

Роль нарушения проницаемости слизистой оболочки кишечника в генезе функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта

Д.Н. Андреев[✉]

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия
✉ dna-mit8@mail.ru

Аннотация

Слизистая оболочка кишечника является своеобразным барьером, обеспечивая защитную функцию путем нивелирования поступления внутрипросветных антигенов во внутреннюю среду организма. На настоящий момент накапливается все больше научных сведений о роли нарушения проницаемости слизистой оболочки кишечника в генезе функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), включая синдром раздраженного кишечника (СРК) и функциональную диспепсию (ФД). При этих функциональных заболеваниях ЖКТ описана альтерация барьерной функции слизистой оболочки кишечника, связанная с компрометацией белков плотных контактов клеток, что приводит к повышению проницаемости и поступлению различных внутрипросветных факторов в собственную пластинку слизистой, а следовательно – к активации иммунокомпетентных клеток. В рамках модели патогенеза СРК главное место отводится активации тучных клеток в слизистой тонкой и толстой кишки, а при ФД – тучным клеткам и эозинофилам в слизистой двенадцатиперстной кишки. Данные эффекторные клетки иммунного ответа, вырабатывая ряд цитокинов, оказывают влияние на чувствительность нервных окончаний слизистой оболочки, тем самым индуцируя возникновение феномена висцеральной гиперчувствительности и альтерацию моторно-тонической функции ЖКТ, что приводит к развитию характерной симптоматики. Таким образом, повышенная проницаемость слизистой оболочки ЖКТ в настоящий момент потенциально является одной из приоритетных терапевтических мишеней в рамках лечения СРК и ФД.

Ключевые слова: функциональные заболевания желудочно-кишечного тракта, синдром раздраженного кишечника, функциональная диспепсия, кишечная проницаемость, кишечный барьер, плотные контакты.

Для цитирования: Андреев Д.Н. Роль нарушения проницаемости слизистой оболочки кишечника в генезе функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта. Consilium Medicum. 2019; 21 (8): 29–34. DOI: 10.26442/20751753.2019.8.190539

Review

The role of alterations in permeability of the intestinal mucosa in the genesis of functional gastrointestinal disorders

Dmitrii N. Andreev[✉]

Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia
✉ dna-mit8@mail.ru

Abstract

The intestinal mucosa is a kind of barrier that provides a protective function by preventing the passage of intraluminal antigens into the body internal milieu. Currently more and more of scientific information is accumulating on the role of an alterations in permeability of the intestinal mucosa in the genesis of functional gastrointestinal (GI) disorders, including irritable bowel syndrome (IBS) and functional dyspepsia (FD). In these functional GI disorders, alterations in the intestinal mucosa barrier function is described. This is linked to compromising proteins of tight contacts of intestinal cells, which leads to an increase in the permeability and to the passage of various intraluminal factors into the deep mucosa, and, consequently, to an activation of immunocompetent cells. Activation of mast cells in the small and large intestines mucosa plays a key role in a pathogenesis of IBS, and an activation of mast cells and eosinophils in the duodenal mucosa – in a pathogenesis of FD. These effector cells of the immune response produce a number of cytokines, which affect a sensitivity of nerve endings in the mucosa, thereby inducing the phenomenon of visceral hypersensitivity and alteration in the motility and tone function of the gastrointestinal tract, which leads to characteristic symptoms. Thus, increased permeability of the gastrointestinal mucosa is currently potentially one of the priority therapeutic targets in the treatment of IBS and FD.

Key words: functional gastrointestinal disorders, irritable bowel syndrome, functional dyspepsia, intestinal permeability, intestinal barrier, tight contacts.

For citation: Andreev D.N. The role of alterations in permeability of the intestinal mucosa in the genesis of functional gastrointestinal disorders. Consilium Medicum. 2019; 21 (8): 29–34. DOI: 10.26442/20751753.2019.8.190539

Введение

Функциональные заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) являются наиболее актуальной и динамично развивающейся областью современной гастроэнтерологии [1]. Данная тенденция определена их высокой распространенностью в общемировой популяции, достигающей 15–25% взрослого и молодого населения развитых стран, а также неполным раскрытием всех патогенетических звеньев, лежащих в основе развития данной группы патологий [2]. В совокупности это обуславливает повышенный научный интерес к проблеме функциональных заболеваний ЖКТ, который отражается в фактически экспоненциальном росте научных работ по данному направлению в текстовой библиографической базе данных PubMed/MEDLINE (рис. 1).

Одними из наиболее распространенных функциональных расстройств ЖКТ являются синдром раздраженного кишечника (СРК) и функциональная диспепсия (ФД) [2, 3]. При этом в клинической практике достаточно часто встре-

чается перекрест (overlap) этих заболеваний [4]. Согласно наиболее релевантному метаанализу, распространенность СРК у пациентов с ФД составляет 37% (95% доверительный интервал – ДИ 30–45%) [5]. Учитывая эти данные, многими специалистами предполагается наличие общности механизмов, задействованных в генезе данных заболеваний [6, 7]. Однако, несмотря на существенные продвижения в области изучения механизмов функциональных заболеваний ЖКТ, к настоящему моменту единой этиопатогенетической модели формирования рассматриваемой группы патологий не существует [2, 8]. Тем не менее на настоящий момент накапливается все больше данных о роли нарушения проницаемости слизистой оболочки кишечника в генезе рассматриваемых заболеваний [9, 10].

Барьерная функция слизистой оболочки кишечника

Слизистая оболочка кишечника является своеобразным барьером, обеспечивая защитную функцию путем нивели-

рования поступления внутрипросветных антигенов во внутреннюю среду организма [10]. В то же время, участвуя в абсорбции питательных веществ, она необходима для нормального поддержания физиологических процессов. Чтобы успешно выполнить эту сложную задачу, слизистая оболочка кишечника создает динамический полупроницаемый барьер, который поддерживает активный и пассивный транспорт веществ и исключает попадание потенциально вредных веществ [7, 10]. Данный процесс регулируется нейрорегональными и иммунными механизмами. Кишечный барьер состоит из ряда анатомических и функциональных элементов (клеточных и внеклеточных), распределенных по тканевым слоям, которые тесно взаимодействуют друг с другом для поддержания гомеостаза [8]. Экспериментальные и клинические исследования, проведенные к настоящему времени, продемонстрировали, что барьерная функция слизистой оболочки ЖКТ может модулироваться целым рядом факторов (диета, стресс, бактериальные агенты, лекарственные препараты), и перманентный характер изменения проницаемости кишечника без соответствующего корригирования может привести к развитию заболеваний [11]. Действительно, на настоящий момент многие специалисты отмечают связь повышенной проницаемости слизистой оболочки кишечника с болезнями различных органов и систем (СРК, ФД, воспалительные заболевания кишечника, целиакия, пищевые аллергии, сахарный диабет, ревматоидный артрит, шизофрения, рассеянный склероз и пр.), что свидетельствует о значимости барьерной функции слизистой для поддержания здоровья человека [12–15].

Кишечный барьер представлен слизистым компартментом, обеспечивающим 1-ю линию защиты и сохранение в презептальной зоне секреторного иммуноглобулина А и антибактериальных субстанций (α -дефензины, лизоцим, отрицательно заряженные группы муцинов, кателицидины, интестинальный трефойловый фактор, рибонуклеазы), а также эпителиальный компартмент, представленный однослойным цилиндрическим эпителием [10, 16]. Последний главным образом состоит из энтероцитов (80%), а также ряда других клеток, выполняющих слизеобразующую (бокаловидные клетки), гормональную (энтерохромафинные клетки), а также иммунную функции (клетки Панета, М-клетки) [17]. Клетки эпителиального компартмента тесно примыкают друг к другу, что обеспечивается комплексами межклеточных контактов, апикальная и самая главная часть которых образована плотными контактами [18, 19]. Роль плотных контактов заключается в том, чтобы ограничивать и регулировать параклеточную диффузию: они предотвращают протекание тканевой жидкости через эпителий, но при необходимости могут быть проницаемыми для ионов, небольших гидрофильных молекул и даже макромолекул [18]. Структура плотных контактов клеток представлена трансмембранными белками (окклюдинами, клаудинами, JAM), чьи цитоплазматические домены с помощью внутриклеточных замыкающих белков (ZO-1, ZO-2, ZO-3) связаны с активными филаментами цитоскелета клеток (рис. 2) [10, 20]. Функциональная способность плотных контактов к пропуску макромолекул в первую очередь детерминирована клаудинами [21]. Структурная стабильность плотных контактов может быть скомпрометирована как эндогенными (провоспалительные цитокины фактор некроза опухоли – ФНО- α , интерферон – ИФН- γ , интерлейкин – ИЛ-13; сериновые протеазы тучных клеток), так и экзогенными факторами (стресс, сериновые протеазы и хемотаксические пептиды бактерий, глиадин, алкоголь, диета с высоким содержанием жиров) [10, 18, 21–24].

Нарушения барьерной функции, связанные с компрометацией плотных контактов, приводят к повышению проницаемости слизистой оболочки кишечника и поступлению различных внутрипросветных факторов в собствен-

Рис. 1. Ежегодная динамика количества научных работ по проблеме функциональных заболеваний ЖКТ в текстовой библиографической базе данных PubMed/MEDLINE (2010–2018 гг.).
Fig. 1. The annual dynamics of the number of scientific papers on the problem of functional gastrointestinal diseases in the text bibliographic database PubMed/MEDLINE (2010–2018).

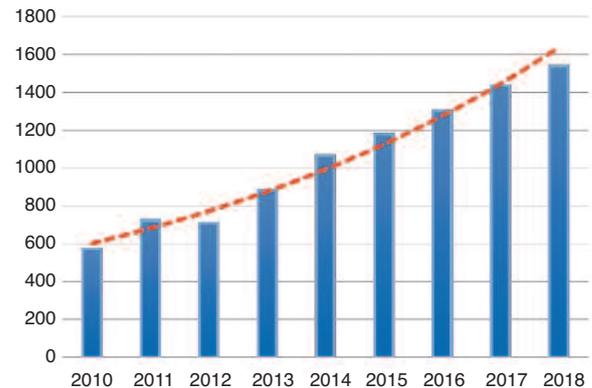
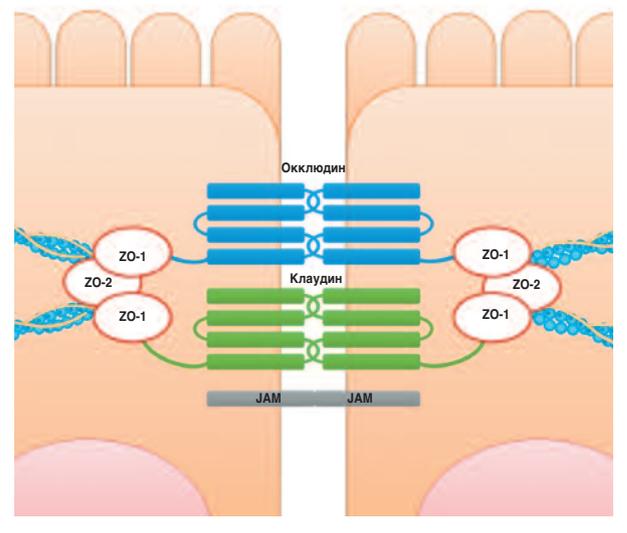


Рис. 2. Строение плотных контактов клеток кишечника.
Fig. 2. The structure of tight contacts of intestinal cells.



ную пластинку слизистой, способствуя активации иммунокомпетентных клеток [7, 8, 10, 25, 26]. Последние, вырабатывая ряд цитокинов, оказывают влияние на чувствительность нервных окончаний слизистой оболочки, тем самым индуцируя возникновение феномена висцеральной гиперчувствительности и альтерацию моторной функции кишечника [8, 26]. В литературе феномен активации локального воспалительного ответа у пациентов с функциональными заболеваниями ЖКТ описан термином low-grade inflammation (низкоактивное воспаление) [27].

Нарушения проницаемости слизистой оболочки кишечника при СРК

СРК – это функциональное расстройство ЖКТ, проявляющееся периодической болью в животе, связанной с изменением кратности дефекаций и/или изменением консистенции стула [28]. Согласно Римским критериям IV пересмотра (2016 г.), СРК подразделяется на 3 основных подтипа в соответствии с преобладающим видом расстройства функции толстой кишки: СРК с запором (СРК-3), СРК с диареей (СРК-Д) и смешанный подтип СРК [29]. Отдельно принято выделять постинфекционный вариант СРК (ПИ-СРК), который по своей симптоматике напоминает СРК-Д, но обычно имеет острое начало после эпизода инфекционного гастроэнтерита [30].

Первые данные о повышении проницаемости слизистой оболочки кишечника у пациентов с СРК были получены в популяции ПИ-СРК более 15 лет назад [31, 32]. Уже в более поздних исследованиях этот факт был подтвержден и для неинфекционно-индуцированного варианта СРК [33, 34]. Более того, в одном из исследований повышенная проницаемость значительно коррелировала с уровнем тревоги и депрессии у пациентов [34]. При анализе биоптатов у больных с СРК отмечается альтерация экспрессии и распределения белков плотных контактов, которая наличествует во всех отделах кишечника [19]. В частности, при сравнении со здоровыми лицами характерными изменениями являются снижение экспрессии белка ZO-1 и протеасом-опосредованная дегградация окклюдинов [35, 36]. При сравнении профиля экспрессии белков плотных контактов между подтипами заболевания отмечается достоверное снижение экспрессии клаудина-1 и окклюдинов у пациентов с СРК-Д, которое не наблюдается при других подтипах СРК [37].

О значении повышенной проницаемости слизистой оболочки кишечника в генезе СРК говорят результаты генетических исследований. Недавний метаанализ полногеномных ассоциативных исследований F. Bonfiglio и соавт. (2018 г.) выявил более 64 генов, в большей или меньшей степени ассоциированных с риском СРК. При этом ряд из них (*FXDY1*, *FXDY3*, *FXDY5*, *FXDY7*) кодирует структуры ионных каналов, задействованных в регуляции деятельности плотных контактов клеток [38].

Нарушение проницаемости слизистой оболочки кишечника у пациентов с СРК ведет к развитию низкоактивного воспаления [27]. Действительно, иммуногистологические исследования демонстрируют увеличение числа активированных иммунокомпетентных клеток, включая Т-лимфоциты и тучные клетки в слизистой оболочке кишечника, что свидетельствует о роли местной иммунной системы в патогенезе СРК [39–41]. Это воспаление особенно чаще и убедительней обнаруживается у больных с постинфекционной формой заболевания.

Повышенное количество лимфоцитов неоднократно наблюдалось в биоптатах толстой и тонкой кишки у пациентов с СРК-Д и ПИ-СРК [10]. В одном из исследований в слизистой тощей кишки у 90% пациентов с клинически выраженным СРК отмечались инфильтрация лимфоцитов вокруг межмышечных нервных сплетений, а ассоциированная дегенерация нейронов – у 60% больных [41]. ИФН- γ , вырабатываемый активированными лимфоцитами, индуцирует фосфорилирование легких цепей миозина, приводя к сокращению актин-миозинового кольца апикальной части энтероцитов, увеличивая проницаемость плотных контактов [42]. Помимо этого, по данным M. Barbaro и соавт. (2016 г.), данный цитокин снижает экспрессию белков SERT, приводя к нарушению метаболизма серотонина в слизистой оболочке кишечника [43]. Значительно повышенные уровни данного цитокина ИФН- γ и пониженные уровни противовоспалительного ИЛ-10 были обнаружены в слизистой оболочке кишечника пациентов с СРК и ПИ-СРК [43, 44].

Однако ключевое место в современных концепциях патогенеза СРК отводится тучным клеткам – эффекторному звену иммунного ответа [45]. Повышенное количество этих клеток отмечается в биоптатах различных отделов кишечника пациентов с СРК в сравнении со здоровыми лицами [46, 47]. Более того, в одном из исследований была продемонстрирована корреляция между наличием, выраженностью абдоминальной боли и присутствием активированных тучных клеток вблизи нервных окончаний толстой кишки [46]. Активация тучных клеток приводит к их дегрануляции с высвобождением различных биологически активных веществ, включая сериновые протеазы (триптаза, химаза), гистамин и серотонин [45]. Данные факторы путем связи со специфическими рецепторами нервных тер-

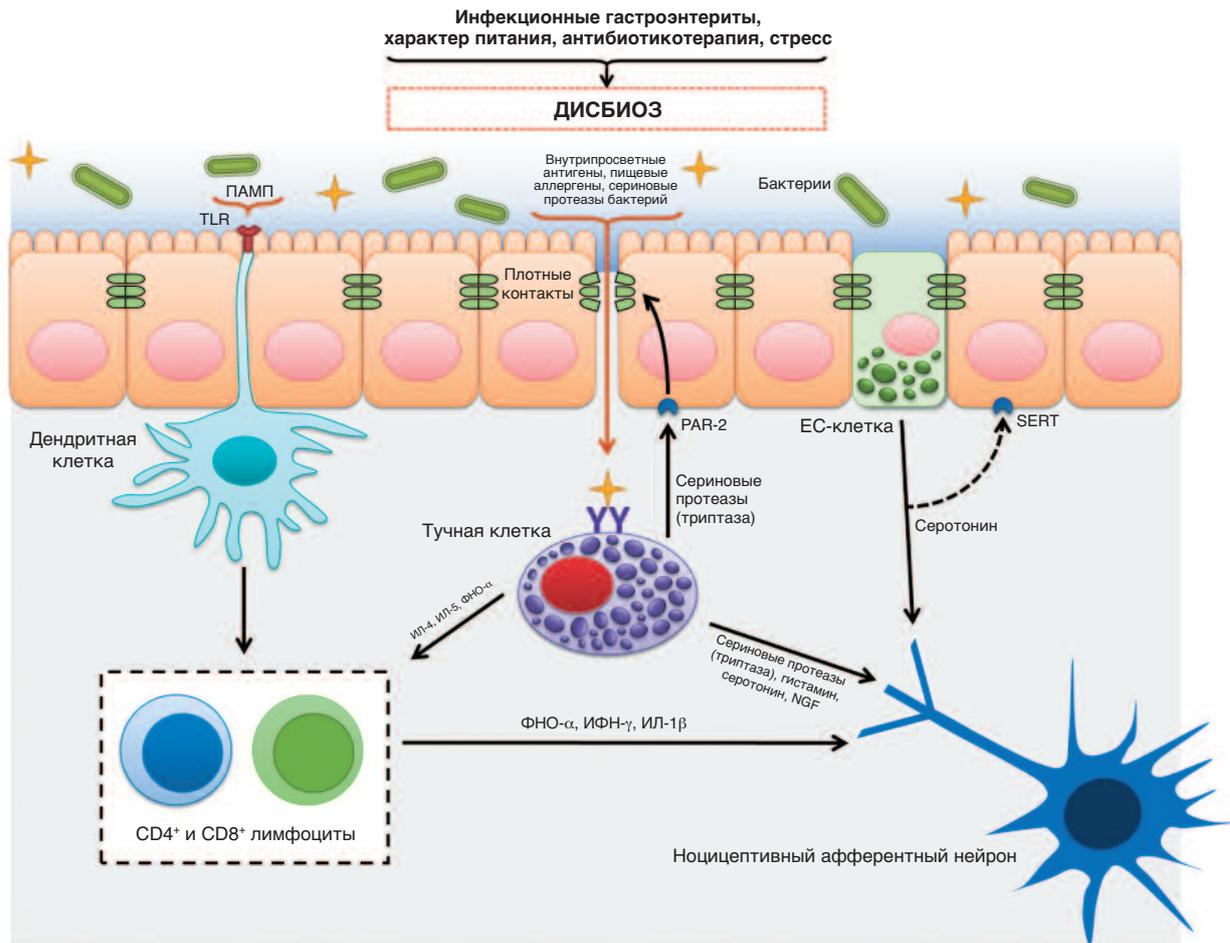
миналей ноцицептивных афферентных нейронов приводят к сенситизации с формированием феномена висцеральной гиперчувствительности [48, 49]. Это подтверждается тем фактом, как уже упоминалось, что тучные клетки часто находятся вблизи нервных окончаний многих типов нейронов, иннервирующих кишечник [50]. Результаты последних исследований свидетельствуют, что среди всех вырабатываемых тучными клетками медиаторов главная роль в генезе СРК принадлежит сериновым протеазам. Действительно, у пациентов с СРК в образцах кала обнаруживается высокая протеолитическая активность, обусловленная сериновыми протеазами [51–53]. В свою очередь в биоптатах толстой кишки пациентов с СРК-Д и СРК-З достоверно чаще по сравнению с лицами контроля выявляется повышенная экспрессия мРНК триптазы и мРНК рецепторов, активируемых протеазами 2-го типа (PAR-2) [54]. В экспериментальных исследованиях было продемонстрировано, что введение экстракта кала от этих пациентов способствовало повышению межклеточной проницаемости и снижению болевого порога у мышей. При этом появлявшиеся изменения подвергались обратному развитию при приеме ингибиторов сериновых протеаз [52]. В другом экспериментальном исследовании L. Du и соавт. (2019 г.) было показано, что активация PAR-2 увеличивает кишечную проницаемость, снижая экспрессию белков плотных контактов, приводя к иммунной активации и висцеральной гиперчувствительности на модели ПИ-СРК [55]. Помимо этого, в недавнем клиническом исследовании S. Edogawa и соавт. (2019 г.) было продемонстрировано, что пациенты с высоким уровнем протеолитической активности имели большую выраженность симптоматики и более высокую проницаемость толстой кишки *in vivo* и *ex vivo* [53]. Таким образом, повышенная проницаемость, ассоциированная с альтерацией белков плотных контактов у пациентов с СРК, ведет к активации тучных клеток и их последующей дегрануляции с высвобождением большого количества сериновых протеаз, приводящих к формированию феномена висцеральной гиперчувствительности и инициирующих замыкание своеобразного «порочного круга» за счет собственного негативного влияния на барьерную функцию слизистой оболочки кишечника (рис. 3).

Нарушения проницаемости слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки при ФД

Согласно Римским критериям IV пересмотра (2016 г.) под термином ФД понимают наличие одного и более симптомов у пациента – боль или жжение в эпигастрии, чувство переполнения в эпигастрии или раннее насыщение при отсутствии данных об органической (вторичной) патологии, способной объяснить эти симптомы [56, 57].

В настоящее время появляется все больше данных о том, что в генезе ФД значимую роль может играть нарушение проницаемости слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки [58]. Так, в исследовании H. Vanheel и соавт. (2014 г.) было показано, что у пациентов с ФД отмечаются более низкое трансэпителиальное электрическое сопротивление, а также увеличенная парацеллюлярная проницаемость, что свидетельствует о нарушении целостности слизистой оболочки на микроскопическом уровне [59]. Помимо этого, была отмечена альтерация экспрессии белков, отвечающих за плотные контакты клеток, включая окклюдин и ZO-1 [59]. Более детальный анализ показал, что ослабление эпителиального барьера у пациентов с ФД ассоциировано с развитием низкоактивного воспаления в собственной пластинке слизистой с активацией тучных клеток и эозинофилов [60]. Действительно, к настоящему времени появляется все больше данных об увеличении количества тучных клеток и эозинофилов в биоптатах слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки, что подчеркивают потенциальную роль воспалительных механизмов в патогенезе ФД [10].

Рис. 3. Роль повышенной проницаемости слизистой оболочки кишечника в генезе СРК.
Fig. 3. The role of increased permeability of the intestinal mucosa in the genesis of IBS.



Примечание. NGF – фактор роста нервов, ПАМП – патоген-ассоциированный микробный паттерн.

Так, в недавнем метаанализе L. Du и соавт. (2018 г.), обобщившем результаты 37 исследований, было продемонстрировано, что у пациентов с ФД по сравнению с группой контроля отмечается увеличение количества тучных клеток (стандартизованная разность средних – СРС 0,66, 95% ДИ 0,20–1,13, $p=0,005$) и эозинофилов (СРС 0,95, 95% ДИ 0,66–1,24; $p<0,001$) в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки [61]. Данные клетки являются эффекторными и в случае активации вырабатывают большое количество цитокинов, способных оказывать влияние на чувствительность нервных окончаний слизистой оболочки, тем самым индуцируя возникновение феномена висцеральной гиперчувствительности и/или моторно-тонических нарушений гастродуоденальной зоны, заключающихся в замедлении эвакуаторной функции и нарушении адаптивной релаксации желудка [62, 63]. В силу изложенного ведущие специалисты в области функциональных заболеваний ЖКТ в своих последних обзорных работах, опубликованных в 2018 и 2019 г., констатируют, что гипотеза о том, что ФД является следствием низкоактивного воспаления слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки на фоне нарушенной эпителиальной проницаемости, получает все большее признание мирового научного сообщества [58, 64].

Подходы к восстановлению нарушенной проницаемости слизистой оболочки кишечника

На сегодняшний день активно изучаются методы, таргетированные на восстановление барьерной функции эпителия кишечника, однако ни один из них не является общепризнанным и рекомендованным в рамках лечения функциональных заболеваний ЖКТ.

В рамках общих рекомендаций пациентам целесообразно максимально снизить потребление алкоголя, глютенсодержащих и молочных продуктов, а также избегать нерационального применения антибактериальных и нестероидных противовоспалительных препаратов [22, 65, 66]. В единичных экспериментальных и клинических исследованиях показано, что L-глутамин, витамин D, препараты цинка и мультиштаммовые пробиотики способны восстанавливать кишечную проницаемость при компрометации плотных контактов эпителиального барьера [65, 67–70]. Различные этапы клинических исследований проходят ингибиторы киназы легких цепей миозина, а также ингибиторы зонулина, которые потенциально способны эффективно нивелировать повышенную проницаемость слизистой [10, 71].

В современной клинической практике в целях восстановления нарушенной проницаемости слизистой оболочки кишечника целесообразно использовать цитопротективные препараты, доказанно влияющие на слизистый и эпителиальный компартменты кишечного барьера. Среди препаратов, представленных в России, этим требованиям отвечает ребамипид (Ребагит) – индуктор синтеза эндогенных простагландинов E₂ и I₂ [9, 72]. Данный препарат увеличивает продукцию гликопротеинов и муцинов, поддерживая функциональную состоятельность слизистого компартмента, а также усиливает плотные контакты клеток путем поддержания экспрессии белков окклюдина и клаудинов, потенцируя стабильность эпителиального компартмента кишечного барьера [72–74]. Помимо этого, ребамипид улучшает кровоснабжение слизистой оболочки ЖКТ за счет активации генов, кодирующих ангиогенные факто-

ры роста [75]. В настоящий момент доказательная база клинической эффективности гастропротективных препаратов при функциональных заболеваниях ЖКТ продолжает активно формироваться. Существует опубликованный мета-анализ, в котором оценивалась эффективность ребамипида у пациентов с ФД и органической диспепсией [76]. Данная работа, обобщившая результаты 17 рандомизированных клинических исследований – РКИ (2170 пациентов), продемонстрировала, что терапия ребамипидом была ассоциирована с уменьшением симптомов диспепсии в сравнении с плацебо/контрольными препаратами (отношение шансов 0,77; 95% ДИ 0,64–0,93; $p < 0,001$) [76]. Отдельно стоит упомянуть, что в одном из РКИ было показано, что терапия ребамипидом, помимо купирования симптоматики ФД, оказывает положительное влияние на динамику индикаторов качества жизни пациентов [77]. Действие ребамипида обусловлено как его противовоспалительным эффектом за счет активации синтеза простагландинов, подавления активности нейтрофилов и нейтрализации свободных радикалов, так и положительным воздействием на барьерную функцию эпителия [72, 78]. Таким образом, включение ребамипида в комплексную терапию функциональных заболеваний ЖКТ является перспективным терапевтическим направлением. Стоит отметить, что в последних рекомендациях по диагностике и лечению ФД азиатского региона (Таиланд), опубликованных в 2019 г., комитетом экспертов предлагается использовать ребамипид (наряду с прокинетики и трициклическими антидепрессантами) у пациентов, не ответивших на терапию ингибиторами протонной помпы (уровень достоверности – умеренный; степень рекомендации – предложение; уровень согласия – 95,2%) [79]. Дальнейшие специально спланированные рандомизированные контролируемые исследования по изучению эффективности ребамипида в рамках лечения функциональных заболеваний ЖКТ в различных популяциях мира помогут более детально оценить вклад этого препарата в терапию ФД и СРК.

Заключение

Таким образом, повышенная проницаемость слизистой оболочки ЖКТ в настоящий момент потенциально является одной из приоритетных терапевтических мишеней в клинической практике. Анализ зарубежных и отечественных публикаций показывает, что устранение повышенной проницаемости является важным элементом терапии многих заболеваний ЖКТ.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The author declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

- Drossman DA, Hasler WL. Rome IV-Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction. *Gastroenterology* 2016; 150 (6): 1257–61.
- Андреев Д.Н., Заборовский А.В., Труханов А.С. и др. Эволюция представлений о функциональных заболеваниях желудочно-кишечного тракта в свете Римских критериев IV пересмотра (2016 г.). РЖГК. 2017; 1: 4–11. [Andreev D.N., Zaborovskii A.V., Trukhmanov A.S. et al. Evoliutsiia predstavlenii o funktsional'nykh zabollevaniakh zheludochno-kishechnogo trakta v svete Rimskikh kriteriev IV peresmotra (2016 g.). RZhGGK. 2017; 1: 4–11 (in Russian).]
- De Bortoli N, Tolone S, Frazzoni M et al. Gastroesophageal reflux disease, functional dyspepsia and irritable bowel syndrome: common overlapping gastrointestinal disorders. *Ann Gastroenterol* 2018; 31 (6): 639–48.
- Von Wulffen M, Talley NJ, Hammer J et al. Overlap of Irritable Bowel Syndrome and Functional Dyspepsia in the Clinical Setting: Prevalence and Risk Factors. *Dig Dis Sci* 2019; 64 (2): 480–6.
- Ford AC, Marwaha A, Lim A, Moayyedi P. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of irritable bowel syndrome in individuals with dyspepsia. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8 (5): 401–9.
- Choung RS. Natural history and overlap of functional gastrointestinal disorders. *Korean J Gastroenterol* 2012; 60 (6): 345–8.
- Keita ÁV, Söderholm JD. Mucosal permeability and mast cells as targets for functional gastrointestinal disorders. *Curr Opin Pharmacol* 2018; 43: 66–71.
- Holtmann G, Shah A, Morrison M. Pathophysiology of Functional Gastrointestinal Disorders: A Holistic Overview. *Dig Dis* 2017; 35 (Suppl. 1): 5–13.
- Вялов С.С. Нарушение проницаемости слизистой оболочки как фактор патогенеза функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта: обоснование и возможности коррекции. *Consilium Medicum*. 2018; 20 (12): 99–104. DOI: 10.26442/20751753.2018.12.180062 [Vialov S.S. Mucosal permeability disturbances as a pathogenesis factor of gastrointestinal tract functional disorders: rationale and correction possibilities. *Consilium Medicum*. 2018; 20 (12): 99–104. DOI: 10.26442/20751753.2018.12.180062 (in Russian).]
- Farré R, Vicario M. Abnormal Barrier Function in Gastrointestinal Disorders. *Handb Exp Pharmacol* 2017; 239: 193–217.
- Bischoff SC, Barbara G, Buurman W et al. Intestinal permeability – a new target for disease prevention and therapy. *BMC Gastroenterol* 2014; 14: 189.
- Pascual S, Martínez J, Pérez-Mateo M. The intestinal barrier: functional disorders in digestive and non-digestive diseases. *Gastroenterol Hepatol* 2001; 24 (5): 256–67.
- Shen L, Turner JR. Role of epithelial cells in initiation and propagation of intestinal inflammation. Eliminating the static: tight junction dynamics exposed. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006; 290 (4): G577–82.
- Camara-Lemarroy CR, Metz L, Meddings JB et al. The intestinal barrier in multiple sclerosis: implications for pathophysiology and therapeutics. *Brain* 2018; 141 (7): 1900–16.
- Du L, Kim JJ, Shen J, Dai N. Crosstalk between Inflammation and ROCK/MLCK Signaling Pathways in Gastrointestinal Disorders with Intestinal Hyperpermeability. *Gastroenterol Res Pract* 2016; 2016: 7374197.
- Bevins CL, Salzman NH. Paneth cells, antimicrobial peptides and maintenance of intestinal homeostasis. *Nat Rev Microbiol* 2011; 9 (5): 356–68.
- Van der Flier LG, Clevers H. Stem cells, self-renewal, and differentiation in the intestinal epithelium. *Annu Rev Physiol* 2009; 71: 241–60.
- Zihni C, Mills C, Matter K, Balda MS. Tight junctions: from simple barriers to multifunctional molecular gates. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2016; 17 (9): 564–80.
- Piche T. Tight junctions and IBS – the link between epithelial permeability, low-grade inflammation, and symptom generation? *Neurogastroenterol Motil* 2014; 26 (3): 296–302.
- Niessen CM. Tight junctions/adherens junctions: basic structure and function. *J Invest Dermatol* 2007; 127 (11): 2525–32.
- Hartssock A, Nelson WJ. Adherens and tight junctions: structure, function and connections to the actin cytoskeleton. *Biochim Biophys Acta* 2008; 1778 (3): 660–9.
- Hammer AM, Morris NL, Earley ZM, Choudhry MA. The First Line of Defense: The Effects of Alcohol on Post-Burn Intestinal Barrier, Immune Cells, and Microbiome. *Alcohol Res* 2015; 37 (2): 209–22.
- Park MY, Kim MY, Seo YR et al. High-fat Diet Accelerates Intestinal Tumorigenesis Through Disrupting Intestinal Cell Membrane Integrity. *J Cancer Prev* 2016; 21 (2): 95–103.
- Wilcz-Villega EM, McClean S, O'Sullivan MA. Mast cell tryptase reduces junctional adhesion molecule-A (JAM-A) expression in intestinal epithelial cells: implications for the mechanisms of barrier dysfunction in irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2013; 108 (7): 1140–51.
- Gunnarsson J, Simrén M. Peripheral factors in the pathophysiology of irritable bowel syndrome. *Dig Liver Dis* 2009; 41: 788–93.
- Camilleri M, Oduyeyo I, Halawi H. Chemical and molecular factors in irritable bowel syndrome: current knowledge, challenges, and unanswered questions. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2016; 311 (5): G777–G784.
- Ng QX, Soh AYS, Loke W et al. The role of inflammation in irritable bowel syndrome (IBS). *J Inflamm Res* 2018; 11: 345–9.
- Самсонов А.А., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Синдром раздраженного кишечника с позиций современной гастроэнтерологии. *Фарматека*. 2014; 18: 7–14. [Samsonov A.A., Andreev D.N., Dicheva D.T. Sindrom razdrzhennoho kishechnika s pozitsii sovremennoi gastroenterologii. *Farmateka*. 2014; 18: 7–14 (in Russian).]
- Дичева Д.Т., Андреев Д.Н., Щегланова М.П., Парцвания-Виноградова Е.В. Синдром раздраженного кишечника в свете Римских критериев IV пересмотра (2016 г.). *Мед. совет*. 2018; 3: 60–6. [Dicheva D.T., Andreev D.N., Shcheglanova M.P., Partsvania-Vinogradova E.V. Sindrom razdrzhennoho kishechnika v svete Rimskikh kriteriev IV peresmotra (2016 g.). *Med. sovet*. 2018; 3: 60–6 (in Russian).]
- Barbara G, Grover M, Bercik P et al. Rome Foundation Working Team Report on Post-Infection Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology* 2019; 156 (1): 46–58.e7.
- Spiller RC, Jenkins D, Thornley JP et al. Increased rectal mucosal enteroendocrine cells, T lymphocytes, and increased gut permeability following acute Campylobacter enteritis and in post-dysenteric irritable bowel syndrome. *Gut* 2000; 47: 804.
- Marshall JK, Thabane M, Garg AX et al. Intestinal permeability in patients with irritable bowel syndrome after a waterborne outbreak of acute gastroenteritis in Walkerton, Ontario. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 1317–22.

33. Vazquez-Roque MI, Camilleri M, Smyrk T et al. Association of HLA-DQ gene with bowel transit, barrier function, and inflammation in irritable bowel syndrome with diarrhea. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2012; 303 (11): G1262-9.
34. Shulman RJ, Jarrett ME, Cain KC et al. Associations among gut permeability, inflammatory markers, and symptoms in patients with irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol* 2014; 49 (11): 1467–76.
35. Coëffier M, Gloro R, Boukhattala N et al. Increased proteasome-mediated degradation of occludin in irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2010; 105 (5): 1181–8.
36. Piche T, Barbara G, Aubert P et al. Impaired intestinal barrier integrity in the colon of patients with irritable bowel syndrome: involvement of soluble mediators. *Gut* 2009; 58 (2): 196–201.
37. 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.
38. Bonfiglio F, Henström M, Nag A et al. A GWAS meta-analysis from 5 population-based cohorts implicates ion channel genes in the pathogenesis of irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 2018; 30 (9): e13358.
39. Chadwick VS, Chen W, Shu D et al. Activation of the mucosal immune system in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2002; 122: 1778.
40. Liebrechts T, Adam B, Bredack C et al. Immune activation in patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2007; 132: 913.
41. Törnblom H, Lindberg G, Nyberg B, Veress B. Full-thickness biopsy of the jejunum reveals inflammation and enteric neuropathy in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2002; 123: 1972.
42. Ait-Belgnaoui A, Bradesi S, Fioramonti J et al. Acute stress-induced hypersensitivity to colonic distension depends upon increase in paracellular permeability: role of myosin light chain kinase. *Pain* 2005; 113 (1–2): 141–7.
43. Barbaro MR, Di Sabatino A, Cremon C et al. Interferon- γ is increased in the gut of patients with irritable bowel syndrome and modulates serotonin metabolism. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2016; 310 (6): G439–47.
44. Chen J, Zhang Y, Deng Z. Imbalanced shift of cytokine expression between T helper 1 and T helper 2 (Th1/Th2) in intestinal mucosa of patients with post-infectious irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterol* 2012; 12: 91.
45. Lee KN, Lee OY. The Role of Mast Cells in Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterol Res Pract* 2016; 2016: 2031480.
46. Guiliarte M, Santos J, de Torres I et al. Diarrhoea-predominant IBS patients show mast cell activation and hyperplasia in the jejunum. *Gut* 2007; 56: 203.
47. Barbara G, Stanghellini V, De Giorgio R et al. Activated mast cells in proximity to colonic nerves correlate with abdominal pain in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2004; 126: 693.
48. Buhner S, Li Q, Vignali S et al. Activation of human enteric neurons by supernatants of colonic biopsy specimens from patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2009; 137 (4): 1425–34.
49. Barbara G, Wang B, Stanghellini V et al. Mast cell-dependent excitation of visceral-nociceptive sensory neurons in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2007; 132 (1): 26–37.
50. Schemann M, Camilleri M. Functions and imaging of mast cell and neural axis of the gut. *Gastroenterology* 2013; 144 (4): 698–704.e4.
51. Bueno L. Protease activated receptor 2: a new target for IBS treatment. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2008; 12 (Suppl. 1): 95.
52. Geese K, Róka R, Ferrier L et al. Increased faecal serine protease activity in diarrhoeic IBS patients: a colonic luminal factor impairing colonic permeability and sensitivity. *Gut* 2008; 57: 591.
53. Edogawa S, Edwinston AL, Peters SA et al. Serine proteases as luminal mediators of intestinal barrier dysfunction and symptom severity in IBS. *Gut* 2019 Mar 28. pii: gutjnl-2018-317416.
54. Liang WJ, Zhang G, Luo HS et al. Trypsin and Protease-Activated Receptor 2 Expression Levels in Irritable Bowel Syndrome. *Gut Liver* 2016; 10 (3): 382–90.
55. Du L, Long Y, Kim JJ et al. Protease Activated Receptor-2 Induces Immune Activation and Visceral Hypersensitivity in Post-infectious Irritable Bowel Syndrome Mice. *Dig Dis Sci*. 2019; 64 (3): 729–739.
56. Stanghellini V, Chan FK, Hasler WL et al. Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology* 2016; 150 (6): 1380–92.
57. Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. Функциональная диспепсия. М.: Ремедиум, 2019. [Maev I.V., Andreev D.N., Kucheriavyy Yu.A. Functional dyspepsia. Moscow: Remedium, 2019 (in Russian).]
58. Jung HK, Talley NJ. Role of the Duodenum in the Pathogenesis of Functional Dyspepsia: A Paradigm Shift. *J Neurogastroenterol Motil* 2018; 24 (3): 345–54.
59. Vanheel H, Vicario M, Vanuytsel T et al. Impaired duodenal mucosal integrity and low-grade inflammation in functional dyspepsia. *Gut* 2014; 63 (2): 262–71.
60. Vanheel H, Vicario M, Boesmans W et al. Activation of Eosinophils and Mast Cells in Functional Dyspepsia: an Ultrastructural Evaluation. *Sci Rep* 2018; 8 (1): 5383.
61. Du L, Chen B, Kim JJ et al. Micro-inflammation in functional dyspepsia: A systematic review and meta-analysis. *Neurogastroenterol Motil* 2018; 30 (4): e13304.
62. Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. и др. Современные представления о патофизиологических основах синдрома функциональной диспепсии. РЖГГК. 2015; 4: 15–22. [Maev I.V., Andreev D.N., Kucheriavyy Yu.A. et al. Sovremennye predstavleniya o patofiziologicheskikh osnovakh sindroma funktsional'noi dispepsii. RZhGGK. 2015; 4: 15–22. (in Russian).]
63. Дичева Д.Т., Субботина Ю.С., Бектемирова Л.Г., Андреев Д.Н. Функциональная диспепсия: от патогенеза к терапевтическим аспектам. Мед. совет. 2019; 3: 18–25. [Dicheva D.T., Subbotina Yu.S., Bektemirova L.G., Andreev D.N. Funktsional'naya dispepsia: ot patogeneza k terapevicheskim aspektam. Med. sovet. 2019; 3: 18–25 (in Russian).]
64. Miwa H, Oshima T, Tomita T et al. Recent understanding of the pathophysiology of functional dyspepsia: role of the duodenum as the pathogenic center. *J Gastroenterol* 2019; 54 (4): 305–11.
65. Leech B, Schloss J, Steel A. Treatment Interventions for the Management of Intestinal Permeability: A Cross-Sectional Survey of Complementary and Integrative Medicine Practitioners. *J Altern Complement Med* 2019; 25 (6): 623–36.
66. Leech B, McIntyre E, Steel A, Sibbritt D. Risk factors associated with intestinal permeability in an adult population: A systematic review. *Int J Clin Pract* 2019; e13385. DOI: 10.1111/ijcp.13385
67. Sturniolo GC, Di Leo V, Ferronato A et al. Zinc supplementation tightens 'leaky gut' in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2001; 7 (2): 94–8.
68. Sturniolo GC, Fries W, Mazzon E et al. Effect of zinc supplementation on intestinal permeability in experimental colitis. *J Lab Clin Med* 2002; 139 (5): 311–5.
69. Zhou Q, Verne ML, Fields JZ et al. Randomised placebo-controlled trial of dietary glutamine supplements for postinfectious irritable bowel syndrome. *Gut* 2019; 68 (6): 996–1002.
70. Bertrand J, Ghoulali I, Guérin C et al. Glutamine Restores Tight Junction Protein Claudin-1 Expression in Colonic Mucosa of Patients With Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2016; 40 (8): 1170–6.
71. Kelly CP, Green PH, Murray JA et al. Larazotide acetate in patients with coeliac disease undergoing a gluten challenge: a randomised placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37 (2): 252–62.
72. Naito Y, Yoshikawa T. Rebamipide: a gastrointestinal protective drug with pleiotropic activities. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 4 (3): 261–70.
73. Song DU, Ryu MH, Chay KO et al. Effect of rebamipide on the glycosaminoglycan content of the ulcerated rat stomach. *Fundam Clin Pharmacol* 1998; 12 (5): 546–52.
74. Suzuki T, Yoshida N, Nakabe N et al. Prophylactic effect of rebamipide on aspirin-induced gastric lesions and disruption of tight junctional protein zonula occludens-1 distribution. *J Pharmacol Sci* 2008; 106 (3): 469–77.
75. Tamawski AS, Chai J, Pai R, Chiou SK. Rebamipide activates genes encoding angiogenic growth factors and Cox2 and stimulates angiogenesis: a key to its ulcer healing action? *Dig Dis Sci* 2004; 49 (2): 202–9.
76. Jaafar MH, Safi SZ, Tan MP et al. Efficacy of Rebamipide in Organic and Functional Dyspepsia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig Dis Sci* 2018; 63 (5): 1250–60.
77. Miwa H, Osada T, Nagahara A et al. Effect of a gastro-protective agent, rebamipide, on symptom improvement in patients with functional dyspepsia: a double-blind placebo-controlled study in Japan. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21 (12): 1826–31.
78. Matsiyak-Budnik T, Heyman M, Mégraud F. Review article: rebamipide and the digestive epithelial barrier. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18 (Suppl. 1): 55–62.
79. Pittayanon R, Leelakusolvong S, Vilaichone RK et al. Thailand Dyspepsia Guidelines: 2018. *J Neurogastroenterol Motil* 2019; 25 (1): 15–26.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Андреев Дмитрий Николаевич – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». E-mail: dna-mit@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4007-7112>

Dmitrii N. Andreev – Cand. Sci. (Med.), Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: dna-mit@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4007-7112>

Статья поступила в редакцию / The article received: 23.07.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 16.09.2019