью к врачам первичного звена [1]. Для СРК характерно наличие рецидивирующей абдоминальной боли, связанной

с изменением привычной деятельности кишечника. Хорошо известно, что заболевание оказывает значительное негативное влияние на трудоспособность и качество жизни пациентов, а ежегодные прямые и косвенные затраты на их ведение превосходят таковые при органической патологии [1–3]. Вместе с тем очевидно, что эффективность существующих подходов к курации больных с СРК, основанных

на купировании доминирующего в клинической картине симптома, позволяет достичь стойкого контроля над заболеванием лишь в 10–15% случаев [1], а переход к индивидуализированной патогенетической терапии будет возможен лишь при уточнении ключевых механизмов развития заболевания. Именно на поиске уникального патогенетического механизма сосредоточено большинство исследований по СРК в последние годы [4–6].

До недавнего времени в качестве основных механизмов формирования симптомов при СРК рассматривались нарушения моторики пищеварительного тракта и висцеральная гиперчувствительность [7, 8], которые, как оказалось, являются универсальными и не определяют тип кишечной дисфункции и тяжесть течения заболевания. В настоящее время появляется все больше доказательств того, что значимую роль в патогенезе заболевания может играть нарушение функции эпителиального кишечного барьера. В англоязычных работах для обозначения данного феномена нередко используется словосочетание "leaky gut syndrome", которое дословно можно перевести как «синдром дырявого кишечника» [9]. Эквивалентом "leaky gut" в отечественной научной литературе является термин «повышенная кишечная проницаемость».

## МУКОЗАЛЬНЫЙ БАРЬЕР КАК ОСНОВА ПОДДЕРЖАНИЯ ГОМЕОСТАЗА

Мукозальный кишечный барьер является сложной динамической системой, сформировавшейся у млекопитающих в процессе эволюции для осуществления процессов переваривания пищи и всасывания питательных веществ. Однако слизистая оболочка кишечника также сталкивается с огромным количеством патогенных факторов, включая пищевые антигены, токсины, продукты жизнедеятельности бактерий [10]. Таким образом, для поддержания гомеостаза требуется уникальная барьерная функция кишечника, которая обеспечивает избирательное поступление в организм воды, микро- и макронутриентов, при этом препятствует проникновению во внутреннюю среду агрессивных компонентов внутрипросветного кишечного содержимого. Такое функционирование мукозального кишечного барьера обеспечивается его многокомпонентной структурой, в которой можно выделить несколько уровней: презептимальный, эпителиальный и субэпителиальный [9].

*Презептимальный уровень* образован двумя слоями слизи, внутренним и внешним, покрывающими всю эпителиальную выстилку кишечника и создающими механическое препятствие для отделения люминальных микроорганизмов от поверхности эпителия [11]. Слизь продуцируется бокаловидными клетками и имеет вид геля за счет высокого содержания в ней высокогликозилированного муцина 2 (MUC2). Кроме того, в слизи в большом количестве находятся секреторный иммуноглобулин А (IgA), различные антимикробные ферменты и белки, включая лактоферрин [12].

Под слоями слизи расположен собственно *кишечный эпителий*, общая площадь поверхности которого достигает 400 м<sup>2</sup> [13]. Кишечный эпителий представляет собой единый слой клеток, среди которых выделяют по крайней мере 7 различных типов: энтероциты, бокаловидные клетки, клетки Панета, микроскладчатые клетки (М-клетки), энте-

роэндокринные клетки, чашеобразные клетки и пучковые клетки, хотя функции последних двух популяций изучены недостаточно [14]. Энтероциты составляют абсолютное большинство — на их долю приходится не менее 90% клеток крипт или ворсинок, по своей биологической сути они являются абсорбирующими клетками и чрезвычайно важны для усвоения питательных веществ. Следует отметить, что данный тип клеток экспрессирует не только муцин MUC2, но и муцины, связанные с мембраной (MUC1, MUC3, MUC4, MUC12, MUC13, MUC17), образующие совместно с гликолипидами гликокаликс на апикальной клеточной поверхности, который непосредственно участвует в процессе пристеночного пищеварения и избирательном транспорте веществ [15]. Однако сегодня появляются данные, что функция энтероцитов не ограничивается абсорбцией питательных веществ. Например, они могут контролировать численность грамположительных бактерий посредством экспрессии RegIIIγ, а также синтеза антимикробных белков [16].

Все типы эпителиальных клеток происходят из стволовых эпителиальных клеток кишечника, расположенных в криптах, при этом скорость их обновления очень высока — в кишечнике млекопитающих они заменяются каждые 3–5 дней, за исключением клеток Панета, продолжительность жизни которых составляет около 2 мес. Известно, что клетки Панета при контакте с антигенами бактерий продуцируют большое количество лизоцима, дефензинов и некоторых других антибактериальных пептидов [15, 17].

Несмотря на то, что энтероэндокринные клетки составляют лишь около 1% от общей популяции эпителиоцитов, они также выполняют важные биологические функции — распознавание бактериальных клеток через экспрессию toll-подобных рецепторов (TLR) и синтез нейромедиаторов [18].

Выстилка эпителиальных клеток не является сплошной, промежутки между клетками необходимы для обеспечения парацеллюлярного транспорта молекул и ионов. Соединяют соседние клетки кишечного эпителия белковые комплексы, которые получили название плотных контактов (tight junction, TJ) [14, 19]. TJ имеют в своем составе более чем 150 белков, включая окклюдины, клаудины, молекулы адгезии плотных контактов, трицеллулин и ангулины. При различных патологических состояниях синтез белков TJ может нарушаться, в результате чего увеличивается параклеточная проницаемость, что приводит к проникновению потенциально вредных молекул во внутреннюю среду организма. Механизмы регуляции синтеза белков плотных контактов до конца не изучены, но важен факт открытия белка зонулина, который является эндогенным аналогом токсина холерного вибриона и единственным известным на данный момент физиологическим модулятором, который может обратимо открывать TJ [14, 20, 21].

Важнейшим элементом кишечного барьера, который тесно взаимодействует с эпителиальными клетками, являются микробиота и продукты ее метаболизма [11]. Установлено, что комменсальные кишечные бактерии участвуют в поддержании резистентности слизистой оболочки к колонизации патогенов, конкурируя за питательные вещества и место прикрепления, а также высвобождая антимикробные пептиды. Кроме того, ферментируя растительные волокна, поступающие с пищей, микробиота кишечника продуцирует короткоцепочечные жирные

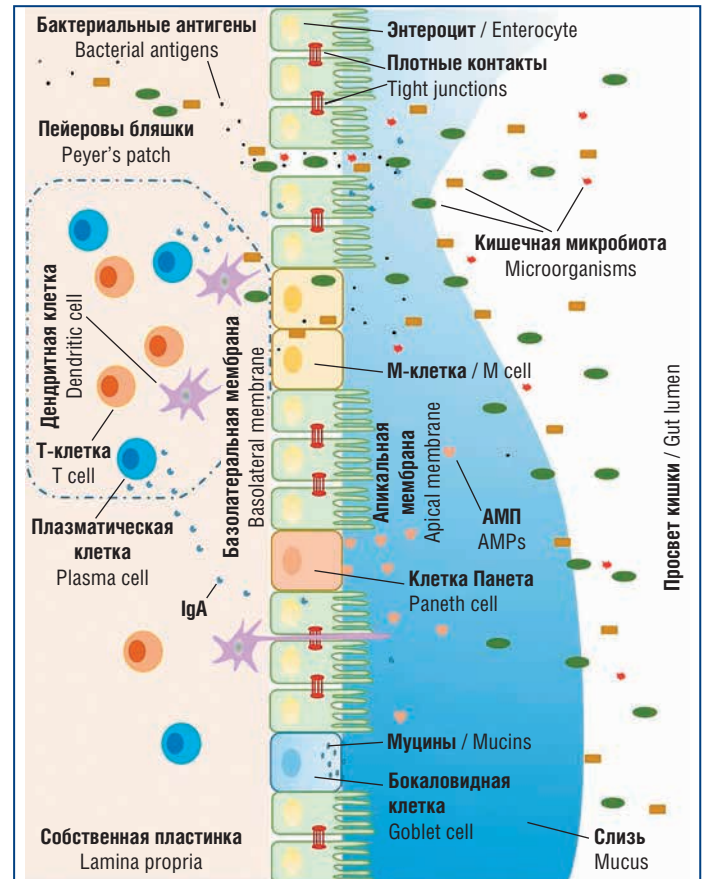
кислоты, являющиеся важнейшим источником энергии для эпителиальных клеток [22, 23].

И наконец, *субэпителиальный уровень* мукозального барьера представлен иммунокомпетентными клетками подслизистого слоя и собственно подслизистым сплетением энтеральной нервной системы [13]. Иммунокомпетентные клетки подслизистого слоя, включая В-, Т-лимфоциты, дендритные клетки и нейтрофилы, сосредоточены в организованных лимфоидных фолликулах, в том числе бляшках Пейера, или изолированных лимфоидных фолликулах и реализуют иммунный ответ, представляя антигены, секретируя цитокины и вырабатывая антигенсвязывающие антитела. Доставку антигенов к пейеровым бляшкам обеспечивают также М-клетки кишечного эпителия, а бокаловидные клетки участвуют в представлении просветных антигенов к CD103+ дендритным клеткам в собственной пластинке кишечника [24, 25].

Еще одним иммунологическим компонентом мукозального барьера является секреторный IgA, самое большое его количество в организме человека находится именно на поверхности слизистой оболочки кишечника. Предположительно IgA обеспечивает защиту от патогенов, взаимодействуя с комменсальными бактериями. Уникальной особенностью IgA является то, что он структурно устойчив в богатой протеазами среде, что позволяет ему оставаться функционально активным в кишечнике, в отличие от других изотипов антител [16, 26]. Схематичное изображение строения эпителиального кишечного барьера представлено на рисунке.

В настоящее время нарушение функции мукозального барьера и повышение кишечной проницаемости считается одним из основных патогенетических механизмов развития СРК [27]. Известно, что проникновение антигенов из просвета кишечника во внутреннюю среду организма может способствовать чрезмерной антигенной стимуляции и формированию воспаления низкой степени активности в слизистой оболочке кишечника, характерного для СРК. Первоначально повышенная проницаемость эпителия была описана в когорте пациентов с постинфекционным вариантом СРК, несколько позже — при СРК с преобладанием диареи, в меньшей степени — при СРК с преобладанием запора и смешанном варианте заболевания. Данный факт был подтвержден с помощью электронной микроскопии, которая выявила увеличение расстояния между эпителиальными клетками в биоптатах толстой кишки пациентов с СРК [28, 29]. Кроме того, повышенная кишечная проницаемость при СРК была подтверждена и в экспериментальных исследованиях с камерой Уссинга, а также в целом ряде клинических исследований при использовании «двойного» или «тройного» сахарного теста и таких биомаркеров, как зонулин; белок, связывающий жирные кислоты; диаминооксидаза [30, 31].

Установлено, что степень повышения кишечной проницаемости ассоциирована с выраженностью диареи и абдоминальной боли. Хотя триггеры, запускающие дисфункцию мукозального барьера при СРК, до сих пор неясны, было выдвинуто предположение, что в этом могут быть задействованы многочисленные факторы, включая генетические и эпигенетические факторы, кишечный дисбиоз и пищевую аллергию [20]. С применением конфокальной лазерной эндомикроскопии слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки у пациентов с СРК



**Рисунок.** Схематичное изображение строения эпителиального кишечного барьера [23].

АМП — антимикробные пептиды

**Figure.** The scheme of the intestinal epithelial barrier structure [23].

AMPs — antimicrobial peptides

и наличием пищевой непереносимости в анамнезе продемонстрировано формирование разрывов эпителия и увеличение межворсинчатых промежутков после провокации пищевыми антигенами [28].

Показано также, что в ответ на растяжение стенки кишки внутрипросветным содержимым высвобождаются провоспалительные медиаторы, включая триптазу. Последняя, как известно, способствует дегрануляции тучных клеток, что признано ключевым механизмом формирования висцеральной гиперчувствительности и абдоминальной боли при СРК. Продукты дегрануляции тучных клеток, включая эйкозаноиды, гистамин и протеазы, стимулируют афферентные нервные окончания энтеральной нервной системы и влияют на перистальтику кишечника, а после их взаимодействия с рецепторами PAR-2 на эпителиальных клетках увеличивается экспрессия фактора некроза опухоли  $\alpha$ , тогда как синтез белков TJ резко снижается [22, 32].

Вызванное стрессом нарушение взаимодействия по оси «мозг — кишечник» также может привести к повышению проницаемости эпителиального кишечного барьера. В настоящее время существует множество взглядов на механизм изменения функции кишечного барьера при стрессе, включая взаимодействие между иммунными клетками, кишечными нейронами и эпителиальными клетками, опосредованное высвобождением кортикотропин-рилизинг-гормона, активацией блуждающего нерва и тучными клетками [33, 34].

## МУКОЗАЛЬНЫЙ БАРЬЕР КАК ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ МИШЕНЬ

Появление данных о роли мукозального барьера в развитии СРК побудило исследователей искать новые средства для патогенетической терапии заболевания. Перспективным с этой точки зрения представляются коррекция дисбиотических нарушений с помощью применения про-, пре- и синбиотиков, фекальной трансплантации и повышение резистентности слизистой оболочки кишечника путем назначения цитопротекторов [35].

Эффективность пробиотиков и фекальной трансплантации при СРК подтверждена рандомизированными клиническими исследованиями, свидетельствующими о положительном влиянии данных вмешательств в отношении снижения выраженности основных клинических проявлений заболевания — абдоминальной боли и нарушений привычной деятельности кишечника [36–38]. При этом показано, что при лечении пациентов с СРК предпочтение следует отдавать комбинированным (мультиштаммовым) пробиотикам, а клинический эффект оценивать не ранее 14 нед. от начала терапии [37]. Согласно практическим рекомендациям Всемирной гастроэнтерологической организации под пробиотиками принято понимать живые микроорганизмы, чаще всего относящиеся к представителям облигатной микробиоты человека. Основными требованиями, предъявляемыми к пробиотикам, являются их способность сохранять активность и жизнеспособность при прохождении через кислотный барьер желудка, а также оказывать положительное воздействие на здоровье человека [39]. Механизмы действия пробиотиков до конца не изучены. Вместе с тем установлено, что пробиотики, подобно представителям комменсальной микробиоты, участвуют в поддержании целостности эпителиального кишечного барьера как *in vitro*, так и *in vivo*. Так, показано, что пробиотические штаммы, входящие в состав смеси VSL#3 (*Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus casei* и *Lactobacillus bulgaricus*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*, *Streptococcus thermophilus*), уменьшают кишечную проницаемость посредством модуляции экспрессии TJ [40]. *Escherichia coli* Nissle 1917 — еще один бактериальный штамм, который также может регулировать синтез белков плотных контактов и, следовательно, проницаемость кишечника [38].

В исследовании M. Lamprecht et al. [37] продемонстрировано статистически значимое снижение концентрации зонулина в кале как маркера повышенной кишечной проницаемости в группе пациентов с СРК, принимавших синбиотик, содержащий *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium lactis*, *Enterococcus faecium*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus brevis*, *Lactococcus lactus*, по сравнению с контрольной группой.

Неизвестно, все ли штаммы пробиотиков в равной степени влияют на проницаемость кишечника, поскольку на сегодняшний день количество клинических исследований по данной теме очень ограничено. Очевидно, что выбор конкретных видов пробиотических бактерий может сыграть решающую роль в регуляции целостности мукозального барьера.

На данный момент обсуждаются возможность коррекции повышенной кишечной проницаемости при помощи ингибиторов фактора некроза опухоли  $\alpha$ , индукто-

ров синтеза клаудина-2 и киназы легких цепей миозина. Исследуются возможности использования транспланта стволых клеток эпителия для восстановления нормальной проницаемости кишечного эпителия. Ведется разработка препарата, аналогичного фактору роста эпителия, который должен стимулировать регенерацию эпителиальных клеток [35, 41].

В реальной клинической практике в арсенале врачей лекарственным средством, которое с доказанной эффективностью может воздействовать на эпителиальную кишечную проницаемость и синтез TJ, является ребамипид. Препарат способен увеличивать синтез гликопротеинов на уровне слизистого компонента эпителиального барьера, на суб-эпителиальном уровне данный препарат восстанавливает и улучшает кровоснабжение собственно эпителия [42]. Ребамипид усиливает продукцию собственных простагландинов в слизистой оболочке пищеварительного тракта, а также регулирует экспрессию белков TJ, в частности окклюдина и клаудина [41, 43].

За время использования ребамипида опубликовано большое количество работ, подтверждающих его эффективность в лечении многих органических заболеваний пищеварительного тракта, таких как хронический гастрит, язвенная болезнь, в профилактике и лечении индуцированных нестероидными противовоспалительными препаратами гастро- и энтеропатий, в существенном повышении эффективности эрадикации *Helicobacter pylori*, а также при воспалительных заболеваниях кишечника [44–46]. Кроме того, с открытием роли повышенной эпителиальной проницаемости и повреждения белков TJ как при органической, так и при функциональной патологии ЖКТ стали появляться исследования, подтверждающие высокую эффективность ребамипида при функциональных заболеваниях пищеварительного тракта, а также при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни [35, 47, 48].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение хотелось бы отметить, что, несмотря на уже хорошо известную структуру мукозального барьера кишечника, механизмы, посредством которых регулируется его функционирование, по-прежнему являются актуальным предметом научных исследований. Предполагается, что нарушение барьерной функции кишечника лежит в основе развития многих хронических заболеваний как органической, так и функциональной природы, однако остается много нерешенных вопросов, поскольку в реальной клинической практике отсутствуют диагностические тесты, позволяющие оценить кишечную проницаемость, а также высокоэффективные методы ее коррекции. Безусловно, терапия, направленная на повышение резистентности мукозального барьера и уменьшение повышенной кишечной проницаемости при СРК, будет способствовать не только улучшению самочувствия и качества жизни самих пациентов, но и снижать затраты здравоохранения на их лечение.

## Литература / References

1. Flacco M.E., Manzoli L., De Giorgio R. et al. Costs of irritable bowel syndrome in European countries with universal healthcare coverage: a metaanalysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2019;23(7):2986–3000. DOI: 10.26355/eurrev\_201904\_17580.

2. Peery A.F., Crockett S.D., Murphy C.C. et al. Burden and cost of gastrointestinal, liver, and pancreatic diseases in the United States: update 2018. *Gastroenterology*. 2019;1(156):254–272e11. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.08.063.
3. Zhang F., Xiang W., Li C.Y., Li S.C. Economic burden of irritable bowel syndrome in China. *World J Gastroenterol*. 2016;47(22):10450–10460. DOI: 10.3748/wjg.v22.i47.10450.
4. Lu L., Yan L., Yuan J. et al. Shuganyin decoction improves the intestinal barrier function in a rat model of irritable bowel syndrome induced by water-avoidance stress. *Chin Med*. 2018;1(13):6. DOI: 10.1186/s13020-017-0161-x.
5. Gasbarrini A., Lauritano E.C., Garcovich M. et al. New insights into the pathophysiology of IBS: intestinal microflora, gas production and gut motility. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2008;12(Suppl 1):111–117. PMID: 18924450.
6. Lazaridis N., Germanidis G. Current insights into the innate immune system dysfunction in irritable bowel syndrome. *Ann Gastroenterol*. 2018;31(2):171–187. DOI: 10.20524/aog.2018.0229.
7. Sikander A., Rana S.V., Prasad K.K. Role of serotonin in gastrointestinal motility and irritable bowel syndrome. *Clin Chim Acta*. 2009;403(1–2):47–55. DOI: 10.1016/j.cca.2009.01.028.
8. Keszthelyi D., Troost F.J., Masclee A.A. Irritable bowel syndrome: methods, mechanisms, and pathophysiology. Methods to assess visceral hypersensitivity in irritable bowel syndrome. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2012;303(2):G141–G154. DOI: 10.1152/ajpgi.00060.2012.
9. Camilleri M. Leaky gut: mechanisms, measurement and clinical implications in humans. *Gut*. 2019;68(8):1516–1526. DOI: 10.1136/gutjnl-2019-318427.
10. Mu Q., Kirby J., Reilly C.M., Luo X.M. Leaky gut as a danger signal for autoimmune diseases. *Front Immunol*. 2017;8:598. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00598.
11. Ковалева А.Л., Полуэктова Е.А., Шифрин О.С. Кишечный барьер, кишечная проницаемость, неспецифическое воспаление и их роль в формировании функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020;30(4):52–59. DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-4-52-59. [Kovaleva A.L., Poluektova E.A., Shifrin O.S. Intestinal Barrier, Permeability and Nonspecific Inflammation in Functional Gastrointestinal Disorders. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(4):52–59 (in Russ.). DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-4-52-59.
12. Pelaseyed T., Bergstrom J.H., Gustafsson J.K. et al. The mucus and mucins of the goblet cells and enterocytes provide the first defenseline of the gastrointestinal tract and interact with the immune system. *Immunol Rev*. 2014;260(1):8–20. DOI: 10.1111/immr.12182.
13. Salim S.Y., Söderholm J.D. Importance of disrupted intestinal barrier in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17(1):362–381. DOI: 10.1002/ibd.21403.
14. Gerbe F., Legraverend C., Jay P. The intestinal epithelium tuft cells: specification and function. *Cell Mol Life Sci*. 2012;69(17):2907–2917. DOI: 10.1007/s00018-012-0984-7.
15. Odenwald M.A., Turner J.R. The intestinal epithelial barrier: a therapeutic target? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;14(1):9–21. DOI: 10.1038/nrgastro.2016.169.
16. Irudayanathan F.J., Nangia S. Paracellular Gatekeeping: What Does It Take for an Ion to Pass Through a Tight Junction Pore? *Langmuir*. 2020;36(24):6757–6764. DOI: 10.1021/acs.langmuir.0c00877.
17. Schroeder B. Fight them or feed them: how the intestinal mucus layer manages the gut microbiota. *Gastroenterol Rep*. 2019;7(1):3–12. DOI: 10.1093/gastro/goy052.
18. Bogunovic M., Davé S.H., Tilstra J.S. et al. Enteroendocrine cells express functional Toll-like receptors. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2007;292(6):1770–1783. DOI: 10.1152/ajpgi.00249.2006.
19. Cheng P., Yao J., Wang C. et al. Molecular and cellular mechanisms of tight junction dysfunction in the irritable bowel syndrome. *Mol Med Rep*. 2015;12(3):3257–3264. DOI: 10.3892/mmr.2015.3808.
20. Lee J.Y., Kim N., Park J.H. et al. Expression of Neurotrophic Factors, Tight Junction Proteins, and Cytokines According to the Irritable Bowel Syndrome Subtype and Sex. *J Neurogastroenterol Motil*. 2020;26(1):106–116. DOI: 10.5056/jnm19099.
21. Wu R.L., Vazquez-Roque M.I., Carlson P. et al. Gluten-induced symptoms in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome are associated with increased myosin light chain kinase activity and claudin-15 expression. *Lab Invest*. 2017;97(1):14–23. DOI: 10.1038/labinvest.2016.118.
22. Cryan J.F., O’Riordan K.J., Cowan C.S.M. et al. The Microbiota-Gut-Brain Axis. *Physiol Rev*. 2019;99(4):1877–2013. DOI: 10.1152/physrev.00018.2018.
23. Mu Q., Kirby J., Reilly C.M., Luo X.M. Leaky gut as a danger signal for autoimmune diseases. *Front Immunol*. 2017;8:598. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00598.
24. Quigley E.M. Leaky gut — concept or clinical entity? *Curr Opin Gastroenterol*. 2016;32(2):74–79. DOI: 10.1097/MOG.0000000000000243.
25. Zeisel M.B., Dhawan P., Baumert T.F. Tight junction proteins in gastrointestinal and liver disease. *Gut*. 2019;68(3):547–561. DOI: 10.1136/gutjnl-2018-316906.
26. Linsalata M., Riezzo G., Clemente C. et al. Noninvasive Biomarkers of Gut Barrier Function in Patients Suffering from Diarrhea Predominant-IBS: An Update. *Dis Markers*. 2020;2020:2886268. DOI: 10.1155/2020/2886268.
27. Miglietta S., Borghini R., Relucanti M. et al. New Insights into Intestinal Permeability in Irritable Bowel Syndrome-Like Disorders: Histological and Ultrastructural Findings of Duodenal Biopsies. *Cells*. 2021;10(10):2593. DOI: 10.3390/cells10102593.
28. Enck P., Aziz Q., Barbara G. et al. Irritable bowel syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16014. DOI: 10.1038/nrdp.2016.14.
29. Martínez C., Lobo B., Pigrau M. et al. Diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome: an organic disorder with structural abnormalities in the jejunal epithelial barrier. *Gut*. 2013;62(8):1160–1168. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302093.
30. Sinagra E., Morreale G.C., Mohammadian G. et al. New therapeutic perspectives in irritable bowel syndrome: Targeting low-grade inflammation, immuno-neuroendocrine axis, motility, secretion and beyond. *World J Gastroenterol*. 2017;23(36):6593–6627. DOI: 10.3748/wjg.v23.i36.6593.
31. Wadhwa A., Camilleri M., Grover M. New and investigational agents for irritable bowel syndrome. *Curr Gastroenterol Rep*. 2015;17(12):46. DOI: 10.1007/s11894-015-0473-x.
32. Halland M., Saito Y.A. Irritable bowel syndrome: new and emerging treatments. *BMJ*. 2015;350(1):1622. DOI: 10.1136/bmj.h1622.
33. Piche T. Tight junctions and IBS—the link between epithelial permeability, low-grade inflammation, and symptom generation? *Neurogastroenterol Motil*. 2014;26(3):296–302. DOI: 10.1111/nmo.12315.
34. Vanuytsel T., van Wanrooy S., Vanheel H. et al. Psychological stress and corticotropin-releasing hormone increase intestinal permeability in humans by a mast cell-dependent mechanism. *Gut*. 2014;63(8):1293–1299. DOI: 10.1136/gutjnl-2013-305690.
35. 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. DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2758. [Simanenkov V.I., Maev I.V., Tkacheva O.N. Syndrome of increased epithelial permeability in clinical practice. Multidisciplinary national consensus. Cardiovascular therapy and prevention. 2021;20(1):2758 (in Russ.). DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2758.
36. Ford A.C., Quigley E.M., Lacy B.E. et al. Efficacy of prebiotics, probiotics, and synbiotics in irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(10):1547–1561. DOI: 10.1038/ajg.2014.202.
37. Lamprecht M., Bogner S., Schippering G. et al. Probiotic supplementation affects markers of intestinal barrier, oxidation, and inflammation in trained men; a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *J Int Soc Sports Nutr*. 2012;9(1):45. DOI: 10.1186/1550-2783-9-45.
38. Parker E.A., Roy T., D’Adamo C.R., Wieland L.S. Probiotics and gastrointestinal conditions: An overview of evidence from the Cochrane Collaboration. *Nutrition*. 2018;45(2018):125–134. DOI: 10.1016/j.nut.2017.06.
39. Kim S.K., Guevarra R.B., Kim Y.T. et al. Role of Probiotics in Human Gut Microbiome-Associated Diseases. *J Microbiol Biotechnol*. 2019;29(9):1335–1340. DOI: 10.4014/jmb.1906.06064.

40. Krishnan M., Penrose H.M., Shah N.N. et al. VSL#3 Probiotic Stimulates T-cell Protein Tyrosine Phosphatase-mediated Recovery of IFN- $\gamma$ -induced Intestinal Epithelial Barrier Defects. *Inflamm Bowel Dis.* 2016;22(12):2811–2823. DOI: 10.1097/MIB.0000000000000954.
41. Han X., Jiang K., Wang B. et al. Effect of rebamipide on the premalignant progression of chronic gastritis: a randomized controlled study. *Clin Drug Investig.* 2015;35(10):665–673. DOI: 10.1007/s40261-015-0329-z.
42. Naito Y., Yoshikawa T. Rebamipide: a gastrointestinal protective drug with pleiotropic activities. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2010;4(3):261–270. DOI: 10.1586/egh.10.25.
43. Lai Y., Zhong W., Yu T. et al. Rebamipide promotes the regeneration of aspirin-induced small-intestine mucosal injury through accumulation of  $\beta$ -Catenin. *PLoS One.* 2015;10(7):e0132031. DOI: 10.1371/journal.pone.0132031.
44. Tanigawa T., Watanabe T., Ohkawa F. et al. Rebamipide, a mucoprotective drug, inhibits NSAIDs-induced gastric mucosal injury: possible involvement of the downregulation of 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase. *J Clin Biochem Nutr.* 2011;48(2):149–153. DOI: 10.3164/jcbn.10-75.
45. Lee K.H., Kim J.Y., Kim W.K. et al. Protective effect of rebamipide against *Helicobacter pylori*-CagA-induced effects on gastric epithelial cells. *Dig Dis Sci.* 2011;56(2):441–448. DOI: 10.1007/s10620-010-1299-x.
46. Takagi T., Naito Y., Uchiyama K. et al. Rebamipide promotes healing of colonic ulceration through enhanced epithelial restitution. *World J Gastroenterol.* 2011;17(33):3802–3809. DOI: 10.3748/wjg.v17.i33.3802.
47. Sy M.L., Prieto R.J., Pang A. et al. Effectiveness of rebamipide in the prevention of esophageal stricture formation in advanced corrosive esophagitis: a prospective randomised control study. *Gut.* 2018;67(Suppl. 2):A53. DOI: 10.1136/gutjnl-2018-IDDFabstracts.118.48.
48. Jaafar M.H., Safi S.Z., Tan M.P. et al. Efficacy of Rebamipide in Organic and Functional Dyspepsia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig Dis Sci.* 2018;63(5):1250–1260. DOI: 10.1007/s10620-017-4871-9.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Беляков Денис Григорьевич** — студент 6-го курса лечебного факультета ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России; 644099, Россия, г. Омск, ул. Ленина, д. 12; ORCID iD 0000-0001-5544-5945.

**Гаус Ольга Владимировна** — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России; 644099, Россия, г. Омск, ул. Ленина, д. 12; ORCID iD 0000-0001-9370-4768.

**Гавриленко Дарья Александровна** — студентка 6-го курса лечебного факультета ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России; 644099, Россия, г. Омск, ул. Ленина, д. 12; ORCID iD 0000-0001-5245-7190.

**Контактная информация:** Гаус Ольга Владимировна, e-mail: gaus\_olga@bk.ru.

**Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

**Конфликт интересов отсутствует.**

**Статья поступила 23.06.2022.**

**Поступила после рецензирования 18.07.2022.**

**Принята в печать 10.08.2022.**

#### ABOUT THE AUTHORS:

**Denis G. Belyakov** — 6<sup>th</sup> year student of the Faculty of Medicine, Omsk State Medical University; 12, Lenin str., Omsk, 644099, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-5544-5945.

**Olga V. Gaus** — C. Sc. (Med.), Assistant Professor of the Department of Faculty Therapy and Gastroenterology, Omsk State Medical University; 12, Lenin str., Omsk, 644099, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-9370-4768.

**Daria A. Gavrilenko** — 6<sup>th</sup> year student of the Faculty of Medicine, Omsk State Medical University; 12, Lenin str., Omsk, 644099, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-5245-7190.

**Contact information:** Olga V. Gaus, e-mail: gaus\_olga@bk.ru.

**Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

**There is no conflict of interests.**

**Received 23.06.2022.**

**Revised 18.07.2022.**

**Accepted 10.08.2022.**