



Синдром повышенной эпителиальной проницаемости: возможности современной фармакотерапии*

Туркина С. В., Стаценко М. Е., Тыщенко И. А.

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, площадь Павших Борцов, д. 1, Волгоград, 400131, Россия

Для цитирования: Туркина С. В., Стаценко М. Е., Тыщенко И. А. Синдром повышенной эпителиальной проницаемости: возможности современной фармакотерапии. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022;204(8): 123–132. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-204-8-123-132

✉ Для переписки:

Туркина

Светлана

Владимировна

turkina.vlg@gmail.com

Туркина Светлана Владимировна, д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней

Стаценко Михаил Евгеньевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней

Тыщенко Ирина Андреевна, к.м.н., доцент, доцент кафедры внутренних болезней

Резюме

* Иллюстрации

к статье –

на цветной

вклейке в журнал

(стр. V–VII).

Синдром повышенной эпителиальной проницаемости (СПЭП) рассматривается как один из универсальных механизмов, обуславливающий последующее развитие хронического системного воспаления разной степени выраженности. Проведенные в последние 10 лет исследования показали важную роль СПЭП в патогенезе многих заболеваний внутренних органов, и, прежде всего, желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). В статье обсуждаются возможные пути коррекции нарушения эпителиальной проницаемости с точки зрения цитопротекторных эффектов препаратов, наиболее часто назначаемых пациентам гастроэнтерологического профиля.

EDN: QSYUKU

Ключевые слова: синдром повышенной эпителиальной проницаемости, цитопротекция, ингибиторы протонной помпы, препараты висмута, пробиотики, ребамипид.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.



<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-204-8-123-132>

Syndrome of increased epithelial permeability: opportunities of current pharmacotherapy*

S.V. Turkina, M.E. Statsenko, I.A. Tyshchenko

Volgograd State Medical University, 1, Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd, Russian Federation, 400131

For citation: Turkina S.V., Statsenko M.E., Tyshchenko I.A. Syndrome of increased epithelial permeability: opportunities of current pharmacotherapy. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;204(8): 123–132. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-204-8-123-132

✉ **Corresponding author:**

Svetlana V. Turkina
turkina.vlg@gmail.com

Svetlana V. Turkina, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Internal Medicine; ORCID: 0000-0002-8844-2465

Mikhail E. Statsenko, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Internal Medicine;

ORCID: 0000-0002-3306-0312

Irina A. Tyshchenko, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Internal Medicine; ORCID: 0000-0002-3046-7264

Summary

Syndrome of increased epithelial permeability (SPEP) is considered as one of the universal mechanisms that determine the subsequent development of chronic systemic inflammation of varying severity. Studies carried out in the last 10 years have shown the important role of SPEP in the pathogenesis of many diseases of internal organs, and, first of all, of the gastrointestinal diseases. The article discusses possible ways of correcting impaired epithelial permeability from the point of view of the cytoprotective effects of drugs most often prescribed to patients with gastrointestinal diseases.

* Illustrations to the article are on the colored inset of the Journal (p. V–VII).

Keywords: syndrome of increased epithelial permeability, cytoprotection, proton pump inhibitors, bismuth preparations, probiotics, rebamipide

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Синдром повышенной эпителиальной проницаемости (СПЭП) рассматривается на сегодняшний день как один из универсальных механизмов, обуславливающий последующее развитие хронического системного воспаления разной степени выраженности [1]. Проведенные в последнее десятилетие исследования показали важную роль СПЭП в патогенезе как заболеваний желудочно-кишечного тракта [2–6], так и заболеваний других органов и систем [7–13]. Наибольшее количество работ посвящено установлению влияния СПЭП на возникновение и прогрессирование заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). В свете вышесказанного вопрос о возможности медикаментозной коррекции СПЭП становится чрезвычайно важным.

Слизисто-эпителиальный барьер представляет собой функциональную единицу, отделяющий просвет ЖКТ от внутренней среды организма. Барьерная функция осуществляется всеми, входящими в его состав компонентами (слои слизи, эпителиальные клетки, кровеносные сосуды, микробиота, клетки иммунной системы). Цитопротекторный эффект препаратов может осуществляться на всех трех основных уровнях защиты ЖКТ (табл. 1). В желудке презепителиальный уровень включает слизисто-буферный фосфолипидный барьер и иммуноглобулины A1 и A2. Слизистый слой

покрывает практически весь эпителий желудка. Наружная часть слизистого слоя легко удаляется при пищеварении, а внутренний слой достаточной стабилен и содержит ряд защитных элементов, в том числе крупномолекулярные мультивмерные гликопротеины – муцины, поверхностно-активные фосфолипиды, простагландины. В желудке вырабатываются три типа муцинов (MUC), два из которых (MUC5AC и MUC6) являются секреторными муцинами и продуцируются соответственно поверхностным эпителием и клетками желез [14]. Данные метаанализа Y. Niv (2015) продемонстрировали, что *H. pylori* влияет на экспрессию этих муцинов (снижает экспрессию MUC5AC на 52% и увеличивает экспрессию MUC6 на 24%). При этом снижение выработки MUC5AC может способствовать колонизации бактерией слизистой оболочки [15]. Бикарбонатный буфер предназначен для нейтрализации кислоты и пепсина. Достаточная густота слизи способствует снижению потери бикарбоната в просвет и поддержанию нейтральной pH в области апикальных поверхностей клеток. Фосфолипиды замедляют диффузию ионов водорода и увеличивают вязкость слизи [16]. В кишечнике в верхнем слое слизи также присутствуют низкомолекулярные кишечные метаболиты, продуцируемые нормальной кишечной микрофлорой и обеспечивающие колонизационную резистентность

Таблица 1.
Уровни защиты
слизистой оболоч-
ки желудка [17]

Защитные факторы слизистой оболочки желудка	
Презепителиальные	Компоненты желудочного сока, в том числе соляная кислота и секреторные иммуноглобулины
	Непрерывный слой слизи, содержащий муцины и фосфолипиды
	Бикарбонаты слизистого слоя, механизм “щелочного прилива”
Эпителиальные	ПГ стимулируют синтез слизи и бикарбонатов
	Непрерывный слой эпителиальных клеток, секретирующих компоненты слизи, ПГ, тре- фойловые пептиды, стрессиндуцируемые белки, белки врожденной иммунной защиты
	Постоянное быстрое обновление эпителиальных клеток, клетки-предшественники и стволовые клетки желудка, факторы роста (ЭФР, трансформирующий фактор роста а, инсулиноподобный фактор роста I), блокаторы апоптоза (сурвивин)
Субэпителиальные	ПГ стимулируют обновление и заживление эпителия слизистой оболочки
	Микроциркуляторное русло слизистой оболочки: обеспечивают доставку кислорода и нутриентов, выведение продуктов метаболизма, работу “щелочного прилива”
	Клетки эндотелия, образующие эндотелиальный барьер и продуцирующие вазодила- трирующие субстанции (NO, PGI2)
	Стимуляторы ангиогенеза – факторы роста эндотелия сосудов, факторы роста фибробластов

слизистой оболочки кишечника. Эпителиальный уровень защиты представлен плотными межклеточными контактами и наличием апикальной клеточной мембраны, блокирующей пассаж в клетку макромолекул. Кроме того, эпителиоциты являются источником основных компонентов слизи (муцинов, фосфолипидов и бикарбонатов), вырабатывают простагландины, трефойловые пептиды, белки теплового шока, кателицидин и b-дефензины, что играет важную роль в защите слизистой оболочки (СО) [17]. Постэпителиальный уровень защиты – сеть капилляров и нормальный кровоток, гуморальные иммунные реакции, простагландины (ПГ), цитокины. Важную роль в поддержании целостности СО на постэпителиальном уровне играют ангиогенные факторы роста, такие как фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), основной фактор роста фибробластов (bFGF) и ангиопротейны, сосудорасширяющие средства, такие как оксид азота (NO), сероводород (H₂S) и простаглицлин (PGI₂) [16]

Большую роль в целостности СО желудка и двенадцатиперстной кишки играет баланс между факторами агрессии и факторами защиты (веса Шей). Возможность лекарственных препаратов предупреждать повреждение слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, вызванное различными патогенными факторами – соляной кислотой, желчными кислотами, нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), алкоголем, щелочами и другими повреждающими факторами определяется термином «цитопротекция» [17]. Таким образом, основные направления цитопротективного действия – это влияние на снижение факторов агрессии, влияние на выработку муцинов, активация защитных факторов, нормализация кровотока и процессов регенерации клеток СО. Интерес представляет как возможный цитопротекторный эффект известных препаратов, входящих в базисную терапию, так и новых препаратов.

Цитопротекторный эффект ингибиторов протонной помпы (ИПП). Возможности защиты слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ при назначении ИПП, прежде всего, обусловлены снижением уровня кислотности желудочного сока. При этом, для омепразола и лансопризола в работах

1995–1996 гг. было отмечено наличие такого неблагоприятного фактора воздействия на слизистую оболочку желудка, как угнетение продукции муцинов [18, 19]. Однако, в данной группе присутствует препарат, обладающим дополнительным защитным эффектом за счет повышения выработки муцина и связанного с этим усиления вязкости слизи. Этот препарат – рабепразол. В двойном слепом плацебо-контролируемом перекрестном исследовании Т. Yaworski et al [20] показана возможность восстановления секреции муцина и слизи у 21 бессимптомного добровольца (*H. pylori* (–)), уровень которых в желудочном соке редуцировался при использовании напроксена. Секреция желудочной слизи при введении напроксена с плацебо значительно снизилась как в базальных (на 44%; $P < 0,001$), так и в стимулированных пентагастрином (на 35%; $P < 0,001$) условиях. Одновременное введение рабепразола значительно восстановило индуцированное напроксеном нарушение выработки слизи в исходных условиях (на 47%; $P < 0,01$) и на 22% при стимуляции пентагастрином. Секреция муцина желудка во время введения напроксена / плацебо также значительно снизилась как в базальных (на 39%; $P < 0,01$), так и в стимулированных (на 49%; $P = 0,003$) условиях. Рабепразол также значительно восстанавливал индуцированное напроксеном снижение выработки муцина желудка в условиях стимуляции пентагастрином (на 67%; $P = 0,003$) и на 40% в базовых условиях ($P = 0,05$). Основные заболевания, где мы можем реализовать цитопротекторный эффект ИПП – язвенная болезнь, гастроэзофагиальная рефлюксная болезнь, НПВП-ассоциированная гастропатия и другие кислотозависимые заболевания.

Цитопротекторный эффект препаратов висмута. Цитопротекторный эффект коллоидного висмута связан с образованием резистентной к кислоте пленки, путем образования хелатных соединений. Кроме этого, одним из возможных механизмов цитопротекции является стимуляция выработки эпидермального фактора роста и синтеза простагландинов (PG). При повышении секреции PG, возрастает и PG-зависимая продукция бикарбоната, что увеличивает буферную емкость слизи, повышая ее защитные свойства [1]. Основные направления цитопротекторного

Рисунок 1.
Основные направления цитопротекторного действия препаратов висмута [21].



действия препаратов висмута представлены на рис. 1.

Кроме того, защитное гастропротективное действие препаратов висмута связано со снижением активности пепсина, связыванием солей желчных кислот, образованием альбумината на поверхности дефекта слизистой ЖКТ [21]. Препараты висмута обладают доказанным антимикробным потенциалом, что позволяет использовать их не только как препараты цитопротекторного действия, но и при проведении эрадикационной терапии. Показано, что висмут трикалия дицитрат затрудняет проникновение протонов внутрь бактерии, сохраняя рН цитоплазмы в пределах, благоприятных для максимальной метаболической активности микроорганизма, что делает ее уязвимой для антибиотиков [22]. Кроме того, уже через 30–90 мин после приема препарата висмута бактерии отделялись от эпителиоцитов желудка (блокирование адгезии) и демонстрировали признаки структурной деградации из-за появления депозитов висмута на поверхности и внутри микроорганизмов [23]. Важно, что висмут трикалия дицитрат уменьшает выраженность поствоспалительных изменений слизистой оболочки желудка, которые могут сохраняться после эрадикации до 6 месяцев. Отмечено, что «при хроническом гастрите, в том числе атрофическом, после эрадикационной терапии *H. pylori* целесообразно продолжение терапии висмута трикалия дицитратом до 4–8 недель для обеспечения защиты слизистой оболочки желудка» [24].

Слизистая оболочка кишечника играет важную роль в пищеварении и поддержании гомеостаза. Помимо питательных веществ, абсорбируемых через слизистую оболочку, через эпителиальную выстилку могут проникать различные микроорганизмы и высокомолекулярные вещества, включая пищевые антигены, токсины и бактериальные метаболиты. Для предотвращения проникновения внешних антигенов через стенку желудочно-кишечного тракта, необходимо постоянное

поддержание нормального функционирования слизи – эпителиального барьера кишечника, который в основном состоит из слоя слизи, эпителиального слоя и подлежащей собственной пластинки. Транспорт молекул регулируется специфическим апикальным соединительным комплексом, который состоит из плотных контактов (ТТ), адгезионных контактов и десмосом. Белки плотных контактов соединяют эпителиальные клетки кишечника и регулируют параклеточную проницаемость. Кроме того, такие компоненты, как иммунные клетки, кишечная микробиота и антимикробные пептиды, играют решающую роль в поддержке соответствующей функции кишечного барьера [25]. Нарушение нормального функционирования звеньев этой системы может приводить к повышению проницаемости эпителиальной выстилки, и, как следствие, проникновению внешних агентов через межклеточные барьеры, что оказывает патологическое воздействие на работу кишечника и организма в целом. Физические, биохимические и иммунологические особенности барьерной системы тонкого кишечника позволяют предотвратить проникновение большинства патогенов из полости кишечника в ткани и органы (рис. 2 на цветной вклейке в журнал).

Факторы, влияющие на барьерную функцию кишечника, включают патогенные бактерии, такие как энтеропатогенные *E. coli*, диета с высоким содержанием жиров, липополисахариды (ЛПС), лекарственные препараты, такие как НПВП и ИПП, а также различные пищевые аллергены и глютенный компонент глинадин.

В литературе появляется все больше данных о ключевой роли микрофлоры кишечника в поддержании нормального функционирования кишечного эпителиального барьера, обсуждается возможность использования пробиотиков в предотвращении СПЭП [1].

Экспериментальные исследования, проведенные на стерильных животных, свидетельствуют

о важнейшей роли кишечной микрофлоры в развитии и поддержании барьерной функции кишечника. Отсутствие бактериальной флоры у стерилизованных мышей приводит к снижению толщины слизистого слоя кишечника [27–30]. Качественный и количественный состав кишечной микрофлоры вносит значительный вклад в поддержание целостности слизисто-эпителиального барьера кишечника за счет регуляции продукции слизи бокаловидными клетками [31]. Снижение толщины слизистого слоя сопровождается проникновением микроорганизмов в субэпителиальное пространство, развитием воспалительной реакции и ассоциированных заболеваний кишечника [32]. Основными функциями микробиома являются:

1. поддержание колонизационной резистентности;
2. метаболизм пищевых субстратов и утилизация конечных продуктов метаболизма человека нормальной микробиота способствует пищеварению, участвует в синтезе метаболитов (короткоцепочные жирные кислоты, витамины K, B12, B8).
3. продукция метаболитов, необходимых для макроорганизма;
4. регуляция местного и адаптивного иммунного ответа (в том числе снижения проницаемости кишечной стенки за счет синтеза бутирата, усиливающего транскрипцию белка клаудина и модуляция синтеза и дифференцировки Т-клеток, секреция интерлейкина 8) [33].

В последние годы появилось большое количество работ, изучающих связь микробиоты кишечника с формированием различных заболеваний. Так, определена роль микробиоты в развитии заболеваний печени в аспекте участия ее в оси «печень-кишечник». Повышенная кишечная проницаемость и дисбактериоз являются общими признаками, связывающими печень с рядом пищевых / желудочно-кишечных (ЖКТ) заболеваний, изображенных на рисунке. Взаимодействие толл-подобного рецептора (TLR) и бактериального липополисахарида (LPS) является одним из механизмов, участвующих в высвобождении провоспалительных медиаторов (цитокинов), что приводит к воспалению печени и фиброзу, зависящему от активации звездчатых клеток. Таким образом, новые терапевтические подходы, нацеленные на ось кишечник-печень, представляют собой многообещающие методы лечения для предотвращения или остановки прогрессирования заболевания печени (рис. 3 на цв. вклейке).

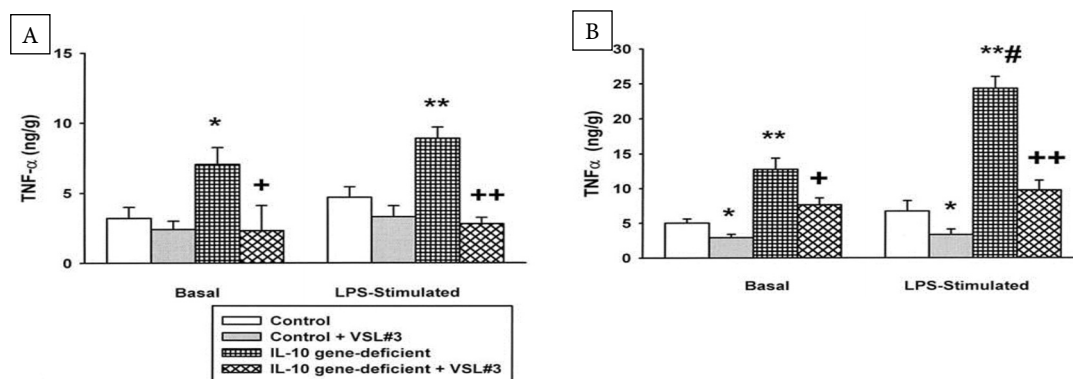
Доказано, что прием этанола и диета с высоким содержанием жиров оказывают прямое влияние на состав микробиоты кишечника при алкогольной (АБП) и неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) соответственно. При циррозе печени нарушения микробиоты кишечника в основном связаны с нарушением процессов энтерогепатической циркуляции желчных кислот. В результате изменений состава микробиоты за счет увеличения количества 7-а-дегидроксилирующих бактерий повышается концентрация вторичных желчных кислот в просвете кишечника. Это приводит к снижению передачи сигналов фарнезoidных

рецепторов (FXR) в кишечнике, что нарушает синтез слизистой оболочки антимикробных пептидов и, как следствие, целостность кишечного-сосудистого барьера. В конечном итоге, результатом является формирование воспалительных изменений в кишечнике с регуляторным паттерном Th1 активации иммунных клеток. Изменения в составе микробиоты и избыточный бактериальный рост еще больше способствует нарушению эпителиальной проницаемости кишечника и возникновению воспалительных изменений в печени [35].

Цитопротекторный эффект пробиотиков. Понимание патогенетической роли микробиоты в формировании нарушений кишечной проницаемости обосновывает применение пробиотиков для снижения выраженности СПЭП. Показано, что комменсальные бактерии и пробиотики способствуют целостности кишечного барьера как *in vitro*, так и *in vivo*. Пробиотики показали способность сохранять барьерную функцию кишечного эпителия на моделях колита у мышей и снижать проницаемость кишечника у людей с болезнью Крона [36]. В этом исследовании применяли пробиотическое соединение, VSL # 3 (VSL Pharmaceuticals, Гейтерсбург, Мэриленд). Оно содержит 9×10^{10} колониеобразующих единиц (КОЕ)/г жизнеспособных лиофилизированных бифидобактерий (*Bifidobacterium longum*, *B. infantis* и *B. breve*) и 8×10^{10} лактобактерий (*L. acidophilus*, *L. casei*, *L. Delbrueckii subsp.*, *L. Bulgaricus* и *L. planetarium*), 20×10^{10} *Streptococcus salivarius subsp. Thermophilus*. В частности, приведены экспериментальные данные по возможности коррекции секреции фактора некроза опухоли TNF- α (рис. 4). Показано, что мыши с дефицитом гена IL-10 ($n = 8$) секретируют значительно более высокие количества TNF- α по сравнению с контролем ($n = 8$) в подвздошной и толстой кишке, как базальной, так и опосредованной LPS (липополисахариды являются основным компонентом стенки грамотрицательных бактерий и играют важную роль в опосредовании воспалительных реакций кишечника при заболеваниях кишечника). После 4 недель лечения VSL # 3 базальная и стимулированная LPS секреция TNF- α снижалась в подвздошной и толстой кишке мышей с дефицитом гена IL-10. Контрольные мыши, получавшие VSL # 3 ($n = 8$), показали снижение базальной и стимулированной LPS секреции TNF- α в толстой кишке.

В работе M. Zareie, et. al (2006) показано, что пробиотики предотвращают бактериальную транслокацию и улучшают барьерную функцию кишечника у крыс после хронического психологического стресса (крысы из обеих групп подвергались либо стрессу избегания воды (WAS), либо фиктивному стрессу в течение 10 дней в течение одного часа в день) [37]. В исследовании проводилось изучение микропрепаратов слизистой оболочки подвздошной кишки крыс контрольной группы и группы с приемом пробиотиков (рис. 5 на вклейке). Все животные оставались здоровыми на протяжении всего исследования. Хронический WAS вызывал избыточную секрецию ионов (повышенный базовый ток короткого замыкания) и дисфункцию барьера (повышенную проводимость) как в подвздошной, так и в толстой кишке, что ассоциировалось

Рисунок 4. Интенсивность базальной и стимулированной липополисахаридами выработки ФНО-А у мышей с дефицитом ИЛ-10 исходно и на фоне добавления VSL #3 в клетках подвздошной (А) и толстой (В) кишки [36].



Примечания:

* $P < 0,05$ по сравнению с контролем того же возраста. ** $P < 0,02$ по сравнению с контролем того же возраста. + $P < 0,05$ по сравнению с мышами с дефицитом гена IL-10. ++ $P < 0,01$ по сравнению с мышами с дефицитом гена IL-10. # $P < 0,01$ по сравнению с базальной секрецией.

с повышенной бактериальной адгезией и проникновением в поверхностные эпителиальные клетки. Примерно у 70% крыс, подвергнутых WAS, была бактериальная транслокация в брыжеечные лимфатические узлы, в то время как в контроле бактериальная транслокация отсутствовала. Сама по себе предварительная обработка пробиотиками не влияла на барьерную функцию кишечника. Однако избыточная секреция ионов в подвздошной кишке, вызванная WAS, была значимо уменьшена при их использовании. Предварительная дача пробиотиков животным также полностью исключала бактериальную адгезию, индуцированную WAS, и предотвращала транслокацию бактерий в брыжеечные лимфатические узлы.

Часть работ показала прямое влияние пробиотических штаммов на экспрессию и распределение белков периферических мембран zonula occludens (ZO) в цитозоле клеток [38] (рис. 6 на вклейке).

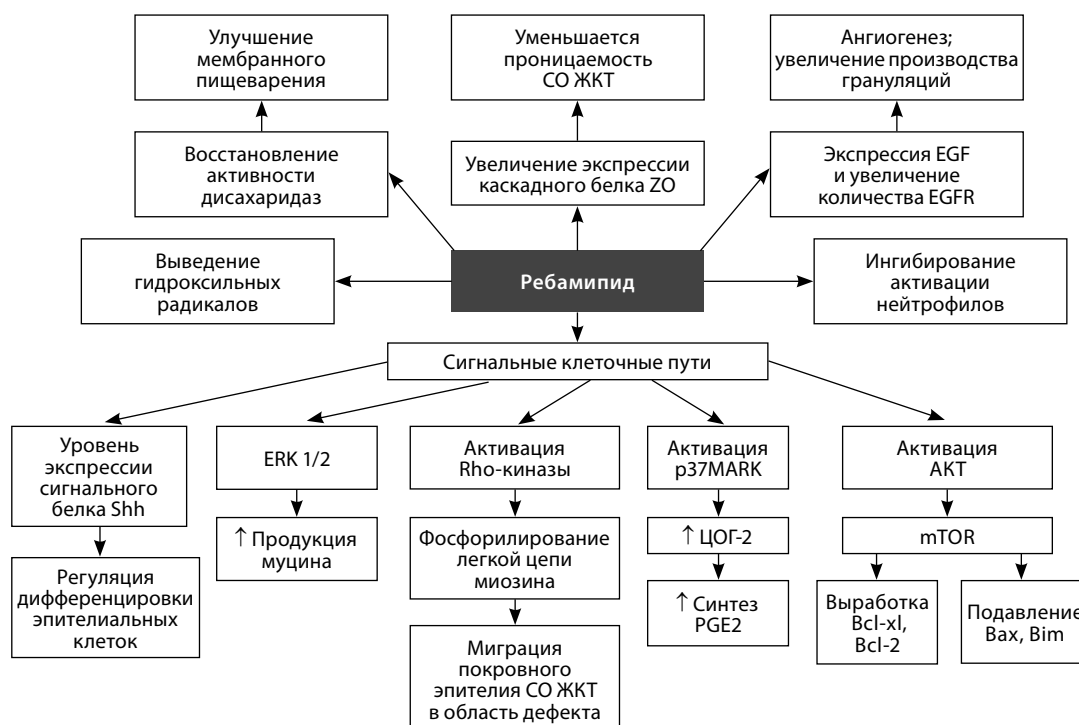
Ответ на вопрос могут ли пробиотики модулировать заболевание человека, влияя на барьерную функцию кишечника попытались дать Р. А. Bron et al (2017) [39]. Во-первых, в этом рандомизированном перекрестном исследовании с участием 7 здоровых субъектов интрадуоденальное введение 10^{12} клеток *L. plantarum* увеличивало дуоденальную экспрессию zona occludens 1 (но не окклюдина) и увеличивало передачу сигналов Toll-подобного рецептора (TLR) -2. Во втором исследовании регулярный прием пробиотика *Lactobacillus* GG 16 здоровыми добровольцами, принимающих индометацин, оказал значительное влияние на целостность оболочки желудка, но не на кишечном уровне [40]. При воспалительных заболеваниях кишечника отмечено положительное влияние смеси штаммов пробиотиков (VSL # 3) при поучите [41]. В одном из последних метаанализов (2020 г.) показано, что пробиотики / синбиотики оказывают благоприятное воздействие на сывороточные уровни зонулина как показателя кишечной проницаемости, однако результаты следует интерпретировать с осторожностью из-за их высокой неоднородности, и для того, чтобы дать окончательные рекомендации, необходимы дополнительные исследования [42]. Способность оказывать влияние на выраженность СПЭП на данный момент доказана только для некоторых пробиотических штаммов: *E. coli* Nissle 1917,

Bifidobacterium infantis Y1, *Lactobacillus plantarum* MB452, *L. plantarum* CGMCC 1258, *L. plantarum* DSM 2648, *S. boulardii* CNCM I-74 [1]. Вопрос использования пробиотиков с целью влияния на СПЭП требует, безусловно, дальнейшего изучения как очень перспективного направления терапии СПЭП. В настоящее время дифференцированное клиническое применение пробиотиков при заболеваниях ЖКТ представлено в практических рекомендациях Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека (НСОИМ) и Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) [43], Всемирной гастроэнтерологической организации [44].

При обсуждении препаратов, обладающих цитопротективным действием на СО ЖКТ, нельзя обойти вниманием *ребамипид*. Это достаточно уникальный на данный момент препарат, единственный представитель в своем классе. Ребамипид является оптически активным производным α-аминокислоты 2(1H)-хинолинона (химическое наименование – N-(4-хлорбензоил)-3-(2-оксо-1,2-дигидрохинолин-4-ил) аланин). Брутто-формула ребамипида – C₁₉ H₁₅ Cl N₂ O₄. Препарат был синтезирован в Японии, в начале восьмидесятых годов прошлого столетия и с тех пор интерес к нему только возрастает. На рисунке 7 представлены основные механизмы действия ребамипида.

Особое значение в фокусе его влияния на выраженность СПЭП имеют работы, подтверждающие прямое воздействие ребамипида на межклеточные контакты. Проведенное в 2008 г исследование T. Suzuki et al. (2008) продемонстрировало влияние ребамипида на экспрессию белка плотных контактов «ZO-1» в условиях аспирина-индуцированного поражения кишечника [46]. На рисунке 8 представлены микропрепараты слизистой оболочки желудка крыс исходно и после введения ребамипида. Ребамипид (30 мг / кг) перорально вводили крысам только один раз (перед введением аспирина) (n = 4) или два раза в день, в течение 3 дней (n = 4). Контрольной группе крыс (n = 4) вводили 0,5% раствор ацетилсалициловой кислоты. После удаления желудка и фиксации 4% параформальдегидом проводили иммуногистохимическое окрашивание на ZO-1. На срезах видно, что повторное введение ребамипида увеличивает концентрацию

Рисунок 7.
Основные механизмы действия ребамипида [45].



ZO-1 в зонах плотных межклеточных контактов (рис. 8 на вклейке).

В этом же исследовании ребамипид значительно подавлял вызванные аспирином поражения желудка (линейные геморрагические эрозии с повышением активности миелопероксидазы и концентрации реактивного вещества тиобарбитуровой кислоты в слизистой оболочке желудка) и воспалительные изменения, его защитный эффект был более выраженным в случае повторного (дважды в день в течение 3 дней) лечения, чем однократного приема перед введением аспирина.

Другим важным механизмом реализации цитопротекторного эффекта ребамипида является активация им ангиогенеза. В исследовании A. Tarnawski et al. (2004) ребамипид значительно активировал проангиогенные гены, кодирующие фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), в 7,5 раз, гепарин-связывающий эпидермальный фактор роста (HB-EGF) в ~ 5 раз, рецептор фактора роста фибробластов-2 (FGFR2) в 4,4 раза и циклооксигеназу-2 (Cox2) в 9,3 раза, а также гены, способствующие росту, например, инсулиновый фактор роста-1 (IGF-1), в 5 раз [47]. На рисунке 9 представлены микропрепараты, демонстрирующие ангиогенез в эндотелиальных клетках микрососудов желудка крыс после обработки их ребамипидом (*in vitro*).

Биофармацевтические свойства ребамипида обеспечивают ферментативный синтез высокомолекулярных гликопротеинов в желудке, способствуя утолщению поверхностного слизистого слоя желудка, увеличивает количество растворимой в желудке слизи [1]. Кроме того, ребамипид усиливает секрецию муцина бокаловидными клетками кишечника и, следовательно, увеличивает толщину слизистого слоя кишечника [48]. Возможность влияния ребамипида на всем протяжении ЖКТ

связано с дифференцированным его взаимодействием с определенными типами муцина, в частности MUC 1, который в основном присутствует в желудке, а также MUC 4, экспрессируемом в кишечнике [49].

In vitro при использовании ребамипида улучшалась целостность кишечного барьера и снижалась проницаемость эпителиальных клеток желудка [50].

Энтеропротективные свойства ребамипида могут быть опосредованы его модулирующим воздействием на микробиоту. Показано, что прием препарата сопровождается снижением до нормального уровня концентрации энтерококка и энтеробактерий в слизистой оболочке подвздошной кишки. Кроме того, уменьшается воспаление за счет супрессии гена, ответственного за экспрессию TNF-α и DuoX 2 (двойная оксидаза, регулирующая секрецию слюнных желез и желез ЖКТ) [51]. В эксперименте отмечена возможность его влияния на состав микробиома пищевода, вследствие чего уменьшается риск развития пищевода Барретта [52].

Таким образом, можно утверждать, что ребамипид является на данный момент единственным универсальным цитопротекторным препаратом, «работающим» на всем протяжении ЖКТ, оказывающий эффект на всех трех уровнях защиты СО и имеющий достаточную доказательную базу для введения его во многие клинические рекомендации (рекомендации Научного общества гастроэнтерологов России (НОГР) «Ведение пациентов с заболеваниями органов пищеварения в период пандемии COVID-19» (2020); рекомендации РГА «Диагностика и лечение язвенной болезни» (2016 г.); клинические рекомендации РГА по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых (2017 г.); Национальные клинические рекомендации «Рациональное использование НПВП» Ассоциации ревматологов России, РГА,

Российского общества по изучению боли (2017 г.); клинические рекомендации Ассоциации врачей общей практики РФ «Коморбидная патология в клинической практике» (2017 г.), Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (2020 г.)). При назначении ребамипида используется стандартная схема терапии: по 100 мг 3 раза в сутки. Рекомендуемый курс терапии – 4 недели. При необходимости, после

кратковременного перерыва (1–3 дня), терапию можно продолжить еще на 4 недели.

Таким образом, в руках практического врача есть достаточное количество гастроэнтеропротекторов, позволяющих эффективно защищать слизистую желудка и кишечника от воздействия факторов агрессии, а понимание механизмов реализации их молекулярных эффектов способствует персонализации фармакотерапии синдрома повышенной эпителиальной проницаемости.

Литература | References

- Simanenkova V. I., Maev I. V., Tkacheva O. N., et al. Syndrome of increased epithelial permeability in clinical practice. Multidisciplinary national Consensus. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(1):2758. (In Russ.) doi: 10.15829/1728-8800-2021-2758.
Симаненков В. И., Маев И. В., Ткачева О. Н., и Соавт. 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.
- Perveen I., Rahman M. M., Saha M., et al. Prevalence of irritable bowel syndrome and functional dyspepsia, overlapping symptoms, and associated factors in a general population of Bangladesh. *Indian J Gastroenterol*. 2014;33(3):265–73. doi: 10.1007/s12664-014-0447-1.
- Beeckmans D., Farré R., Riethorst D., et al. Relationship between bile salts, bacterial translocation, and duodenal mucosal integrity in functional dyspepsia. *Neurogastroenterol Motil*. 2020;32(5): e13788. doi: 10.1111/nmo.13788.
- Singh P., Silvester J., Chen X., et al. Serum zonulin is elevated in IBS and correlates with stool frequency in IBS-D. *United European Gastroenterol J*. 2019;7(5):709–15. doi: 10.1177/2050640619826419.
- Orlando L. A., Orlando R. C. Dilated intercellular spaces as a marker of GERD. *Curr Gastroenterol Rep*. 2009;11:190–4. doi: 10.1007/s11894-009-0030-6.
- Dang Y., Zhang Y., Xu L., et al. PUMA-mediated epithelial cell apoptosis promotes *Helicobacter pylori* infection-mediated gastritis. *Cell Death Dis*. 2020;11(2):139 doi: 10.1038/s41419-020-2339-x.
- Ruiz L., López P., Suárez A., et al. The role of gut microbiota in lupus: what we know in 2018? *Expert Rev Clin Immunol*. 2018;14(10):787–92. doi: 10.1080/1744666X.2018.1519395.
- Sandek A., Bjarnason I., Volk H. D., et al. Studies on bacterial endotoxin and intestinal absorption function in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol*. 2012;157(1):80–5. doi: 10.1016/j.ijcard.2010.12.016.
- Sweerus K., Lachowicz-Scroggins M., Gordon E., et al. Claudin-18 deficiency is associated with airway epithelial barrier dysfunction and asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(1):72–81.e1. doi: 10.1016/j.jaci.2016.02.035.
- Keely S., Talley N. J., Hansbro P. M. Pulmonary-intestinal cross-talk in mucosal inflammatory disease. *Mucosal Immunol*. 2012;5:7–18. doi: 10.1038/mi.2011.55.
- Hurst R. E., Greenwood-Van Meerveld B., Wisniewski A. B., et al. Increased bladder permeability in interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *Transl Androl Urol*. 2015;4(5):563–71. doi: 10.3978/j.issn.2223-4683.2015.10.03.
- Zhou N., Shen Y., Fan L., et al. The Characteristics of Intestinal Barrier Damage in Rats With IgA Nephropathy. *Am J Med Sci*. 2020;359(3):168–76. doi: 10.1016/j.amjms.2019.11.011.
- Welcome M. O. Cellular mechanisms and molecular signaling pathways in stress-induced anxiety, depression, and bloodbrain barrier inflammation and leakage. *Inflammopharmacology*. 2020;28(3):643–65. doi: 10.1007/s10787-020-00712-8.
- Ho S. B., Takamura K., Anway R., Shekels L. L., Toribara N. W., Ota H. The adherent gastric mucous layer is composed of alternating layers of MUC5AC and MUC6 mucin proteins. *Dig Dis Sci*. 2004 Oct;49(10):1598–606. doi: 10.1023/b:ddas.0000043371.12671.98.
- Niv Y. *Helicobacter pylori* and gastric mucin expression: A systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2015;21(31):9430–9436. doi: 10.3748/wjg.v21.i31.9430.
- Yandrapu H., Sarosiek J. Protective Factors of the Gastric and Duodenal Mucosa: An Overview. *Curr Gastroenterol Rep*. 2015 Jun;17(6):24. doi: 10.1007/s11894-015-0452-2.
- Samsonov A. A., Golubev N. N., Andreev N. G., Shcherbakova N. A. The protective barrier of the gastric mucosa and the possibility of drug cytoprotection. *Handbook for Practitioners Doctors*. 2018; 6: 40–48. (In Russ.)
Самсонов А. А., Голубев Н. Н., Андреев Н. Г., Щербак Н. А. Защитный барьер слизистой оболочки желудка и возможности лекарственной цитопroteкции. *Справочник поликлинического врача*. 2018; 6: 40–48.
- Komuro Y., Ishii K., Miyake Y., Tanabe S., Oida M., Saigenji K. Effects of lansoprazole on gastric ulcer healing and mucin content. *J Clin Gastroenterol*. 1995;20 Suppl 2: S47–51. doi: 10.1097/00004836-199506002-00013.
- Yoshimura K., Delbarre S. G., Kraus E., Boland C. R. The effects of omeprazole and famotidine on mucin and PGE2 release in the rat stomach. *Aliment Pharmacol Ther*. 1996 Feb;10(1):111–7. doi: 10.1111/j.1365-2036.1996.tb00184.x.
- Jaworski T., Sarosiek I., Sostarich S., Roeser K., Connor M., Brotze S., Wallner G., Sarosiek J. Restorative impact of rabeprazole on gastric mucus and mucin production impairment during naproxen administration: its potential clinical significance. *Dig Dis Sci*. 2005;50(2):357–65. doi: 10.1007/s10620-005-1611-3.
- Ford A. C., Malfertheiner P., Giguere M., et al. Adverse events with bismuth salts for *Helicobacter pylori* eradication: systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2008;14(48):7361–70. doi: 10.3748/wjg.14.7361.
- Schanova N. O., Prokhorova L. V. Improvement of *Helicobacter pylori* eradication efficacy at stomach and duodenum peptic ulcers. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*.

- 2016;26(2):11–18. (In Russ.) doi: 10.22416/1382–4376–2016–26–2–11–18.
- Щанова Н. О., Прохорова Л. В. Возможности повышения эффективности эрадикации *Helicobacter pylori* у больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016;26(2):11–18. doi: 10.22416/1382–4376–2016–26–2–11–18.
23. Zakharova N., Savilova I. Efficacy of reinforced eradication therapy in region of high claritromycin resistance. *Helicobacter* 2015; 20(Suppl 1):92
24. Ivashkin V. T., Mayev I. V., Lapina T. L., et al. Diagnostics and treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults: Clinical guidelines of the Russian gastroenterological association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2018;28(1):55–70. (In Russ.) doi: 10.22416/1382–4376–2018–28–1–55–70.
- Ивашкин В. Т., Маев И. В., Лапина Т. Л., Шептулин А. А., и Соавт. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018;28(1):55–70. doi: 10.22416/1382–4376–2018–28–1–55–70.
25. König J., Wells J., Cani P. D., García-Ródenas C. L., MacDonald T., Mercenier A., Whyte J., Troost F., Brummer R. J. Human Intestinal Barrier Function in Health and Disease. *Clin Transl Gastroenterol*. 2016;20(7):e196. doi: 10.1038/ctg.2016.54.
26. Mu Q., Kirby J., Reilly C. M., Luo X. M. Leaky Gut As a Danger Signal for Autoimmune Diseases. *Front Immunol*. 2017 May 23;8:598. doi:10.3389/fimmu.2017.00598.
27. Desai M. S., Seekatz A. M., Koropatkin N. M., Kamada N., Hickey C. A., Wolter M., et al. A dietary fiber-deprived gut microbiota degrades the colonic mucus barrier and enhances pathogen susceptibility. *Cell* 2016; 167(5):1339–53 e21. doi: 10.1016/j.cell.2016.10.043.
28. Johansson M. E., Jakobsson H. E., Holmen-Larsson J., Schutte A., Ermund A., Rodriguez-Pineiro A. M., et al. Normalization of host intestinal mucus layers requires long-term microbial colonization. *Cell Host Microbe* 2015; 18(5):582–92. doi: 10.1016/j.chom.2015.10.007.
29. Petersson J., Schreiber O., Hansson G. C., Gendler S. J., Velcich A., Lundberg J. O., et al. Importance and regulation of the colonic mucus barrier in a mouse model of colitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2011; 300(2): G327–G333. doi: 10.1152/ajpgi.00422.2010.
30. Wrzosek L., Miquel S., Noordine M. L., Bouet S., Joncquel Chevalier-Curt M., Robert V., et al. Bacteroides thetaiotaomicron and Faecalibacterium prausnitzii influence the production of mucus glycans and the development of goblet cells in the colonic epithelium of a gnotobiotic model rodent. *BMC Biol* 2013; 11:61. doi: 10.1186/1741–7007–11–61.
31. Forder R. E., Howarth G. S., Tivey D. R., Hughes R. J. Bacterial modulation of small intestinal goblet cells and mucin composition during early posthatch development of poultry. *Poult Sci* 2007; 86(11):2396–403. doi: 10.3382/ps.2007–00222.
32. Johansson M. E., Gustafsson J. K., Sjöberg K. E., Petersson J., Holm L., Sjövall H., et al. Bacteria penetrate the inner mucus layer before inflammation in the dextran sulfate colitis model. *PLoS One* 2010; 5(8): e12238. doi: 10.1371/journal.pone.0012238.
33. Kaibysheva V. O., Zharova M. E., Filimendikova K. Yu., Nikonov E. L. Human Microbiome: age-related changes and functions. *Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology*. 2020;9(2):42–55. (In Russ.) doi: 10.17116/dokgastro2020902142.
- Кайбышева В. О., Жарова М. Е., Филимендикова К. Ю., Никонов Е. Л. Микробиом человека: возрастные изменения и функции. *Доказательная гастроэнтерология*. 2020;9(2):42–55. doi: 10.17116/dokgastro2020902142.
34. Mandato C., Di Nuzzi A., Vajro P. Nutrition and Liver Disease. *Nutrients*. 2018;10(1):9. doi: 10.3390/nu10010009.
35. Albillos A., de Gottardi A., Rescigno M. The gut-liver axis in liver disease: Pathophysiological basis for therapy. *J Hepatol*. 2020 Mar;72(3):558–577. doi: 10.1016/j.jhep.2019.10.003.
36. Madsen K., Cornish A., Soper P., et al. Probiotic bacteria enhance murine and human intestinal epithelial barrier function. *Gastroenterology*. 2001;121(3):580–591. doi: 10.1053/gast.2001.27224.
37. Zareie M., Johnson-Henry K., Jury J., et al. Probiotics prevent bacterial translocation and improve intestinal barrier function in rats following chronic psychological stress. *Gut*. 2006;55(11):1553–1560. doi: 10.1136/gut.2005.080739.
38. Zyrek A. A., Cichon C., Helms S., Enders C., Sonnenborn U., Schmidt M. A. Molecular mechanisms underlying the probiotic effects of Escherichia coli Nissle 1917 involve ZO-2 and PKCzeta redistribution resulting in tight junction and epithelial barrier repair. *Cell Microbiol*. 2007;9(3):804–816. doi: 10.1111/j.1462–5822.2006.00836.x.
39. Bron P. A., Kleerebezem M., Brummer R. J., et al. Can probiotics modulate human disease by impacting intestinal barrier function? *Br J Nutr*. 2017;117(1):93–107. doi: 10.1017/S0007114516004037.
40. Gotteland M., Cruchet S., Verbeke S. Effect of Lactobacillus ingestion on the gastrointestinal mucosal barrier alterations induced by indometacin in humans. *Aliment Pharmacol Ther*. 2001;15(1):11–17. doi: 10.1046/j.1365–2036.2001.00898.x.
41. Ghouri Y. A., Richards D. M., Rahimi E. F., Krill J. T., Jelinek K. A., DuPont A. W. Systematic review of randomized controlled trials of probiotics, prebiotics, and synbiotics in inflammatory bowel disease. *Clin Exp Gastroenterol*. 2014;7:473–487. Published 2014 Dec 9. doi: 10.2147/CEG.S27530.
42. Ramezani Ahmadi A., Sadeghian M., Alipour M., Ahmadi Taheri S., Rahmani S., Abbasnezhad A. The Effects of Probiotic/Synbiotic on Serum Level of Zonulin as a Biomarker of Intestinal Permeability: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Iran J Public Health*. 2020;49(7):1222–1231. doi: 10.18502/ijph.v49i7.3575.
43. Ivashkin V. T., Mayev I. V., Abdulganieva D. I., et al. Practical Recommendations of Scientific Society for the Study of Human Microbiome and Russian Gastroenterological Association (RGA) for Probiotics in Treatment and Prevention of Gastroenterological Diseases in Adults. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(2):76–89. (In Russ.) doi: 10.22416/1382–4376–2020–30–2–76–89.
- Ивашкин В. Т., Маев И. В., Абдулганиева Д. И., и соавт. Практические рекомендации Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека (НСОИМ) и Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) по применению пробиотиков для лечения и профилактики заболеваний гастроэнтерологического профиля

- у взрослых. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020;30(2):76–89. doi: 10.22416/1382-4376-2020-30-2-76-89.
44. WGO Global Guideline Probiotics and prebiotics, 2017 URL: <https://www.worldgastroenterology.org/guidelines/probiotics-and-prebiotics>
 45. Zvyaglova M. Yu., Knyazev O. V., Parfenov A. I. Pharmacological and clinical feature of rebamipide: new therapeutic targets. *Therapeutic Archive*. 2020; 92 (2): 104–111. (In Russ) doi: 10.26442/00403660.2020.02.000569.
Звяглова М. Ю., Князев О. В., Парфенов А. И. Фармакологический и клинический профиль ребамипида: новые терапевтические мишени. *Терапевтический архив*. 2020; 92 (2): 104–111. doi: 10.26442/00403660.2020.02.000569.
 46. 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. doi: 10.1254/jphs.FP0071422.
 47. 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.
 48. Markovic M., Zur M., Dahan A., Cvijić S. Biopharmaceutical characterization of rebamipide: The role of mucus binding in regional-dependent intestinal permeability. *Eur J Pharm Sci*. 2020;152:105440. doi: 10.1016/j.ejps.2020.105440.
 49. Miyazaki K., Kishimoto H., Muratani M., Kobayashi H., Shirasaka Y., Inoue K. Mucins are Involved in the Intestinal Permeation of Lipophilic Drugs in the Proximal Region of Rat Small Intestine. *Pharm Res*. 2019;36(11):162. Published 2019 Sep 16. doi: 10.1007/s11095-019-2701-9.
 50. Joh T., Takezono Y., Oshima T., et al. The protective effect of rebamipide on paracellular permeability of rat gastric epithelial cells. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;18 Suppl 1:133–138. doi: 10.1046/j.1365-2036.18.s1.15.x.
 51. Kurata S., Nakashima T., Osaki T., et al. Rebamipide protects small intestinal mucosal injuries caused by indomethacin by modulating intestinal microbiota and the gene expression in intestinal mucosa in a rat model. *J Clin Biochem Nutr*. 2015;56(1):20–27. doi: 10.3164/jcfn.14-67.
 52. Kohata Y., Nakahara K., Tanigawa T., et al. Rebamipide Alters the Esophageal Microbiome and Reduces the Incidence of Barrett's Esophagus in a Rat Model. *Dig Dis Sci*. 2015;60(9):2654–2661. doi: 10.1007/s10620-015-3662-4.

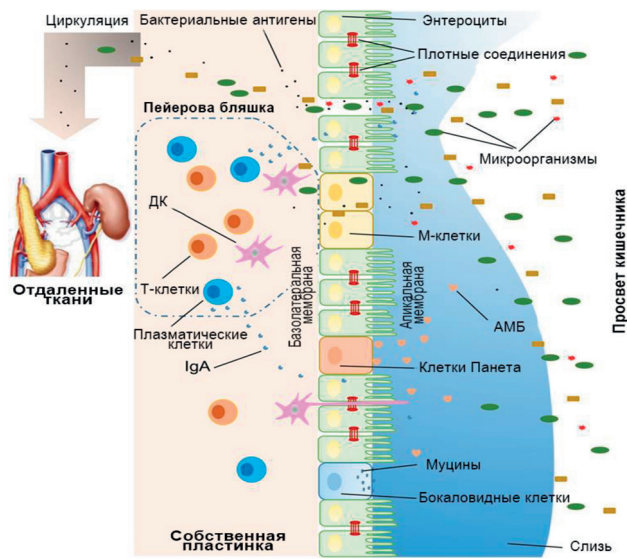
К статье

Синдром повышенной эпителиальной проницаемости: возможности современной фармакотерапии (стр. 123–132)

To article

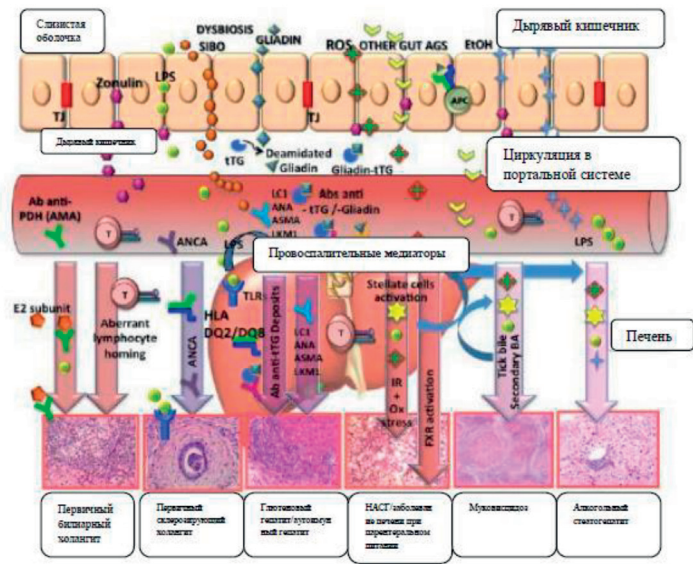
Syndrome of increased epithelial permeability: opportunities of current pharmacotherapy (p. 123–132)

Рисунок 2. Схематическое изображение кишечного барьера, в т.ч. физического (эпителий, плотные контакты, слизь, комменсальные бактерии), биохимического (АМР) и иммунологического (лимфоциты и IgA) [26].



Примечание: В просвете кишечника содержатся антимикробные пептиды (АМР), секретируемый иммуноглобулин А (IgA) и комменсальные бактерии, которые подавляют колонизацию патогенов путем конкурентного ингибирования и продукции, например, бутирата, обладающего барьерно-защитными свойствами. Слой слизи покрывает поверхность кишечника, создавая физический барьер. Эпителиальный слой состоит из одного слоя эпителиальных клеток, которые герметизированы белками с плотными контактами, такими как окклюдин, клаудин и зонулин-1, препятствующими параклеточному прохождению. В этом слое также находятся интраэпителиальные лимфоциты, М-клетки (покрывающие пейеровы бляшки и лимфоидные фолликулы), продуцирующие слизь бокаловидные клетки и продуцирующие бактериоцин клетки Панета. Собственная пластинка содержит большое количество иммунных клеток как врожденной иммунной системы (например, макрофаги, дендритные клетки, тучные клетки), так и адаптивной иммунной системы (например, Т-клетки, плазматические клетки, продуцирующие IgA).

Рисунок 3. Нарушение работы оси кишечник-печень при различных болезнях печени [34].



Примечание: TG-плотные контакты, zonulin – зонулин, dysbiosis – дисбиоз, gliadin – глиадин, ROS – активные формы кислорода, SIBO – синдром избыточного бактериального роста (СИБР), EtOH – этанол (алкоголь), LC1 – цитозольный антиген печени 1-го типа, ANA – антиядерные антитела, ASMA – антитела к гладкой мускулатуре, LPS – липополисахариды, E2 subunit – субъединица E2 белка кишечных бактерий, ANCA – антинейтрофильный антитела, LKM1 – микросомы печени и почек, FXR activation – активация фарнезоидных рецепторов, secondary BA – вторичные желчные кислоты, tTG – трансклутиназный комплекс антиген-антитело, IR – инсулинорезистентность, AMA – антимитохондриальные антитела, TLR – толл-подобные рецепторы, stellate cells activation – активация звездчатых клеток.

Рисунок 5. Репрезентативные микрофотографии окрашенных по Гимзе срезов слизистой оболочки подвздошной кишки демонстрируют нормальную слизистую оболочку подвздошной кишки контрольных (А) и «принимающих» пробиотики (В) крыс с ложным стрессом. (С) Слизистая оболочка подвздошной кишки у крыс, подвергшихся WAS, продемонстрировала большое количество бактерий, контактирующих с апикальной поверхностью эпителия. (D) слизистая оболочка подвздошной кишки у крыс с пробиотиком + WAS; бактерий, контактирующих с эпителием, не наблюдается. [37].

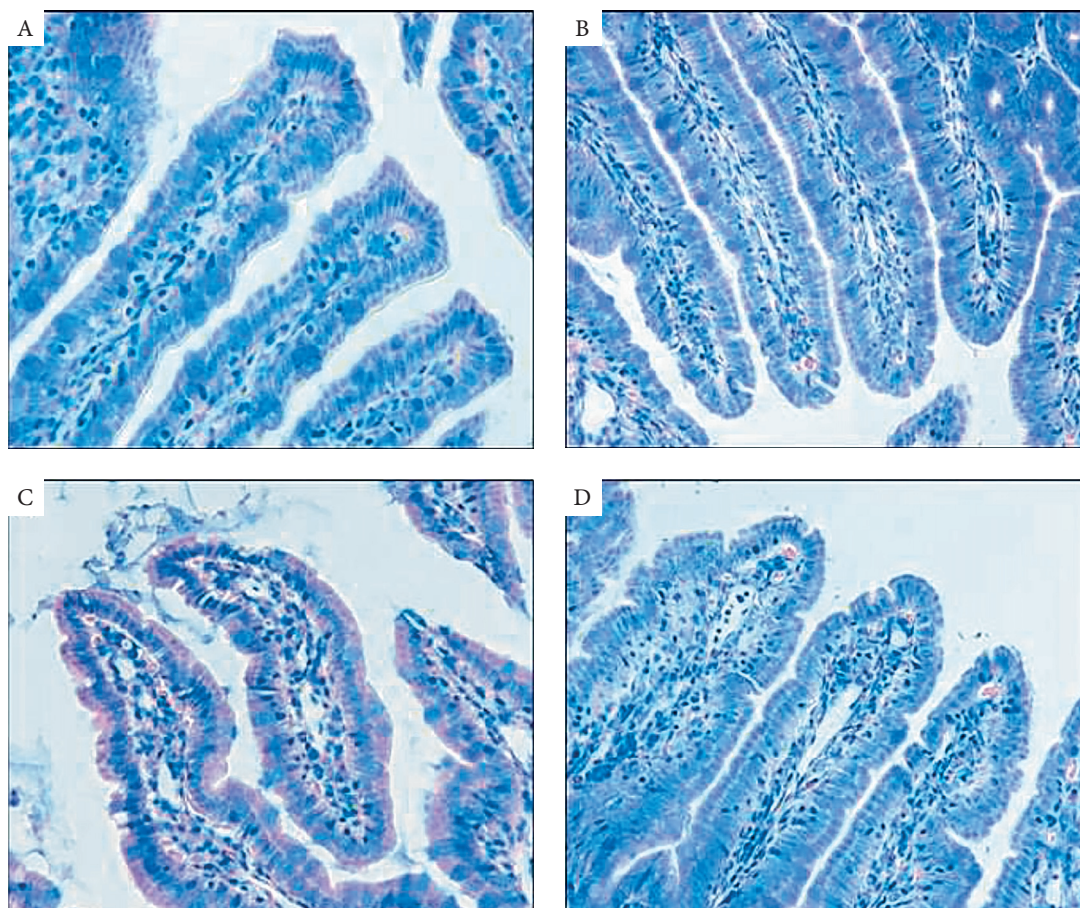


Рисунок 6. Иммуноокрашивание белков ZO-2 и протеинкиназы C (ПКС) в моно слоях эпителиальных клеток Т 84. В неинфицированных клетках ПКС и ZO-2 обнаруживаются в цитозоле вблизи границ клеток, при этом только ограниченное количество белка концентрируется в местах контакта с клеткой. После заражения EPEC (инфекцией энтеропатогенного штаммом *E. coli*) окрашивание ZO-2 проявляет неорганизованный образец, и совместная локализация с ПКС снижается, как показано на объединенных микрофотографиях. После инкубации с EcN (пробиотическим штаммом *Escherichia coli* Nissle 1917) – оба белка были локализованы и присутствовали в более высоких концентрациях непосредственно в местах контакта клеток [38].

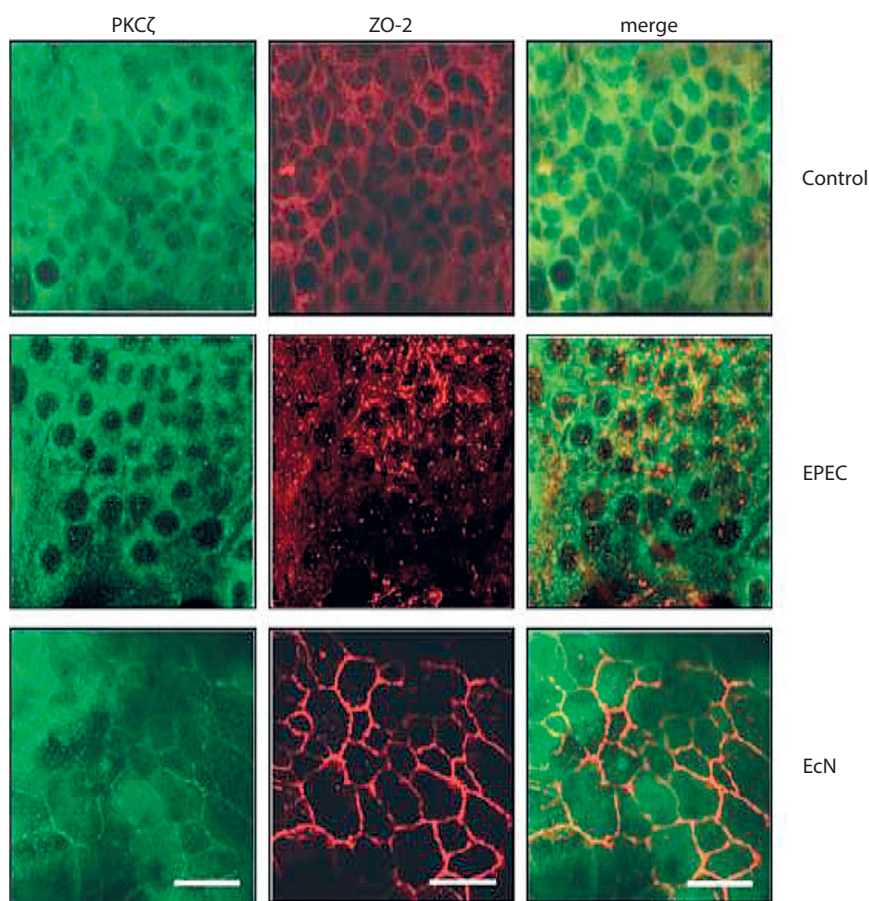


Рисунок 8.

Влияние ребамипида на экспрессию ZO-1 в слизистой оболочке желудка крыс (объяснение в тексте). Иммуногистохимическое окрашивание на ZO-1 проводилось по методу меченого стрептавидин-биотина.

А: нормальный, В: однократный прием ребамипида, С: повторный прием ребамипида. Масштабная линейка = 100 мкм. [46].

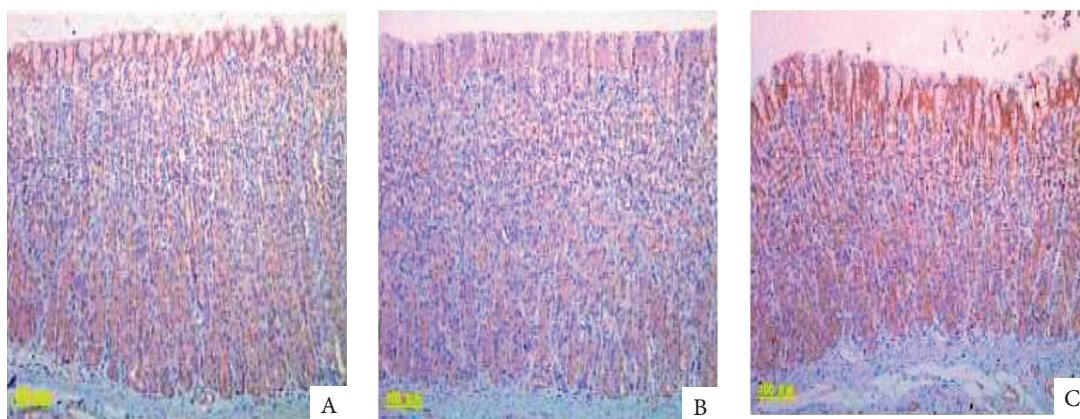


Рисунок 9.

Ангиогенез in vitro в эндотелиальных клетках микрососудов желудка крысы. Обработанные ребамипидом эндотелиальные клетки образуют капиллярно-подобные структуры в отсутствие сывороточных или экзогенных факторов роста [47].

