

35. Juang JJ., Horie M. Genetics of Brugada syndrome. *J Arrhythm.* 2016;32(5):418-425. doi: [10.1016/j.joa.2016.07.012](https://doi.org/10.1016/j.joa.2016.07.012).
36. Khera AV., Mason-Suares H., Brockman D., et al. Rare Genetic Variants Associated With 21. Sudden Cardiac Death in Adults. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(21):2623-34. doi:10.1016/j.jacc.2019.08.1060.
37. Kumar A., Avishay D.M., Jones C.R. et al. Sudden cardiac death: epidemiology, pathogenesis and management. *Rev Cardiovasc Med.* 2021; 30;22(1):147-158. doi: [10.31083/j.rcm.2021.01.207](https://doi.org/10.31083/j.rcm.2021.01.207).
38. Lieve KV., van der Werf C., Wilde AA. Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia. *Circ J.* 2016; 80(6):1285-91. doi: [10.1253/circj.CJ-16-0326](https://doi.org/10.1253/circj.CJ-16-0326).
39. Mizusawa Y. Recent advances in genetic testing and counseling for inherited arrhythmias. *J Arrhythm.* 2016;32(5):389-97. doi:10.1016/j.joa.2015.12.009. 20.
40. Morini E., Sangiuolo F., Caporossi D., et al. Application of Next Generation Sequencing for personalized medicine for sudden cardiac death. *Front Genet.* 2015;6:55. doi:10.3389/fgene.2015.00055.
41. Priori SG. et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J* 2015; 8(9):746–837.
42. Schwartz P.J., Ackerman M.J., Antzelevitch C. et al. Inherited cardiac arrhythmias. *Nat Rev Dis Primers.* 2020; 6(1):58. doi: [10.1038/s41572-020-0188-7](https://doi.org/10.1038/s41572-020-0188-7).
43. Stallmeyer B., Kuß J., Kotthoff S., et al Mutation in the G-Protein Gene *GNB2* Causes Familial Sinus Node and Atrioventricular Conduction Dysfunction. *Circ Res.* 2017;120(10):e33-e44. doi: [10.1161/CIRCRESAHA.116.310112](https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.310112)
44. Wung SF. Bradyarrhythmias: Clinical Presentation, Diagnosis, and Management. *Crit Care Nurs Clin North Am.* 2016; 28(3):297-308. doi: [10.1016/j.cnc.2016.04.003](https://doi.org/10.1016/j.cnc.2016.04.003)
45. Wallace E., Howard L., Liu M. et al Long QT Syndrome: Genetics and Future Perspective. *Pediatr Cardiol.* 2019; 40(7):1419-1430. doi: [10.1007/s00246-019-02151-x](https://doi.org/10.1007/s00246-019-02151-x). Epub 2019
46. Zipes D.P., Jalife J. (Eds.) Cardiac electrophysiology: from cell to bedside. 6th ed. Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier; 2014.

РОЛЬ МУКОЗАЛЬНОГО БАРЬЕРА В ФОРМИРОВАНИИ СИНДРОМА РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА КАК ПОТЕНЦИАЛЬНАЯ МИШЕНЬ ДЛЯ ТЕРАПИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Беляков Д.Г.¹, Гаус О.В.¹

¹ - Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Автор, ответственный за переписку:

Беляков Денис Григорьевич, студент 5 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, 644099, г. Омск, ул. Ленина, 12, belyakovdenis2000@yandex.ru

Резюме

Синдром раздраженного кишечника – это одно из наиболее часто встречаемых в популяции гастроинтестинальных функциональных расстройств, значительно снижающих качество жизни пациентов и негативно влияющих на общественное здравоохранение в целом. В течение длительного периода времени данная патология изучалась исключительно со стороны нарушения моторики пищеварительного тракта и висцеральной гиперчувствительности, но в настоящее время появляется все больше доказательств того, что значимую роль в патогенезе заболевания может играть нарушение функции эпителиального кишечного барьера.

Мукозальный барьер представляет собой многоуровневую динамическую структуру, состоящую из пристеночной слизи, индигенной микробиоты, эпителиальных клеток, соединенных друг с другом посредством белков плотных контактов, а также иммунокомпетентных клеток и энтерального нервного сплетения в подслизистом слое. На данный момент нарушение функции мукозального барьера и повышение кишечной проницаемости считается одним из основных патогенетических механизмов развития синдрома раздраженного кишечника. При этом исследователи отмечают связь степени повышения кишечной проницаемости с выраженностью клинических симптомов и тяжестью течения заболевания. С учетом этого в качестве средств патогенетической терапии синдрома раздраженного кишечника рассматривается возможность применения пробиотиков и цитопротекторов.

Эффективность пробиотиков при синдроме раздраженного кишечника подтверждена рандомизированными клиническими исследованиями и Кохрановским обзором, свидетельствующими о положительном влиянии пробиотиков в отношении купирования абдоминальной боли и нарушений привычной деятельности кишечника, в том числе через подавление воспаления в слизистой оболочке и модуляцию экспрессии белков плотных контактов.

В реальной клинической практике имеется также лекарственный препарат из группы цитопротекторов - ребамипид, с доказанной эффективностью воздействующий на эпителиальную кишечную проницаемость и синтез белков плотных контактов. В настоящее время активно изучаются и иные возможности коррекции повышенной кишечной проницаемости, такие как использование ингибиторов фактора некроза опухоли альфа, индуктора синтеза клаудина-2 и киназы легких цепей миозина, применение трансплантата эпителиальных стволовых клеток.

Безусловно, терапия, направленная на повышение резистентности мукозального барьера и уменьшение повышенной кишечной проницаемости при синдроме раздраженного кишечника будет способствовать не только улучшению самочувствия и качества жизни самих пациентов, но и снижать затраты здравоохранения на их лечение.

Ключевые слова: мукозальный барьер, синдром раздраженного кишечника, повышенная кишечная проницаемость.

Введение

Синдром раздраженного кишечника (СРК) является одним из самых часто встречаемых функциональных гастроинтестинальных расстройств в популяции, на долю которого приходится 50% всех обращений за медицинской помощью к врачам-гастроэнтерологам [9]. Для СРК характерно наличие рецидивирующей абдоминальной боли, связанной с изменением привычной деятельности кишечника. Хорошо известно, что заболевание оказывает значительное негативное влияние на качество жизни пациентов, а ежегодные прямые и косвенные затраты на их ведение превосходят таковые при органической патологии [9, 24, 36]. Вместе с тем стало очевидно, что эффективность существующих подходов к купированию доминирующего в клинической картине симптома, не превышает 20-30% [9], 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 [19].

До недавнего времени в качестве основных механизмов формирования симптомов при СРК рассматривались нарушения моторики пищеварительного тракта и висцеральная гиперчувствительность,

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» [5]. Эквивалентом «leaky gut» в отечественной научной литературе является термин «повышенная кишечная проницаемость».

Мукозальный кишечный барьер является сложной динамической системой, сформировавшейся у млекопитающих в процессе эволюции для осуществления процессов переваривания пищи и всасывания питательных веществ. Однако, помимо питательных веществ, слизистая оболочка кишечника также сталкивается с огромным количеством патогенных факторов, включая пищевые антигены, токсины, продукты жизнедеятельности бактерии [1]. 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 – преэпителиальный, эпителиальный и субэпителиальный [5].

Преэпителиальный уровень образован двумя слоями слизи, внутренним и внешним, покрывающими всю эпителиальную выстилку кишечника и создающими механическое препятствие для отделения люминальных микроорганизмов от поверхности эпителия [2]. 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 [25].

Под слоями слизи расположен собственно кишечный эпителий, общая площадь поверхности которого достигает 400 м² [28]. Кишечный эпителий представляет собой единый слой клеток, среди которых выделяют, по крайней мере, семь различных типов: энтероциты, бокаловидные клетки, клетки Панета, микроскладчатые клетки (М-клетки), энтероэндокринные клетки, чашеобразные клетки и клетки пучка, хотя функции последних двух популяций изучены недостаточно [11]. 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 [22]. Однако сегодня появляются данные, что функция энтероцитов не ограничивается абсорбцией питательных веществ. Например, они могут контролировать численность грамположительных бактерий посредством экспрессии RegIII γ , а также синтеза антимикробных белков [14].

Все типы эпителиальных клеток происходят из стволовых эпителиальных клеток кишечника, расположенных в криптах, при этом скорость их обновления очень высока и в кишечнике млекопитающих они заменяются каждые 3-5 дней, за исключением клеток Панета, продолжительность жизни которых составляет около 2 месяцев. Известно, что клетки Панета при контакте с антигенами бактерий продуцируют большое количество лизоцима, дефензинов и некоторых других антибактериальных пептидов [22, 29].

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 [4].

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 (TJ) [6, 11]. 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 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 [11, 17, 34].

Важнейшим элементом кишечного барьера, который тесно взаимодействует с эпителиальными клетками, является микробиота и продукты ее метаболизма [7]. Установлено, что комменсальные кишечные участвуют в поддержании резистентности слизистой оболочки к колонизации патогенных бактерий, 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 [7, 21].

И наконец, субэпителиальный уровень мукозального барьера представлен иммунокомпетентными клетками подслизистого слоя и собственно подслизистым сплетением энтеральной нервной системы [28]. Иммунокомпетентные клетки подслизистого слоя, включая В-, Т-лимфоциты, дендритные клетки и нейтрофилы, сосредоточены в организованных лимфоидных фолликулах, в том числе бляшках Пейера, или изолирован-

ных лимфоидных фолликулах и реализуют иммунный ответ, представляя антигены, секретируя цитокины и вырабатывая антигенсвязывающие антитела. Доставку антигенов к пейеровским бляшкам обеспечивают также М-клетки кишечного эпителия, а бокаловидные клетки участвуют в представлении просветные антигены к CD103+ дендритным клеткам в собственной пластинке кишечника, образуя пассажи антигена, ассоциированные с бокаловидными клетками (GAP) [27, 35].

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 изоформ антител [14, 18].

В настоящее время нарушение функции мукозального барьера и повышение кишечной проницаемости считается одним из основных патогенетических механизмов развития СРК. Известно, что проникновение антигенов из просвета кишечника во внутреннюю среду организма может способствовать чрезмерной антигенной стимуляции и формированию воспалению 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 (СРК-Д) и в меньшей степени – при СРК с преобладанием запора (СРК-

З) и смешанном варианте заболевания (СРК-М). Данный факт был подтвержден с помощью электронной микроскопии, которая выявила увеличение расстояния между эпителиальными клетками в биоптатах толстой кишки пациентов с СРК [8, 20]. 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, и диаминооксидаза [30, 32].

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 генетику, эпигенетику, кишечный дисбиоз и пищевую аллергию [17]. С применением конфокальной лазерной эндомикроскопии слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки у пациентов с СРК и наличием пищевой непереносимости в анамнезе продемонстрировано формирование разрывов эпителия и увеличение межворсинчатых промежутков после провокации пищей [8].

Показано также, что в ответ на растяжение стенки кишки внутрипросветным содержимым сигналы посредством активации оси мозг-кишечник происходят высвобождение провоспалительных медиаторов, включая триптазу. Последняя, как известно, способствует деградаци

нальной боли при СРК. Продукты деградаци 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 α , тогда как синтез белков TJ резко снижается [7, 12].

Вызванное стрессом нарушение взаимодействия по оси «мозг-кишечник» также могут 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 [26, 31].

Появление данных о роли мукозального барьера в развитии СРК побудило исследователей на поиск новых средств для патогенетической терапии заболевания. Перспективным с этой точки зрения, представляется коррекция дисбиотических нарушений с помощью применения пробиотиков и повышение резистентности слизистой оболочки кишечника путем назначения цитопротекторов [3].

Эффективность пробиотиков при СРК подтверждена рандомизированными клиническими исследованиями и Кохрановским обзором, свидетельствующими о положительном влиянии пробиотиков в отношении снижения выраженности основных клинических проявлений заболевания - абдоминальной боли и нарушений привычной деятельности ки-

печника [10, 16, 23]. При этом показано, что среди пациентов с СРК предпочтение следует отдавать комбинированным (мультиштаммовым) пробиотикам, а клинический эффект оценивать не ранее, чем через 4 недели от начала терапии [16]. 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 [34]. Механизмы действия пробиотиков до конца не изучены. Вместе с тем, установлено, что пробиотики, подобно комменсалам, 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. *Escherichia coli* Nissle 1917 - еще один бактериальный штамм, который также может регулировать синтез белков плотных контактов и, следовательно, проницаемость кишечника [23].

В исследовании Lamprecht M. 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 [16].

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 возможности коррекции повышенной кишечной проницаемости при помощи ингибиторов фактора некроза опухолей – α [альфа] (ФНО- α), индукторов синтеза клаудина-2 и киназы легких цепей миозина. Исследуются возможности использования трансплантата стволовых клеток эпителия для восстановления нормальной проницаемости кишечного эпителия. Ведутся работы по разработке препарата, аналогичного фактору роста эпителия, который должен стимулировать регенерацию эпителиальных клеток [3, 13].

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 до 60% на уровне слизистого компонента эпителиального барьера, на субэпителиальном уровне данный препарат восстанавливает и улучшает кровоснабжение собственно эпителия. Ребамипид усиливает продукцию собственных простагландинов в слизистой оболочке всего пищеварительного тракта, а

также усиливает белки плотных контактов эпителиальных клеток путём содействия экспрессии окклюдина и клаудина [13, 15].

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. Кроме того, с открытием роли повышенной эпителиальной проницаемости и повреждения белков плотных контактов 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 [3].

В заключении 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 высоко эффективные методы ее коррекции. Понимание роли потери целостности и нарушения функции мукозального барьера необходимо для расширения наших знаний об этиологии и патофизиологии СРК, что позволит разработать эффективные подходы к курации пациентов данной группы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Vialov S.S. Musocal permeability disturbances as a pathogenesis factor of gastrointestinal tract functional disorders: rationale and correction possibilities. *Consilium Medicum* 2018;20(12):99-104. doi: 10.26442/20751753.12.180062. Russian (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: 10.26442/20751753.12.180062).
2. Kovaleva A.L., Poluektova E.A., Shifrin O.S. Intestinal Barrier, Permeability and Nonspecific Inflammation in Functional Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology* 2020;30(4):52–59. doi: 10.22416/1382-4376-2020-30-4-52-59. Russian (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. *Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии* 2020;30(4):52–59. doi: 10.22416/1382-4376-2020-30-4-52-59).
3. 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. doi:10.15829/1728-8800-2021-

2758. Russian (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).
4. 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.
5. Camilleri M. Leaky gut: mechanisms, measurement and clinical implications in humans. *Gut* 2019;68(8):1516-1526. doi: 10.1136/gutjnl-2019-318427.
6. 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.
7. 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.
8. Enck P., Aziz Q., Barbara G. et al. Irritable bowel syndrome. *Nat Rev Dis Primers* 2016;2:16014. doi: 10.1038/nrdp.2016.14.
9. Flacco M.E., Manzoli L., De Giorgio R. et al. Costs of irritable bowel syndrome in European countries with universal healthcare coverage: a meta-analysis. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci* 2019;23(7):2986-3000. doi: 10.26355/eurrev_201904_17580.
10. 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):1547-61. doi: 10.1038/ajg.2014.202.
11. Gerbe F., Legraverend C., Jay P. The intestinal epithelium tuft cells: specification and function. *Cell Mol Life Sci.* 2012;69(17):2907-17. doi:10.1007/s00018-012-0984-7.
12. Halland M., Saito Y.A. Irritable bowel syndrome: new and emerging treatments. *BMJ* 2015;350(1):1622. doi: 10.1136/bmj.h1622.
13. 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):665-73. doi: 10.1007/s40261-015-0329-z.
14. 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):6757-64. doi:10.1021/acs.langmuir.0c00877.
15. Lai, Y., Zhong, W., Yu, T. et al. Rebamipide Promotes the Regeneration of Aspirin-Induced Small-Intestine Mucosal Injury through Accumulation of β -Catenin. *PloS one* 2015;10(7), e0132031. doi: 0.1371/journal.pone.0132031.
16. Lamprecht M., Bogner S., Schippinger 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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):1160-8. doi: 10.1136/gutjnl-2012-302093.
21. Mu Q., Kirby J., Reilly C.M., Luo X.M. Leaky Gut As a Danger Singal for Autoimmune Diseases. *Frontiers in Immunology* 2017;598(8):1-10. doi: 10.3389/fmmu.2017.00598.
22. 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.
23. 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.
24. Peery A.F., Crockett S.D., Murphy CC, et al. Burden and cost of gastrointestinal, liver, and pancreatic diseases in the United States: update 2018. *Gastroenterology* 2019;1(156):254-272.
25. 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/imr.12182.
26. 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.
27. Quigley E.M. Leaky gut - concept or clinical entity? *Curr Opin Gastroenterol.* 2016;32(2):74-9. doi: 10.1097/MOG.0000000000000243.
28. Salim S.Y., Söderholm J.D. Importance of disrupted intestinal barrier in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17(1):362–81. doi: 10.1002/ibd.21403.
29. 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.
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. 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):1293-9. doi: 10.1136/gutjnl-2013-305690.
32. 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.
33. WGO. Global Guideline Probiotics and prebiotics. <https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/probiotics-and-prebiotics-english-2017.pdf> Last updated: January 12 2018. Last accessed: October 17 2021.
34. 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.
35. 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.
36. 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.