

# Нарушение проницаемости слизистой оболочки кишечника как фактор этиопатогенеза функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта

Д.Н. Андреев<sup>✉</sup>, ORCID: 0000-0002-4007-7112, e-mail: dna-mit8@mail.ru

Д.Т. Дичева, ORCID: 0000-0001-9224-7382, e-mail: di.di4eva@yandex.ru

Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

## Резюме

На настоящий момент механизмы этиопатогенеза функциональных заболеваний ЖКТ продолжают активно изучаться. К настоящему времени в целом ряде исследований у пациентов с синдромом раздраженного кишечника и функциональной диспепсией была выявлена альтерация компонентов плотных контактов эпителиальных клеток слизистой оболочки кишечника, поддерживающих целостность кишечного барьера. Так, у пациентов с СРК при сравнении со здоровыми лицами характерными изменениями являются снижение экспрессии белка ZO-1 и окклюдина в биоптатах слизистой различных отделов толстой кишки. В свою очередь, у пациентов с ФД отмечаются аналогичные изменения при оценке биоптатов слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки. Каузативный фактор этих изменений продолжает изучаться. Действительно, экспериментальные и клинические исследования, проведенные к настоящему времени, продемонстрировали, что имеется целый ряд факторов, негативно влияющих на структурно-функциональную стабильность плотных контактов кишечника. Вне зависимости от иницирующего фактора компрометация плотных контактов приводит к проницаемости слизистой оболочки кишечника и поступлению различных внутрипросветных факторов в собственную пластинку слизистой, способствуя активации резидентных иммунокомпетентных клеток. Последние, вырабатывая ряд цитокинов и других биологически активных веществ, приводят к сенситизации нервных окончаний, индуцируя тем самым возникновение феномена висцеральной гиперчувствительности и альтерацию моторной функции ЖКТ. В литературе феномен активации локального воспалительного ответа у пациентов с функциональными заболеваниями ЖКТ описан термином «low-grade inflammation» (низкоактивное воспаление). Эти данные актуализируют необходимость рассматривать в качестве терапевтической мишени восстановление барьерной функции слизистой оболочки кишки у пациентов с рассматриваемыми заболеваниями. В настоящей обзорной статье систематизированы данные по этой проблеме.

**Ключевые слова:** функциональные заболевания ЖКТ, функциональная диспепсия, синдром раздраженного кишечника, кишечная проницаемость, кишечный барьер, плотные контакты

**Для цитирования:** Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Нарушение проницаемости слизистой оболочки кишечника как фактор этиопатогенеза функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта. *Медицинский совет*. 2020;(5):87–95. doi: 10.21518/2079-701X-2020-5-87-95.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## A breach in the intestinal permeability as a factor of etiopathogenesis of functional gastrointestinal diseases

Dmitry N. Andreev<sup>✉</sup>, ORCID: 0000-0002-4007-7112, e-mail: dna-mit8@mail.ru

Diana T. Dicheva, ORCID: 0000-0001-9224-7382, e-mail: di.di4eva@yandex.ru

A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20/1, Delegatskaya St., Moscow, 1127473, Russia

## Abstract

To date the mechanisms of etiopathogenesis of functional gastrointestinal diseases continue to be actively studied. By now, alteration of the components of the intestinal epithelial tight junctions supporting the intestinal barrier integrity has been identified in several studies in patients with irritable bowel syndrome and functional dyspepsia (FD). Characteristic changes in patients with IBS compared with healthy controls include decreased expression of ZO-1 protein and occludin in mucosal biopsy specimens from various parts of the colon. On the other hand, the analysis of duodenal biopsy specimens shows similar changes in patients with FD. The causative factor of these changes continues to be studied. In fact, experimental and clinical studies conducted to date have demonstrated that there are factors that affect adversely the structural and functional stability of intestinal tight junctions. Regardless of the initiating factor, the compromise of tight junctions results in the breach of permeability of the intestinal mucosa and the entry of various intraluminal factors into the proper mucous plate, contributing to the activation of resident immunocompetent cells. Due to the production of cytokines and other biologically active substances, the latter lead to sensitization of nerve endings, thereby inducing the development of visceral hypersensitivity phenomenon and alteration of the motor behaviours of the gastrointestinal tract. The literature describes the phenomenon of activation of a local inflammatory response in patients with functional gastrointestinal diseases as “low-grade inflammation”. These data update the need to consider restoration of the intestinal mucosal barrier in patients with diseases in question as a therapeutic target. This review article systematizes data on this problem.

**Keywords:** functional gastrointestinal diseases, functional dyspepsia, irritable bowel syndrome, intestinal permeability, intestinal barrier, tight junctions

**For citation:** Andreev D.N., Dicheva D.T. A breach in the intestinal permeability as a factor of etiopathogenesis of functional gastrointestinal diseases. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(5):87–95. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-5-87-95.

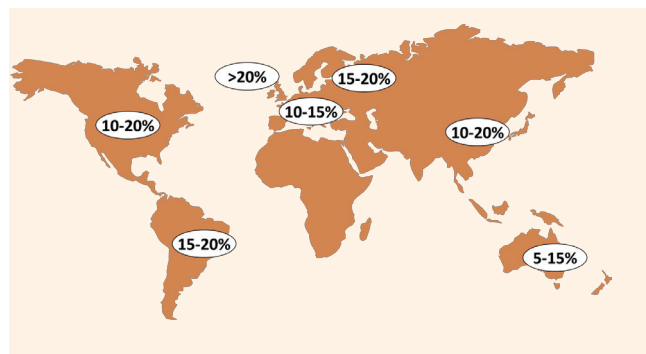
**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

Исторический этап изучения функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) насчитывает не одно десятилетие. За пройденный период клинические представления об этой группе заболеваний значительно эволюционировали [1, 2]. Преемственность пройденных этапов отчасти отражается в Римских критериях, которые постоянно пересматриваются и дополняются в свете накапливаемых данных [3]. На сегодняшний день приходится констатировать, что интерес к проблеме функциональных заболеваний ЖКТ в мировом медицинском научном сообществе неуклонно растет. Эта тенденция определена высокой распространенностью этой группы заболеваний в популяции и неполным раскрытием этиопатогенетических механизмов, лежащих в основе их генеза, а также довольно низкой эффективностью существующих методов лечения [1, 3, 4].

В настоящий момент в структуре функциональных заболеваний ЖКТ наиболее распространенными нозологическими единицами у взрослых являются функциональная диспепсия (ФД) и синдром раздраженного кишечника (СРК) [5–7]. Согласно обобщенным данным двух наиболее релевантных систематических обзоров, распространенность этих заболеваний как в развитых, так и в развивающихся странах колеблется в среднем от 10 до 20% (рис. 1) [8, 9]. При этом в некоторых популяциях, например в Великобритании, этот показатель превышает отметку в 20%. Однако эти эпидемиологические данные включают только тех пациентов, которые обратились за медицинской помощью, в то время как истинное бремя функциональных заболеваний ЖКТ для популяции значительно больше [10].

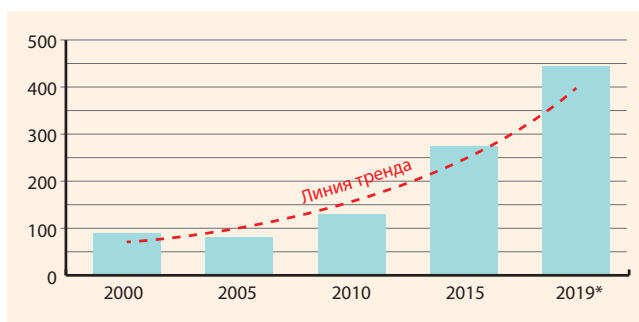
- **Рисунок 1.** Распространенность ФД и СРК в мировой популяции (обобщенные данные двух систематических обзоров [8, 9])
- **Figure 1.** Prevalence of FD and IBS in the global population (summarized data from two systematic reviews [8, 9])



Вместе с тем в клинической практике достаточно часто встречается перекрест («overlap») этих заболеваний [11, 12]. Так, согласно наиболее релевантному метаанализу, обобщившему результаты 19 исследований (n = 18 173), распространенность СРК у пациентов с ФД составила 37% (ДИ 30–45%) [13]. Исследования с длительным периодом наблюдения (10 и более лет) демонстрируют возможность не только трансформации одного функционального забо-

левания в другое, но и собственно формирование overlap-синдрома [14, 15]. Для практикующих специалистов актуальность overlap-синдрома обусловлена не только трудностями в постановке диагноза вследствие гетерогенности предъявляемых симптомов, но и существенным регрессом качества жизни пациента и, как следствие, снижением уровня доверия больного к лечащему врачу [16, 17]. С точки зрения этиопатогенеза overlap-синдрома предполагается общность патогенетических механизмов, задействованных в развитии функциональных заболеваний ЖКТ [11, 18, 19]. Общеизвестно, что висцеральная гиперчувствительность и нарушения моторики являются ключевыми патогенетическими факторами ФД и СРК, тогда как триггеры, индуцирующие эти механизмы, остаются достоверно неизвестными [6, 7, 11]. Тем не менее за последнее десятилетие накапливается все больше данных о роли нарушения проницаемости слизистой оболочки различных отделов кишечника в генезе рассматриваемых заболеваний [4, 19, 20]. Этот тренд отражается в фактически экспоненциальном росте количества научных работ, посвященных кишечной проницаемости (*англ.* intestinal permeability), в текстовой библиографической базе данных PubMed/MEDLINE (рис. 2).

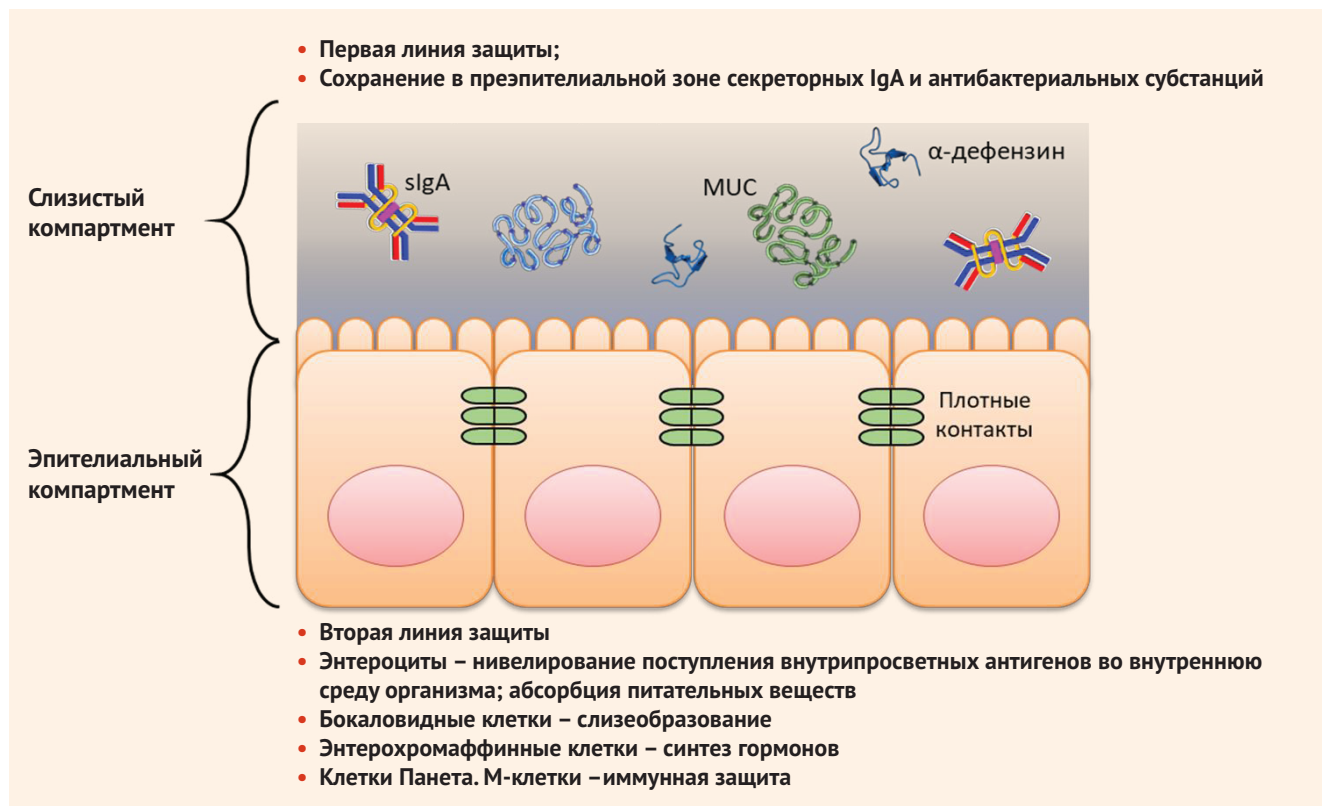
- **Рисунок 2.** Динамика количества научных работ по проблеме кишечной проницаемости в текстовой библиографической базе данных PubMed/MEDLINE (2000–2019 гг.)
- **Figure 2.** Dynamics of the number of research papers on the problem of intestinal permeability in the text bibliographic database PubMed/MEDLINE (2000–2019)



## КИШЕЧНЫЙ БАРЬЕР В НОРМЕ И ПРИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЖКТ

В физиологических условиях слизистая оболочка кишечника представляет собой динамический полупроницаемый барьер, который поддерживает активный и пассивный транспорт веществ и исключает попадание потенциально вредных факторов во внутреннюю среду организма [4]. Данный процесс регулируется нейрогуморальными и иммунными механизмами [20]. Кишечный барьер представлен слизистым компартментом, а также эпителиальным компартментом (рис. 3) [4]. Помимо этого, важную протективную роль выполняет подслизистый слой, обеспечивающий кровоснабжение слизистой оболочки и иммунную защиту за счет дислоцирующихся в нем иммунокомпетентных клеток [4, 19].

● **Рисунок 3.** Структурно-функциональные части кишечного барьера  
 ● **Figure 3.** Structural and functional parts of the intestinal barrier



Слизистый компартмент обеспечивает первую линию защиты от внутрипросветных антигенов и патогенных факторов, а также ответственен за сохранение в преэпителиальной зоне секреторных иммуноглобулинов А и антибактериальных субстанций (α-дефензины, лизоцим, отрицательно заряженные группы муцинов, кателицидины, интестинальный трефойловый фактор, рибонуклеазы) [4, 21]. Эпителиальный компартмент, представленный однослойным цилиндрическим эпителием, обеспечивает вторую линию защиты за счет тесного примыкания клеток друг к другу благодаря комплексам межклеточных контактов, апикальная и самая главная часть которых образована плотными контактами [22, 23]. Роль плотных контактов заключается в том, чтобы ограничивать и регулировать парацеллюлярный путь пассивного транспорта: они предотвращают протекание тканевой жидкости через эпителий, но при необходимости могут быть проницаемыми для ионов небольших гидрофильных молекул [4, 22].

Экспериментальные и клинические исследования, проведенные к настоящему времени, продемонстрировали, что имеется целый ряд факторов, негативно влияющих на структурно-функциональную стабильность плотных контактов кишечника [4, 24]. К данным факторам относят качественные и количественные изменения кишечного микробиома (вследствие антибиотикотерапии, диетических факторов и перенесенного острого инфекционного гастроэнтерита), прием нестероидных противовоспалительных препаратов, психоэмоциональный стресс, злоупотребление алкоголем, а также диету с высоким содержанием жиров

или глютен-содержащих продуктов [25–30]. Негативное влияние вышеперечисленных факторов заключается в альтерации как слизистого компартмента кишечного барьера (истончение слоя слизи), так и эпителиального. Так, вне зависимости от иницирующего фактора компрометация плотных контактов приводит к проницаемости слизистой оболочки кишечника и поступлению различных внутрипросветных факторов в собственную пластинку слизистой, способствуя активации резидентных иммунокомпетентных клеток [31, 32]. Последние, вырабатывая ряд цитокинов и других биологически активных веществ, приводят к сенситизации нервных окончаний, индуцируя тем самым возникновение феномена висцеральной гиперчувствительности и альтерацию моторной функции ЖКТ (рис. 4). В литературе феномен активации локального воспалительного ответа у пациентов с функциональными заболеваниями ЖКТ описан термином «low-grade inflammation» (низкоактивное воспаление) [4, 32, 33].

Структура плотных контактов клеток представлена трансмембранными белками (окклюдины, клаудины, JAM), чьи цитоплазматические домены с помощью внутриклеточных замыкающих белков (ZO-1, ZO-2, ZO-3) связаны с актиновыми филаментами цитоскелета клеток [20, 34]. Функциональная способность плотных контактов к пропуску макромолекул в первую очередь детерминирована клаудинами [35]. К настоящему времени в целом ряде исследований у пациентов с СРК и ФД была выявлена альтерация компонентов плотных контактов (табл.). Так, у пациентов с СРК при сравнении со здоровыми лицами характерными изменениями являются

снижение экспрессии белка ZO-1 и окклюдина в биоптатах слизистой различных отделов толстой кишки [36–40]. При этом сравнительный анализ профиля экспрессии белков плотных контактов между подтипами заболевания в одном из исследований выявил достоверное снижение экспрессии

клаудина-1 у пациентов с СРК, ассоциированным с диареей, которое не наблюдалось при других подтипах СРК [38]. В свою очередь, у пациентов с ФД отмечаются аналогичные изменения при оценке биоптатов слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки [30, 41].

● **Рисунок 4.** Поэтапная роль повышенной кишечной проницаемости в формировании ФД и СРК  
 ● **Figure 4.** A step-by-step role of increased intestinal permeability in developing FD and IBS



● **Таблица.** Альтерация компонентов плотных контактов при функциональных заболеваниях ЖКТ: сводные данные  
 ● **Table.** Alteration of the components of tight junctions in functional gastrointestinal diseases: Integrated data

Исследование, год	Альтерация белков ПК	Корреляционные данные
<b>СРК</b>		
Piche T. et al., 2009 [36]	Снижение экспрессии ZO-1 мРНК	-
Coëffier M. et al., 2010 [37]	Снижение экспрессии окклюдина	-
Bertiaux-Vandaële N. et al., 2011 [38]	Снижение экспрессии окклюдина и ZO-1 (все подтипы СРК) Снижение экспрессии клаудина-1 (СРК-Д)	Корреляция экспрессии окклюдина с выраженностью симптоматики
Martinez C. et al., 2012, 2013 [39, 40]	Снижение экспрессии окклюдина и ZO-1	Корреляция экспрессии с выраженностью симптоматики и активацией тучных клеток
<b>ФД</b>		
Vanheel H. et al., 2014 [41]	Снижение экспрессии окклюдина и ZO-1	Корреляция экспрессии с активацией тучных клеток и эозинофилов
Du L. et al., 2018 [30]	Снижение экспрессии клаудина-1	-

Важно отметить, что в некоторых исследованиях вышеперечисленные нарушения коррелировали не только с выраженностью симптоматики, но и фактом активации тучных клеток в собственной пластинке слизистой оболочки, которые являются эффекторным звеном иммунного ответа [38–41]. Активация тучных клеток приводит к их дегрануляции с высвобождением различных биологически активных веществ, включая сериновые протеазы (триптаза, химаза), гистамин и серотонин [42]. Данные факторы путем связи со специфическими рецепторами нервных терминалей ноцицептивных афферентных нейронов приводят к сенситизации с формированием феномена висцеральной гиперчувствительности [43, 44]. Действительно, повышенное количество тучных клеток отмечается в биоптатах двенадцатиперстной кишки у пациентов с ФД и биоптатах толстой кишки у лиц, страдающих СРК [45, 46]. Так, в недавнем метаанализе Du L. и соавт. (2018), обобщившем результаты 19 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 [45]. Вместе с тем в другом метаанализе Basha-shati M. и соавт. (2018) было показано, что у пациентов с СРК по сравнению с группой контроля отмечается увеличение количества тучных клеток в ректосигмоидном отделе толстой кишки (СРС: 0,38, ДИ: 95% ДИ: 0,06–0,71;  $p = 0,02$ ) и нисходящей ободочной кишке (СРС: 1,69, 95% ДИ: 0,65–2,73;  $p = 0,001$ ). При этом эти изменения были характерны как для СРК-Д, так и СРК-З [46].

## ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ВОССТАНОВЛЕНИЮ НАРУШЕННОЙ ПРОНИЦАЕМОСТИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ КИШЕЧНИКА

В силу вышеизложенного в Римских критериях IV пересмотра восстановление барьерной функции слизистой оболочки кишки с подавлением активации иммунокомпетентных клеток рассматривается как одна из потенциальных терапевтических мишеней в лечении функциональных заболеваний ЖКТ [47]. На сегодняшний день активно изучаются методы, направленные на становление барьерной функции эпителия кишечника, однако ни один из них не является общепризнанным и рекомендованным в рамках лечения функциональных заболеваний ЖКТ [4, 19, 20]. Пациентам целесообразно рекомендовать коррекцию образа жизни и диеты за счет исключения факторов, способствующих нарушению структурно-функциональной стабильности плотных контактов кишечника (алкоголь, глютен-содержащие продукты, НПВП, контроль стресса) [48, 49]. В единичных экспериментальных и клинических исследованиях показано, что L-глутамин, витамин D, препараты цинка и мультштаммовые пробиотики способны восстанавливать кишечную проницаемость при компрометации плотных контактов эпителиального барьера [4, 20, 48, 50, 51]. Однако многие из вышеперечисленных исследований выполнены на моделях экспериментальных колитов и воспалительных

заболеваний кишечника, поэтому полученные результаты трудно экстраполировать на популяцию пациентов с функциональными заболеваниями ЖКТ. Вместе с тем недавнее исследование Zhou Q. и соавт. (2019) с применением L-глутамина у пациентов с СРК продемонстрировало, что снижение тяжести заболевания достоверно коррелировало с нормализацией кишечной проницаемости (по данным теста «лактоулоза – маннитол») в группе, принимавшей данную биологически активную добавку, но не в группе сравнения [51]. Таким образом, результаты этой работы демонстрируют аргументированность концепции необходимости восстановления барьерной функции эпителия кишечника как одного из факторов этиопатогенеза СРК.

В рамках восстановления нарушенной проницаемости слизистой оболочки кишечника достаточно обосновано применение цитопротективных препаратов, работающих как на уровне слизистого, так и эпителиального компартмента кишечного барьера. Данным требованиям отвечает цитопротектор ребамипид (Ребагит), который является индуктором синтеза эндогенных простагландинов PGE2 и PGI2 [4, 52]. Действительно, согласно ряду экспериментальных исследований, ребамипид увеличивает продукцию гликопротеинов и муцинов, поддерживая функциональную состоятельность слизистого компартмента, а также усиливает плотные контакты клеток путем поддержания экспрессии белков окклюдина и клаудина, потенцируя стабильность эпителиального компартмента кишечного барьера [52–54]. Помимо этого, ребамипид улучшает кровоснабжение слизистой оболочки ЖКТ за счет активации генов, кодирующих ангиогенные факторы роста [55]. Вместе с тем доказательная база клинической эффективности гастропротективных препаратов при функциональных заболеваниях ЖКТ продолжает формироваться. Согласно недавнему метаанализу Jaafar M.H. и соавт. (2018), обобщившему результаты 17 рандомизированных контролируемых исследований (2 170 пациентов), терапия ребамипидом была ассоциирована с разрешением симптомов диспепсии в сравнении с плацебо-/контрольными препаратами (ОШ 0,77; 95% ДИ 0,64–0,93;  $p < 0,001$ ) [56]. Субанализ данной работы при выборке исследований, в которых оценивалась выраженность симптомов диспепсии в баллах (при использовании специализированных опросников), продемонстрировал, что ребамипид способствует достоверному регрессу выраженности симптоматики как органической диспепсии (СРС: -0,23, 95% ДИ: -0,4 до -0,07;  $p = 0,005$ ), так и ФД (СРС: -0,62, 95% ДИ: от -1,16 до -0,08;  $p = 0,03$ ) [56]. 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 [52, 57]. Помимо этого, эффективность данного препарата в этих популяциях пациентов может быть детерминирована антагонистическим действием на адгезивные механизмы микроорганизма *Helicobacter pylori* [58]. Недавний метаанализ Andreev D.N. и соавт. (2019), обобщивший результаты 11 рандомизированных контролируемых исследований (1 227 пациентов), продемонстрировал, что



добавление ребамипида в схемы эрадикации этого микроорганизма достоверно повышает эффективность лечения (ОШ 1,753, 95% ДИ 1,312–2,343,  $p < 0,001$ ) [59]. Стоит отметить, что в последних рекомендациях азиатского региона (Таиланд) по диагностике и лечению пациентов с диспепсическими проявлениями, опубликованных в 2019 г., комитетом экспертов предлагается использовать ребамипид (наряду с прокинетики и трициклическими антидепрессантами) у пациентов, не ответивших на терапию ИПП (уровень достоверности: умеренный; степень рекомендации: предложение; уровень согласия: 95,2%) [60]. Таким образом, включение ребамипида в комплексную терапию функциональных заболеваний ЖКТ является перспективным терапевтическим направлением, требующим дальнейшей валидации эффективности в рамках специально спланированных рандомизированных контролируемых исследований.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, нарушение проницаемости слизистой оболочки кишечника в настоящий момент рассматривается как один из факторов этиопатогенеза функциональных заболеваний ЖКТ, таких как ФД и СРК. Эти данные актуализируют необходимость рассматривать в качестве терапевтической мишени восстановление барьерной функции слизистой оболочки кишки. Вместе с тем на сегодняшний день необходимы дальнейшие, специально спланированные рандомизированные контролируемые исследования по изучению эффективности препаратов, влияющих на кишечный барьер, в рамках лечения выше-названных заболеваний.



Поступила/Received: 20.01.2020  
Поступила после рецензирования/Revised: 10.02.2020  
Принята в печать/Accepted: 17.02.2020

### Список литературы

1. Андреев Д.Н., Заборовский А.В., Трухманов А.С., Маев И.В., Ивашкин В.Т. Эволюция представлений о функциональных заболеваниях желудочно-кишечного тракта в свете Римских критериев IV пересмотра (2016 г.). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017;27(1):4–11. Режим доступа: <https://www.gastro-j.ru/jour/article/view/117/92>.
2. Drossman D.A. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features and Rome IV. *Gastroenterology*. 2016. pii: S0016-5085(16)00223-7. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.032.
3. Drossman D.A., Hasler W.L. Rome IV-Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1257–1261. doi: 10.1053/j.gastro.2016.03.035.
4. Андреев Д.Н. Роль нарушения проницаемости слизистой оболочки кишечника в генезе функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта. *Consilium Medicum*. 2019;21(8):29–34. Режим доступа: <https://consilium.orscience.ru/upload/iblock/aa4/aa4fbaedab4bd8eb2829dfcd57cb5343.pdf>.
5. de Bortoli N., Tolone S., Frazzoni M., Martinucci I., Sgherri G., Albano E. et al. Gastroesophageal reflux disease, functional dyspepsia and irritable bowel syndrome: common overlapping gastrointestinal disorders. *Ann Gastroenterol*. 2018;31(6):639–648. doi: 10.20524/aog.2018.0314.
6. Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. *Функциональная диспепсия*. М.: Ремедиум; 2019. 60 с.
7. Маев И.В., Черемушкин С.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. *Синдром раздраженного кишечника с позиций современной фундаментальной и клинической медицины*. М.: Прима Принт; 2019. 96 с. Режим доступа: <http://zakofalk.ru/files/7f423324339580d26bddec969712f2c971581082159.pdf>.
8. Mahadeva S., Goh K.L. Epidemiology of functional dyspepsia: a global perspective. *World J Gastroenterol*. 2006;12(17):2661–2666. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16718749>.
9. Canavan C., West J., Card T. The epidemiology of irritable bowel syndrome. *Clin Epidemiol*. 2014;6:71–80. doi: 10.2147/CLEP.S40245.
10. Oshima T., Miwa H. Epidemiology of Functional Gastrointestinal Disorders in Japan and in the World. *J Neurogastroenterol Motil*. 2015;21(3):320–329. doi: 10.5056/jnm14165.
11. Дичева Д.Т., Андреев Д.Н., Ульянкина Е.В. Синдром перекреста ГЭРБ, функциональной диспепсии и СРК: патогенетические связи и подходы к терапии. *Эффективная фармакотерапия*. 2019;15(36):64–70. Режим доступа: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/11650>.
12. von Wulffen M., Talley N.J., Hammer J., McMaster J., Rich G., Shah A. et al. Overlap of Irritable Bowel Syndrome and Functional Dyspepsia in the Clinical Setting: Prevalence and Risk Factors. *Dig Dis Sci*. 2019;64(2):480–486. doi: 10.1007/s10620-018-5343-6.
13. Ford A.C., 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):401–419. doi: 10.1016/j.cgh.2009.07.020.
14. Ford A.C., Forman D., Bailey A.G., Axon A.T., Moayyedi P. Irritable bowel syndrome: a 10-yr natural history of symptoms and factors that influence consultation behavior. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(5):1229–1239. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01740.x.
15. Halder S.L., Locke G.R., Schleck C.D., Zinsmeister A.R., Melton L.J., Talley N.J. Natural history of functional gastrointestinal disorders: a 12-year longitudinal population-based study. *Gastroenterology*. 2007;133(3):799–807. doi: 10.1053/j.gastro.2007.06.010.
16. Lee H.J., Lee S.Y., Kim J.H., Sung I.K., Park H.S., Jin C.J. et al. Depressive mood and quality of life in functional gastrointestinal disorders: differences between functional dyspepsia, irritable bowel syndrome and overlap syndrome. *Gen Hosp Psychiatry*. 2010;32(5):499–502. doi: 10.1016/j.genhosppsych.2010.05.002.
17. Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Оптимизация лечения пациентов с синдромом раздраженного кишечника: фокус на повышение комплаентности. *Медицинский совет*. 2019;(3):118–124. doi: 10.21518/2079-701X-2019-3-118-124.
18. Choung R.S. Natural history and overlap of functional gastrointestinal disorders. *Korean J Gastroenterol*. 2012;60(6):345–348. doi: 10.4166/kjg.2012.60.6.345.
19. Keita Å.V., Söderholm J.D. Mucosal permeability and mast cells as targets for functional gastrointestinal disorders. *Curr Opin Pharmacol*. 2018;43:66–71. doi: 10.1016/j.coph.2018.08.011.
20. Farré R., Vicario M. Abnormal Barrier Function in Gastrointestinal Disorders. *Handb Exp Pharmacol*. 2017;239:193–217. doi: 10.1007/164\_2016\_107.
21. Bevins C.L., Salzman N.H. Paneth cells, antimicrobial peptides and maintenance of intestinal homeostasis. *Nat Rev Microbiol*. 2011;9(5):356–368. doi: 10.1038/nrmicro2546.
22. Zihni C., Mills C., Matter K., Balda M.S. Tight junctions: from simple barriers to multifunctional molecular gates. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2016;17(9):564–580. doi: 10.1038/nrm.2016.80.
23. 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.
24. Bischoff S.C., Barbara G., Buurman W., Ockhuizen T., Schulzke J.D., Serino M. et al. Intestinal permeability – a new target for disease prevention and therapy. *BMC Gastroenterol*. 2014;14:189. doi: 10.1186/s12876-014-0189-7.
25. Morris G., Berk M., Carvalho A.F., Caso J.R., Sanz Y., Maes M. The Role of Microbiota and Intestinal Permeability in the Pathophysiology of Autoimmune and Neuroimmune Processes with an Emphasis on Inflammatory Bowel Disease Type 1 Diabetes and Chronic Fatigue Syndrome. *Curr Pharm Des*. 2016;22(40):6058–6075. doi: 10.2174/1381612822666160914182822.
26. Kerckhoffs A.P., Akkermans L.M., de Smet M.B., Besselink M.G., Hietbrink F., Bartelink I.H. et al. Intestinal permeability in irritable bowel syndrome patients: effects of NSAIDs. *Dig Dis Sci*. 2010;55(3):716–723. doi: 10.1007/s10620-009-0765-9.
27. Vanuytsel T., van Wanrooy S., Vanheel H., Vanormelingen C., Verschuere S., Houben E. 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.
28. Hammer A.M., Morris N.L., Earley Z.M., Choudhry M.A. The First Line of Defense: The Effects of Alcohol on Post-Burn Intestinal Barrier, Immune Cells, and Microbiome. *Alcohol Res*. 2015;37(2):209–222. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26695746>.
29. Park M.Y., Kim M.Y., Seo Y.R., Kim J.S., Sung M.K. High-fat Diet Accelerates Intestinal Tumorigenesis Through Disrupting Intestinal Cell Membrane Integrity. *J Cancer Prev*. 2016;21(2):95–103. doi: 10.15430/JCP.2016.21.2.95.

30. Du L., Shen J., Kim J.J., He H., Chen B., Dai N. Impact of gluten consumption in patients with functional dyspepsia: A case-control study. *J Gastroenterol Hepatol.* 2018;33(1):128–133. doi: 10.1111/jgh.13813.
31. Camilleri M., Oduyebo 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):777–784. doi: 10.1152/ajpgi.00242.2016.
32. Ng Q.X., Soh A.Y.S., Loke W., Lim D.Y., Yeo W.S. The role of inflammation in irritable bowel syndrome (IBS). *J Inflamm Res.* 2018;11:345–349. doi: 10.2147/JIR.S174982.
33. Самсонов А.А., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Синдром раздраженного кишечника с позиций современной гастроэнтерологии. *Фарматека.* 2014;(18):7–14. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22474321>.
34. Niessen C.M. Tight junctions/adherens junctions: basic structure and function. *J Invest Dermatol.* 2007;127(11):2525–2532. doi: 10.1038/sj.jid.5700865.
35. Hartsock A., Nelson W.J. Adherens and tight junctions: structure, function and connections to the actin cytoskeleton. *Biochim Biophys Acta.* 2008;1778(3):660–669. doi: 10.1016/j.bbame.2007.07.012.
36. Piche T., Barbara G., Aubert P., Bruley des Varannes S., Dainese R., Nano J.L. 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. doi: 10.1136/gut.2007.140806.
37. Coëffier M., Gloro R., Boukhetala N., Aziz M., Lécire S., Vandaele N. et al. Increased proteasome-mediated degradation of occludin in irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(5):1181–1188. doi: 10.1038/ajg.2009.700.
38. Bertiaux-Vandaële N., Youmba S.B., Belmonte L., Lécire S., Antonietti M., Gourcerol G. 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):2165–2173. doi: 10.1038/ajg.2011.257.
39. Martínez C., Vicario M., Ramos L., Lobo B., Mosquera J.L., Alonso C. et al. The jejunum of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome shows molecular alterations in the tight junction signaling pathway that are associated with mucosal pathobiology and clinical manifestations. *Am J Gastroenterol.* 2012;107(5):736–746. doi: 10.1038/ajg.2011.472.
40. Martínez C., Lobo B., Pigrau M., Ramos L., González-Castro A.M., Alonso C. 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.
41. Vanheel H., Vicario M., Vanuytsel T., Van Oudenhove L., Martínez C., Keita Á.V. et al. Impaired duodenal mucosal integrity and low-grade inflammation in functional dyspepsia. *Gut.* 2014;63(2):262–271. doi: 10.1136/gutjnl-2012-303857.
42. Lee K.N., Lee O.Y. The Role of Mast Cells in Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterol Res Pract.* 2016;2016:2031480. doi: 10.1155/2016/2031480.
43. Buhner S., Li Q., Vignali S., De Giorgio R., Stanghellini V., Cremon C. et al. Activation of human enteric neurons by supernatants of colonic biopsy specimens from patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2009;137(4):1425–1434. doi: 10.1053/j.gastro.2009.07.005.
44. Barbara G., Wang B., Stanghellini V., De Giorgio R., Cremon C., Di Nardo G. et al. Mast cell-dependent excitation of visceral-nociceptive sensory neurons in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2007;132(1):26–37. doi: 10.1053/j.gastro.2006.11.039.
45. Du L., Chen B., Kim J.J., Chen X., Dai N. Micro-inflammation in functional dyspepsia: A systematic review and meta-analysis. *Neurogastroenterol Motil.* 2018;30(4):e13304. doi: 10.1111/nmo.13304.
46. Bashashati M., Moossavi S., Cremon C., Barbaro M.R., Moraveji S., Talmon G. et al. Colonic immune cells in irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Neurogastroenterol Motil.* 2018;30(1). doi: 10.1111/nmo.13192.
47. Camilleri M., Bueno L., Andresen V., De Ponti F., Choi M.G., Lembo A. Pharmacological, Pharmacokinetic, and Pharmacogenomic Aspects of Functional Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology.* 2016. pii: S0016-5085(16)00220-1. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.029.
48. 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):623–636. doi: 10.1089/acm.2018.0374.
49. 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;73(10):e13385. doi: 10.1111/ijcp.13385.
50. Sturniolo G.C., Fries W., Mazzon E., Di Leo V., Barollo M., D'Inca R. Effect of zinc supplementation on intestinal permeability in experimental colitis. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine.* 2002;139(5):311–315. doi: 10.1067/mlc.2002.123624.
51. Zhou Q., Verne M.L., Fields J.Z., Lefante J.J., Basra S., Salameh H., Verne G.N. Randomised placebo-controlled trial of dietary glutamine supplements for postinfectious irritable bowel syndrome. *Gut.* 2019;68(6):996–1002. doi: 10.1136/gutjnl-2017-315136.
52. 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.
53. Song D.U., Ryu M.H., Chay K.O., Jung Y.D., Yang S.Y. et al. Effect of rebamipide on the glycosaminoglycan content of the ulcerated rat stomach. *Fundam Clin Pharmacol.* 1998;12(5):546–552. doi: 10.1111/j.1472-8206.1998.tb00984.x.
54. Suzuki T., Yoshida N., Nakabe N., Isozaki Y., Kajikawa H., Takagi T. 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):469–477. doi: 10.1254/jphs.fp0071422.
55. Tarnawski A.S., Chai J., Pai R., Chiou S.K. 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):202–209. doi: 10.1023/b:ddas.0000017439.60943.5c.
56. Jaafar M.H., Safi S.Z., Tan M.P., Rampal S., Mahadeva S. 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.
57. Matsiyak-Budnik T., Heyman M., Mégraud F. Review article: rebamipide and the digestive epithelial barrier. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;18(Suppl 1):55–62. doi: 10.1046/j.1365-2036.18.s1.6.x.
58. Hayashi S., Sugiyama T., Amano K., Isoqai H., Isoqai E., Aihara M. et al. Effect of rebamipide, a novel antiulcer agent, on Helicobacter pylori adhesion to gastric epithelial cells. *Antimicrob Agents Chemother.* 1998;42(8):1895–1899. Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC105706/>.
59. Andreev D.N., Maev I.V., Dicheva D.T. Efficiency of the Inclusion of Rebamipide in the Eradication Therapy for Helicobacter pylori Infection: Meta-Analysis of Randomized Controlled Studies. *J Clin Med.* 2019;8(9). pii: E1498. doi: 10.3390/jcm8091498.
60. Pittayanon R., Leelakusolvong S., Vilaichone R.K., Rojborwonwitaya J., Treeprasertsuk S., Mairiang P. et al. Thailand Dyspepsia Guidelines: 2018. *J Neurogastroenterol Motil.* 2019;25(1):15–26. doi: 10.5056/jnm18081.

## References

1. Andreyev D.N., Zaborovsky A.V., Trukhmanov A.S., Mayev I.V., Ivashkin V.T. Evaluation of the functional gastrointestinal diseases concept from standpoints of Rome IV (2016) diagnostic criteria (review). *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2017;27(1):4–11. (In Russ.) Available at: <https://www.gastro-j.ru/jour/article/view/117/92>.
2. Drossman D.A. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features and Rome IV. *Gastroenterology.* 2016. pii: S0016-5085(16)00223-7. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.032.
3. Drossman D.A., Hasler W.L. Rome IV-Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction. *Gastroenterology.* 2016;150(6):1257–1261. doi: 10.1053/j.gastro.2016.03.035.
4. 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. (In Russ.) Available at: <https://consilium.orcscience.ru/upload/iblock/aa4/aa4fbaedab4bd8eb2829dfcd57cb5343.pdf>.
5. de Bortoli N., Tolone S., Frazzoni M., Martinucci I., Sgherri G., Albano E., Ceccarelli L., Stasi C., Bellini M., Savarino V., Savarino E.V., Marchi S. Gastroesophageal reflux disease, functional dyspepsia and irritable bowel syndrome: common overlapping gastrointestinal disorders. *Ann Gastroenterol.* 2018;31(6):639–648. doi: 10.20524/aog.2018.0314.
6. Maev I.V., Andreev D.N., Kucheryavyy Yu.A. *Functional dyspepsia.* M.: Remedium; 2019. 60 p. (In Russ.)
7. Maev I.V., Cheremushkin S.V., Kucheryavyy Yu.A., Andreev D.N. *Irritable bowel syndrome from the perspective of modern fundamental and clinical medicine.* M.: Prima Print Publisher; 2019. 96 p. (In Russ.) Available at: <http://zakofalk.ru/files/7f423324339580d26bdec969712f2c971581082159.pdf>.
8. Mahadeva S., Goh K.L. Epidemiology of functional dyspepsia: a global perspective. *World J Gastroenterol.* 2006;12(17):2661–2666. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16718749>.
9. Canavan C., West J., Card T. The epidemiology of irritable bowel syndrome. *Clin Epidemiol.* 2014;6:71–80. doi: 10.2147/CLEP.S40245.

10. Oshima T., Miwa H. Epidemiology of Functional Gastrointestinal Disorders in Japan and in the World. *J Neurogastroenterol Motil.* 2015;21(3):320–329. doi: 10.5056/jnm14165.
11. Dicheva D.T., Andreyev D.N., Ulyankina Ye.V. Intersection Syndrome of Gastroesophageal Reflux Disease, Functional Dyspepsia and Irritable Bowel Syndrome: Pathogenetic Links and Approaches to Therapy. *Ehffektivnaya farmakoterapiya = Effective pharmacotherapy.* 2019;15(36):64–70. (In Russ.) Available at: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/11650>.
12. von Wulffen M., Talley N.J., Hammer J., McMaster J., Rich G., Shah A. et al. Overlap of Irritable Bowel Syndrome and Functional Dyspepsia in the Clinical Setting: Prevalence and Risk Factors. *Dig Dis Sci.* 2019;64(2):480–486. doi: 10.1007/s10620-018-5343-6.
13. Ford A.C., 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):401–419. doi: 10.1016/j.cgh.2009.07.020.
14. Ford A.C., Forman D., Bailey A.G., Axon A.T., Moayyedi P. Irritable bowel syndrome: a 10-year natural history of symptoms and factors that influence consultation behavior. *Am J Gastroenterol.* 2008;103(5):1229–1239. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01740.x.
15. Halder S.L., Locke G.R., Schleck C.D., Zinsmeister A.R., Melton L.J., Talley N.J. Natural history of functional gastrointestinal disorders: a 12-year longitudinal population-based study. *Gastroenterology.* 2007;133(3):799–807. doi: 10.1053/j.gastro.2007.06.010.
16. Lee H.J., Lee S.Y., Kim J.H., Sung I.K., Park H.S., Jin C.J. et al. Depressive mood and quality of life in functional gastrointestinal disorders: differences between functional dyspepsia, irritable bowel syndrome and overlap syndrome. *Gen Hosp Psychiatry.* 2010;32(5):499–502. doi: 10.1016/j.genhosppsych.2010.05.002.
17. Andreev D.N., Dicheva D.T. Optimizing the treatment of patients with irritable bowel syndrome: focus on increased compliance. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2019;3(3):118–124. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-3-118-124.
18. Choung R.S. Natural history and overlap of functional gastrointestinal disorders. *Korean J Gastroenterol.* 2012;60(6):345–348. doi: 10.4166/kjg.2012.60.6.345.
19. Keita Å.V., Söderholm J.D. Mucosal permeability and mast cells as targets for functional gastrointestinal disorders. *Curr Opin Pharmacol.* 2018;43:66–71. doi: 10.1016/j.coph.2018.08.011.
20. Farré R., Vicario M. Abnormal Barrier Function in Gastrointestinal Disorders. *Handb Exp Pharmacol.* 2017;239:193–217. doi: 10.1007/164\_2016\_107.
21. Bevins C.L., Salzman N.H. Paneth cells, antimicrobial peptides and maintenance of intestinal homeostasis. *Nat Rev Microbiol.* 2011;9(5):356–368. doi: 10.1038/nrmicro2546.
22. Zihni C., Mills C., Matter K., Balda M.S. Tight junctions: from simple barriers to multifunctional molecular gates. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2016;17(9):564–580. doi: 10.1038/nrm.2016.80.
23. 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.
24. Bischoff S.C., Barbara G., Buurman W., Ockhuizen T., Schulzke J.D., Serino M. et al. Intestinal permeability – a new target for disease prevention and therapy. *BMC Gastroenterol.* 2014;14:189. doi: 10.1186/s12876-014-0189-7.
25. Morris G., Berk M., Carvalho A.F., Caso J.R., Sanz Y., Maes M. The Role of Microbiota and Intestinal Permeability in the Pathophysiology of Autoimmune and Neuroimmune Processes with an Emphasis on Inflammatory Bowel Disease Type 1 Diabetes and Chronic Fatigue Syndrome. *Curr Pharm Des.* 2016;22(40):6058–6075. doi: 10.2174/1381612822666160914182822.
26. Kerckhoffs A.P., Akkermans L.M., de Smet M.B., Besselink M.G., Hietbrink F., Bartelink I.H. et al. Intestinal permeability in irritable bowel syndrome patients: effects of NSAIDs. *Dig Dis Sci.* 2010;55(3):716–723. doi: 10.1007/s10620-009-0765-9.
27. Vanuytsel T., van Wanrooy S., Vanheel H., Vanormelingen C., Verschueren S., Houben E. 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.
28. Hammer A.M., Morris N.L., Earley Z.M., Choudhry M.A. The First Line of Defense: The Effects of Alcohol on Post-Burn Intestinal Barrier, Immune Cells, and Microbiome. *Alcohol Res.* 2015;37(2):209–222. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26695746>.
29. Park M.Y., Kim M.Y., Seo Y.R., Kim J.S., Sung M.K. High-fat Diet Accelerates Intestinal Tumorigenesis Through Disrupting Intestinal Cell Membrane Integrity. *J Cancer Prev.* 2016;21(2):95–103. doi: 10.15430/JCP.2016.21.2.95.
30. Du L., Shen J., Kim J.J., He H., Chen B., Dai N. Impact of gluten consumption in patients with functional dyspepsia: A case-control study. *J Gastroenterol Hepatol.* 2018;33(1):128–133. doi: 10.1111/jgh.13813.
31. Camilleri M., Oduyabo 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. doi: 10.1152/ajpgi.00242.2016.
32. Ng Q.X., Soh A.Y.S., Loke W., Lim D.Y., Yeo W.S. The role of inflammation in irritable bowel syndrome (IBS). *J Inflamm Res.* 2018;11:345–349. doi: 10.2147/JIR.S174982.
33. Samsonov A.A., Andreev D.N., Dicheva D.T. Irritable bowel syndrome from the perspective of modern gastroenterology. *Farmateka = Pharmateca.* 2014;18(7):7–14. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22474321>.
34. Niessen C.M. Tight junctions/adherens junctions: basic structure and function. *J Invest Dermatol.* 2007;127(11):2525–2532. doi: 10.1038/sj.jid.5700865.
35. Hartsock A., Nelson W.J. Adherens and tight junctions: structure, function and connections to the actin cytoskeleton. *Biochim Biophys Acta.* 2008;1778(3):660–669. doi: 10.1016/j.bbamem.2007.07.012.
36. Piche T., Barbara G., Aubert P., Bruley des Varannes S., Dainese R., Nano J.L. 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. doi: 10.1136/gut.2007.140806.
37. Coëffier M., Gloro R., Boukhetala N., Aziz M., Lecleire S., Vandaele N. et al. Increased proteasome-mediated degradation of occludin in irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(5):1181–1188. doi: 10.1038/ajg.2009.700.
38. Bertiaux-Vandaële N., Youmba S.B., Belmonte L., Lecleire S., Antonietti M., Gourcerol G. 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):2165–2173. doi: 10.1038/ajg.2011.257.
39. Martínez C., Vicario M., Ramos L., Lobo B., Mosquera J.L., Alonso C. et al. The jejunum of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome shows molecular alterations in the tight junction signaling pathway that are associated with mucosal pathobiology and clinical manifestations. *Am J Gastroenterol.* 2012;107(5):736–746. doi: 10.1038/ajg.2011.472.
40. Martínez C., Lobo B., Pigrau M., Ramos L., González-Castro A.M., Alonso C. 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.
41. Vanheel H., Vicario M., Vanuytsel T., Van Oudenhove L., Martínez C., Keita Å.V. et al. Impaired duodenal mucosal integrity and low-grade inflammation in functional dyspepsia. *Gut.* 2014;63(2):262–271. doi: 10.1136/gutjnl-2012-303857.
42. Lee K.N., Lee O.Y. The Role of Mast Cells in Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterol Res Pract.* 2016;2016:2031480. doi: 10.1155/2016/2031480.
43. Buhner S., Li Q., Vignali S., De Giorgio R., Stanghellini V., Cremon C. et al. Activation of human enteric neurons by supernatants of colonic biopsy specimens from patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2009;137(4):1425–1434. doi: 10.1053/j.gastro.2009.07.005.
44. Barbara G., Wang B., Stanghellini V., de Giorgio R., Cremon C., Di Nardo G. et al. Mast cell-dependent excitation of visceral-nociceptive sensory neurons in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2007;132(1):26–37. doi: 10.1053/j.gastro.2006.11.039.
45. Du L., Chen B., Kim J.J., Chen X., Dai N. Micro-inflammation in functional dyspepsia: A systematic review and meta-analysis. *Neurogastroenterol Motil.* 2018;30(4):e13304. doi: 10.1111/nmo.13304.
46. Bashashati M., Moossavi S., Cremon C., Barbaro M.R., Moraveji S., Talmon G. et al. Colonic immune cells in irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Neurogastroenterol Motil.* 2018;30(1). doi: 10.1111/nmo.13192.
47. Camilleri M., Bueno L., Andresen V., De Ponti F., Choi M.G., Lembo A. Pharmacological, Pharmacokinetic, and Pharmacogenomic Aspects of Functional Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology.* 2016. pii: S0016-5085(16)00220-1. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.029.
48. 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):623–636. doi: 10.1089/acm.2018.0374.
49. 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;73(10):e13385. doi: 10.1111/ijcp.13385.
50. Sturniolo G.C., Fries W., Mazzon E., Di Leo V., Barollo M., D'Inca R. Effect of zinc supplementation on intestinal permeability in experimental colitis. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine.* 2002;139(5):311–315. doi: 10.1067/mlc.2002.123624.
51. Zhou Q., Verne M.L., Fields J.Z., Lefante J.J., Basra S., Salameh H., Verne G.N. Randomised placebo-controlled trial of dietary glutamine supplements for postinfectious irritable bowel syndrome. *Gut.* 2019;68(6):996–1002. doi: 10.1136/gutjnl-2017-315136.



52. 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.
53. Song D.U., Ryu M.H., Chay K.O., Jung Y.D., Yang S.Y. et al. Effect of rebamipide on the glycosaminoglycan content of the ulcerated rat stomach. *Fundam Clin Pharmacol*. 1998;12(5):546–552. doi: 10.1111/j.1472-8206.1998.tb00984.x.
54. Suzuki T., Yoshida N., Nakabe N., Isozaki Y., Kajikawa H., Takagi T. 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):469–477. doi: 10.1254/jphs.fp0071422.
55. Tarnawski A.S., Chai J., Pai R., Chiou S.K. 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):202–209. doi: 10.1023/b:ddas.0000017439.60943.5c.
56. Jaafar M.H., Safi S.Z., Tan M.P., Rampal S., Mahadeva S. 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.
57. Matysiak-Budnik T., Heyman M., Mégraud F. Review article: rebamipide and the digestive epithelial barrier. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;18(Suppl 1):55–62. doi: 10.1046/j.1365-2036.18.s1.6.x.
58. Hayashi S., Sugiyama T., Amano K., Isogai H., Isogai E., Aihara M. et al. Effect of rebamipide, a novel antiulcer agent, on Helicobacter pylori adhesion to gastric epithelial cells. *Antimicrob Agents Chemother*. 1998;42(8):1895–1899. Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC105706/>.
59. Andreev D.N., Maev I.V., Dicheva D.T. Efficiency of the Inclusion of Rebamipide in the Eradication Therapy for Helicobacter pylori Infection: Meta-Analysis of Randomized Controlled Studies. *J Clin Med*. 2019;8(9): pii: E1498. doi: 10.3390/jcm8091498.
60. Pittayanon R., Leelakusolvong S., Vilaichone R.K., Rojborwongwitaya J., Treeprasertsuk S., Mairiang P. et al. Thailand Dyspepsia Guidelines: 2018. *J Neurogastroenterol Motil*. 2019;25(1):15–26. doi: 10.5056/jnm18081.

### Информация об авторах:

**Андреев Дмитрий Николаевич**, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии; научный сотрудник лаборатории функциональных методов исследования в гастроэнтерологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; e-mail: dna-mit8@mail.ru

**Дичева Диана Тодоровна**, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; e-mail: di.di4eva@yandex.ru

### Information about the authors:

**Dmitry N. Andreev**, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Chair for Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, Bench Scientist, Laboratory of Functional Methods of Research in Gastroenterology, Federal State Budgetary Educational Institution of the Higher Education “Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Yevdokimov” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 20, b. 1, Delegateskaya St., Moscow, 127473, Russia; e-mail: dna-mit8@mail.ru dna-mit8@mail.ru

**Diana T. Dicheva**, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Chair for Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, Federal State Budgetary Educational Institution of the Higher Education “Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Yevdokimov” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 20, b. 1, Delegateskaya St., Moscow, 127473, Russia; e-mail: di.di4eva@yandex.ru