

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-238-6-32-38>

Парацеллюлярная и трансмембранная проницаемость тонкой кишки у новорождённых детей

Бавыкина И.А.¹, Бердников А.А.¹, Кубышкина А.В.¹, Звягин А.А.¹, Бельмер С.В.², Хавкин А.И.^{3,4}, Баранников С.В.¹, Бердникова К.А.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (ул. Студенческая, д. 10, г. Воронеж, 394036, Россия)

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова Минздрава России, (ул. Островитянова 1, Москва, 117997, Россия)

³ ГБУЗ МО «Научно-исследовательский клинический институт детства» Министерства здравоохранения Московской области, (ул. Большая Серпуховская, д. 62, Москва, 115093, Россия)

⁴ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный исследовательский университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, (ул. Победы, 85, г. Белгород, 308015, Россия)

Для цитирования: Бавыкина И.А., Бердников А.А., Кубышкина А.В., Звягин А.А., Бельмер С.В., Хавкин А.И., Баранников С.В., Бердникова К.А. Парацеллюлярная и трансмембранная проницаемость тонкой кишки у новорождённых детей. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2025;(6): 32–38 doi: 10.31146/1682-8658-ecg-238-6-32-38

✉ Для переписки:

Бавыкина

Ирина

Анатовна

i-bavikina@yandex.ru

Бавыкина Ирина Анатольевна, д.м.н., доцент кафедры факультетской и паллиативной педиатрии

Бердников Андрей Анатольевич, к.м.н., ассистент кафедры факультетской и паллиативной педиатрии

Кубышкина Анастасия Васильевна, к.м.н., заместитель начальника центра подготовки научных и научно-педагогических кадров

Звягин Александр Алексеевич, д.м.н., профессор, профессор кафедры пропедевтики детских болезней и поликлинической педиатрии

Бельмер Сергей Викторович, д.м.н., профессор, профессор кафедры госпитальной педиатрии № 2 Института материнства и детства

Хавкин Анатолий Ильич, д.м.н., профессор, руководитель Московского областного центра детской гастроэнтерологии и гепатологии им. А.В. Мазурина; профессор кафедры педиатрии Медицинского института

Баранников Сергей Викторович, к.м.н., доцент кафедры urgentной и факультетской хирургии

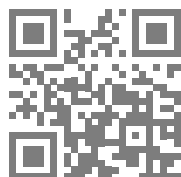
Бердникова Ксения Андреевна, студентка

Резюме

С целью уточнения механизмов кишечной проницаемости у новорожденных (гестационный возраст – 33–41 неделя (Ме 38,0 [36,0–39,0]) в возрасте до 10 суток определена концентрация Claudin-2 и I-FABP у 115 детей. Первую группу (n=80) составили доношенные (Ме 39,0 [38,0; 40,0] нед.); во вторую включены 35 недоношенных младенцев (Ме 35,0 [34,5; 36,0] нед.). Методом ИФА определены концентрации Claudin-2 и I-FABP в сыворотке крови, проведена оценка базовых показателей нутритивного статуса. Статистический анализ выполнен с использованием программы StatTech v. 4.3.2 (Россия). Для проверки распределения на нормальность использованы критерии Колмогорова-Смирнова (n≥50) и Шапиро-Уилка (n≤50), для сравнения независимых групп по количественному признаку использованы методы непараметрической статистики, коррекционный анализ выполнен по Спирмену. Различия считались статистически значимыми при p<0,05.

В результате исследования установлено, что концентрация Claudin-2 в общей когорте обследованных детей составила Ме 3,434 нг/мл [1,198–7,866], уровень I-FABP в выборке составил Ме 1,134 нг/мл [0,854–1,846]. Маркеры прямо связаны между собой (rs=0,44, p<0,001). Выявлено, что уровень Claudin-2 у недоношенных выше, чем у доношенных детей (Ме 8,124 нг/мл [6,448–13,676] VS Ме 1,508 нг/мл [1,004–4,33]) (p<0,001). Отмечается обратная корреляционная связь между значением Claudin-2 и гестационным возрастом (rs=–0,507, p<0,001), массой (rs=–0,335, p<0,001) и длиной тела (rs=–0,277, p=0,003), окружностью головы (rs=–0,316, p<0,001). Концентрация I-FABP в сыворотке крови в 1 группе составила Ме 1,13 нг/мл [0,796–1,911], во 2 – Ме 1,134 нг/мл [1,05–1,614], (p=0,440) и не имела связи с гестационным возрастом (rs=–0,176, p=0,059), массой тела (rs=–0,015, p=0,874), длиной тела (rs=0,072, p=0,448) и окружностью головы (rs=0,023, p=0,805). Не выявлено взаимосвязи характера вскармливания, антибактериальной терапии и Claudin-2 и I-FABP в сыворотке крови (p>0,05).

EDN: JTYREE



Ключевые слова: интестинальный белок, связывающий жирные кислоты, клаудин 2, кишечная проницаемость, гестационный возраст, недоношенные дети, новорождённые

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.



Paracellular and transmembrane permeability of the small intestine in newborns

I.A. Bavykina¹, A.A. Berdnikov¹, A.V. Kubyshkina¹, A.A. Zvyagin¹, S.V. Belmer², A.I. Khavkin^{3,4}, S.V. Barannikov¹, K.A. Berdnikova¹

¹ Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, (10, Studencheskaya Str., Voronezh, 394036, Russia)

² N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, (1, Ostrovityanova Str., Moscow, 117997, Russia)

³ Research Clinical Institute of Childhood, Ministry of Health of the Moscow Region, (62, Bolshaya Serpukhovskaya Str., Moscow, 115093, Russia)

⁴ Belgorod State Research University. Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, (85, Pobedy Str., Belgorod, 308015, Russia)

For citation: Bavykina I.A., Berdnikov A.A., Kubyshkina A.V., Zvyagin A.A., Belmer S.V., Khavkin A.I., Barannikov S.V., Berdnikova K.A. Paracellular and transmembrane permeability of the small intestine in newborns. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2025;(6): 32–38. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-238-6-32-38

✉ **Corresponding author:**

Irina A. Bavykina
i-bavikina@yandex.ru

Irina A. Bavykina, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof. of Department of Faculty and Palliative Pediatrics; ORCID: 0000-0003-1062-7280

Andrey A. Berdnikov, Cand. Sci. (Med.), Ass. of Department of Faculty and Palliative Pediatrics; ORCID: 0009-0009-5232-0704

Anastasia V. Kubyshkina, Cand. Sci. (Med.), Deputy Head of the Center for the training of scientific and scientific-pedagogical personnel; ORCID: 0000-0001-6251-2579

Alexander A. Zvyagin, Dr. Sci. (Med.), Prof., Prof. of Department of Propaedeutics of Children's Diseases and Outpatient Pediatrics; ORCID: 0000-0002-3896-3297

Sergey V. Belmer, Dr. Sci. (Med.), Prof., Prof. of Department of Hospital Pediatrics No. 2 Institute of Motherhood and Childhood; ORCID: 0000-0002-1228-443X

Anatoly I. Khavkin, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Moscow Regional Center of Pediatric Gastroenterology and Hepatology; Professor, Department of Pediatrics, Medical Institute; ORCID: 0000-0001-7308-7280

Sergey V. Barannikov, Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Urgent and Faculty Surgery; ORCID: 0000-0002-2620-9836

Kseniya A. Berdnikova, student; ORCID: 0009-0003-2449-691X

Summary

In order to determine the concentration of Claudin-2 and I-FABP to clarify the mechanisms of intestinal permeability in newborns, 115 patients (gestational age – 33–41 weeks (Me 38.0 [36.0–39.0]) aged up to 10 days were examined. The first group (n=80) consisted of full-term infants (Me 39.0 [38.0; 40.0] weeks); the second included 35 premature infants (Me 35.0 [34.5; 36.0] weeks). The ELISA method was used to determine the concentrations of Claudin-2 and I-FABP, as well as to assess the basic indicators of nutritional status. The statistical analysis was performed using the StatTech v. 4.3.2 program (Russia). The Kolmogorov-Smirnov (n≥50) and Shapiro-Wilk (n≤50) criteria, the Mann-Whitney U-test and the Kruskal-Wallis criterion, and the Spearman rank correlation coefficient were used. The differences were considered statistically significant at p<0.05.

As a result of the study, it was found that the concentration of Claudin-2 in the total cohort of examined children was 3,434 ng/ml [1,198–7,866], the level of I-FABP in the sample was 1,134 ng/ml [0.854–1,846]. The markers had a direct relationship (rs=0.44, p<0.001). It was found that the level of Claudin-2 in premature infants is higher than in full-term infants (Me 8,124 ng/ml [6,448–13,676] VS Me 1,508 ng/ml [1,004–4.33]) (p<0.001). There is an inverse correlation between the Claudin-2 value and gestational age (rs= –0.507, p<0.001), weight (rs= –0.335, p<0.001) and body length (rs= –0.277, p=0.003), head circumference (rs= –0.316, p<0.001). The concentration of I-FABP in the blood serum in children of group 1 was 1.13 ng/ml [0.796–1.911], in premature infants – 1.134 ng/ml [1.05–1.614]. This indicator did not differ in patients in the study groups (p=0.440) and had no relation to gestational age (rs= –0.176, p=0.059), body weight (rs= –0.015, p=0.874), body length (rs=0.072, p=0.448) and head circumference (rs=0.023, p=0.805). There was no correlation between the nature of breastfeeding, antibacterial therapy, and Claudin-2 and I-FABP in blood serum (p>0.05).

Keywords: intestinal fatty acid binding protein, claudin 2, intestinal permeability, gestational age, premature infants, newborns

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Пассивный и активный транспорт субстанций через слизистую оболочку тонкой кишки (СОТК) осуществляется посредством функционирования динамического полупроницаемого барьера, при этом ограничивается попадание

потенциально вредных веществ в кровеносное русло [1, 2]. Фильтрация молекул осуществляется в несколько этапов, которые обеспечиваются многослойным строением тонкокишечного барьера. Защиту от внутрипросветных антигенов

и сохранение антибактериальных компонентов, секреторных IgA в преэпителиальной зоне обеспечивает апикальный слой. Энтеральные клетки однослойного цилиндрического эпителия и межклеточные соединения, в том числе плотные соединения, формируют следующую ступень тонкокишечного барьера, обеспечивая парацеллюлярный механизм пассивного транспорта [3, 4]. Структура плотных контактов клеток тонкой кишки представлена клаудинами, окклюдинами и соединительными молекулами адгезии, а также с актиновыми филаментами цитоскелета клеток связаны белки зонулинов [5].

Важное значение в фильтрации имеют белки плотных контактов – клаудины [2, 6]. Claudin 1, 3, 4, 5 и 8 обеспечивают прочность кишечного барьера, в то время как Claudin 2, 7, 10 и 23 влияют на его ослабление, способствуя повышению проницаемости тонкой кишки (ППТК) [7, 8]. Селективность барьера тонкой кишки создается при взаимодействии клаудинов клеток через гомо-, гетеро-, цис- и трансконтакты [9].

При ППТК концентрация Claudin-2 возрастает за счет создания катионселективных пор [10]. Высокая избирательная проницаемость тонкой кишки при рождении для молекул кальция за счёт увеличения парацеллюлярного транспорта и концентрации Claudin-2 доказана в экспериментах, при этом авторы связывают данный феномен с воздействием эпидермального фактора роста молока матери [11]. Таким образом, изменение парацеллюлярного транспорта за счёт увеличения Claudin-2 может способствовать как возникновению патологических процессов, так и являться адаптационным механизмом при повышении потребности в нутриентах, в том числе в процессе активного роста и развития.

Повышенное высвобождение интестинального белка, связывающего жирные кислоты (intestinal fatty acid binding protein – I-FABP) из эпителиального слоя СОТК происходит в процессе распада клеточных мембран, при этом повышается трансмембранная кишечная проницаемость. I-FABP является маркером ППТК, что доказано в многочисленных исследованиях, однако, референсных значений данного показателя на

сегодняшний день нет и его оценка проводится только в научных исследованиях и не используется в широкой клинической практике. Тем не менее установлено, что концентрация белка изменяется при заболеваниях и состояниях, сопровождающихся ППТК [9, 12, 13]. Эффективность определения I-FABP при целиакии и белок-индуцированной энтеропатии не вызывает сомнений, в связи с полной корреляцией клинической и морфологической картин, серологических маркеров и концентрации белка у пациентов, некротизирующем энтероколите [14, 15, 16]. Научные работы, посвященные изучению динамики трансмембранной проницаемости у детей ограничены, однако, имеются данные, согласно которым уровень белка у новорожденных снижен на первой неделе жизни вне зависимости от гестационного возраста, а особенностью недоношенных детей является постепенное восстановление трансмембранной проницаемости по мере постнатального роста [17].

Становление кишечного барьера влияет на формирование нарушений обмена веществ, воспалительных заболеваний кишечника и аллергических реакций [18]. В литературных источниках описывается, плохо изученный на сегодняшний день, феномен «закрытия кишечника», который характеризуется резким понижением проницаемости тонкой кишки после рождения, при этом отсрочивание естественного вскармливания увеличивает срок «закрытия» у новорожденного, а продолжительность периода снижения проницаемости окончательно не установлена [19, 20].

Многоступенчатый механизм функционирования кишечного барьера, оценка влияния экзогенных и эндогенных факторов на него и поиск оптимальных неинвазивных маркеров кишечной проницаемости остаются приоритетными задачами медицины для определения групп риска по возникновению заболеваний, ассоциированных с ППТК, своевременной диагностики, терапии и профилактики патологических состояний.

Цель исследования: выявить особенности парацеллюлярного и трансмембранного транспорта тонкокишечного барьера у новорожденных детей гестационного возраста 33–41 неделя.

Материалы и методы

Когорту исследования составили 115 новорожденных (гестационный возраст – 33–41 неделя (Me 38,0 [36,0–39,0]), госпитализированных в отделения патологии новорожденных БУЗ ВО ВОДКБ№ 1 (г. Воронеж) для проведения второго этапа выхаживания. Дети включены в исследование последовательно, исключались пациенты с генетическими синдромами, хирургической патологией, врожденными пороками развития желудочно-кишечного тракта / энтеропатиями, генерализованными инфекционно-воспалительными заболеваниями (в том числе некротизирующий энтероколит) и находящиеся на полном парентеральном питании.

Дети разделены на 2 группы в зависимости от гестационного возраста: 1–80 доношенных новорожденных (Me 39,0 [38,0; 40,0] нед.); 2 группу составили 35 недоношенных младенцев (Me 35,0 [34,5; 36,0] нед.). Забор крови осуществлялся из периферических вен утром натощак, медианна проведения исследования в первой группе составила 5,0 [4,0; 7,0] сутки, во 2–7,0 [4,0; 8,0] суток. В исследовании использовался набор реагентов для иммуноферментного анализа Human CLDN2 (Claudin-2) ELISA Kit (Wuhan Fine Biotech Co., Ltd (Fine Test), Китай) для диагностики уровня Claudin-2 и Human IFABP/FABP2 (Intestinal

Fatty Acid Protein) ELISA Kit (компания производитель Wuhan Fine Biotech Co., Ltd (Fine Test), Китай) при определении I-FABP. Лабораторные исследования проведены в НИИ ЭБМ ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России на анализаторе «Multiskan Go» (Thermo Fisher Scientific, Финляндия). Всем пациентам, включенным в исследование, исследованы базовые показатели нутритивного статуса (длина и масса тела, окружность головы, массо-ростовое отношение и степень их соответствия полу и гестационному возрасту согласно шкалам INTERGROWHT-21). Также в ходе научной работы проведена оценка общего состояния детей, проанализирован характер вскармливания, антибактериальной терапии и ранний неонатальный анамнез.

Статистический анализ проведен в программе StatTech v. 4.3.2 (ООО «Статтех», Россия). Категориальные данные описаны с указанием абсолютных значений и процентных долей.

Результаты

Концентрация Claudin-2 в общей когорте обследованных детей составила $Me\ 3,434\ [1,198-7,866]\ ng/ml$, уровень I-FABP в выборке составил $Me\ 1,134\ [0,854-1,846]\ ng/ml$. При оценке наличия взаимосвязи между изучаемыми показателями установлена прямая корреляционная зависимость ($r_s=0,44$, $p<0,001$). То есть в первые дни жизни у детей существует умеренной тесноты связь между показателями парацеллюлярного и трансмембранного кишечного транспорта.

При проведении оценки концентрации Claudin-2 в сыворотке крови у детей в зависимости от гестационного возраста установлено, что у недоношенных детей (2 группа) отмечается статистически значимо более высокая концентрация маркера парацеллюлярной кишечной проницаемости ($Me\ 8,124\ ng/ml\ [6,448-13,676]$) при сравнении с доношенными новорожденными ($Me\ 1,508\ ng/ml\ [1,004-4,33]$) ($p<0,001$).

При дальнейшем проведении корреляционного анализа в общей выборке пациентов выявлена средней силы обратная корреляционная связь ($r_s=-0,507$, $p<0,001$) между значением Claudin-2 и гестационным возрастом, таким образом, можно утверждать, что по мере внутриутробного созревания за счёт увеличения Claudin-2 реализуется процесс уплотнения парацеллюлярных контактов клеток тонкой кишки.

Значение I-FABP у детей 1 группы в сыворотке крови составило $Me\ 1,13\ ng/ml\ [0,796-1,911]$, у недоношенных медианный показатель равен $1,134\ ng/ml\ [1,05-1,614]$ при этом статистически значимых отличий между значениями маркера в группах не установлено ($p=0,440$). В отличие от маркера парацеллюлярного транспорта, трансмембранная проницаемость не зависела от гестационной зрелости пациентов ($r_s=-0,176$, $p=0,059$).

В ходе анализа антропометрических данных по шкалам INTERGROWHT-21 установлено, что

Проверка на нормальность распределения количественных данных проведена с использованием критериев: Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. В связи с тем, что распределение количественных данных в большинстве групп было отличным от нормального, для определения значимости различий применены методы непараметрической статистики, с использованием U-критерия Манна-Уитни для двух независимых выборок и критерия Краскела-Уоллиса для трех и более независимых групп. Корреляционная связь между количественными показателями оценивалась с помощью коэффициента Спирмена. Различия считались статистически значимыми при $p<0,05$.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, все родители предоставили письменное согласие на участие ребенка в исследовании.

новорожденные обеих групп не имели статистически значимой разницы по оценке физического развития ($p=0,804$). Оценка корреляции массо-ростовых показателей и маркеров ППКТ проведена в общей когорте пациентов. Выявлена обратная корреляционная связь Claudin-2 с базовыми показателями нутритивного статуса, в частности, с массой тела ($r_s=-0,335$, $p<0,001$), длиной тела ($r_s=-0,277$, $p=0,003$) и окружностью головы ($r_s=-0,316$, $p<0,001$), что закономерно в связи с установленной ранее взаимосвязью динамики показателя и гестационного возраста. Статистически значимой взаимосвязи маркера трансмембранной проницаемости и антропометрических данных не установлено (масса тела VS I-FABP ($r_s=-0,015$, $p=0,874$), длины тела VS I-FABP ($r_s=0,072$, $p=0,448$) и окружности головы VS I-FABP ($r_s=0,023$, $p=0,805$)).

Согласно критериям включения, все пациенты вскармливались энтерально, при этом статистически значимо чаще новорожденные 1 группы получали исключительно грудное молоко ($p<0,001$), в этой связи каждая группа проанализирована индивидуально – взаимосвязь характера питания и маркеров ППТК исследована внутри каждой группы. Тем не менее, нами не выявлено взаимосвязи характера вскармливания и маркеров кишечной проницаемости Claudin-2 и I-FABP в сыворотке крови как в группе доношенных новорожденных, (рис. 1, 2), так и среди преждевременно родившихся детей (рис. 3, 4).

Недоношенные новорожденные чаще чем пациенты первой группы получали антибактериальную терапию ($p=0,017$), тем не менее, концентрация ни одного из изучаемых биомаркеров кишечной проницаемости статистически значимо не зависела ни от факта назначения антибактериальных препаратов, ни от числа препаратов данной фармакологической группы, назначенных пациентам ($p>0,05$).

Рисунок 1. Концентрация I-FABP при различных видах вскармливания у детей 1 группы (Вид вскармливания: ИВ – искусственное вскармливание, ГВ – грудное вскармливание, СВ – смешанное вскармливание)

Figure 1. Concentration of I-FABP during various types of feeding in children of group 1 (Type of feeding: IV – artificial feeding, GW – breastfeeding, CB – mixed feeding)

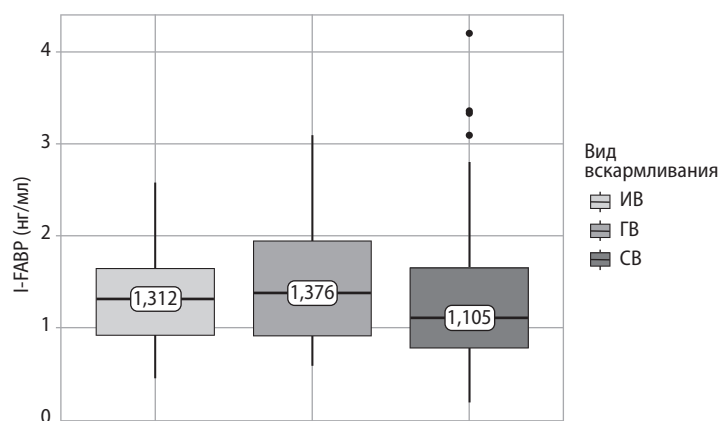


Рисунок 2. Концентрация Claudin-2 при различных видах вскармливания у детей 1 группы (Вид вскармливания: ИВ – искусственное вскармливание, ГВ – грудное вскармливание, СВ – смешанное вскармливание)

Figure 2. Concentration of Claudin-2 during various types of feeding in children of group 1 (Type of feeding: IV – artificial feeding, GW – breastfeeding, CB – mixed feeding)

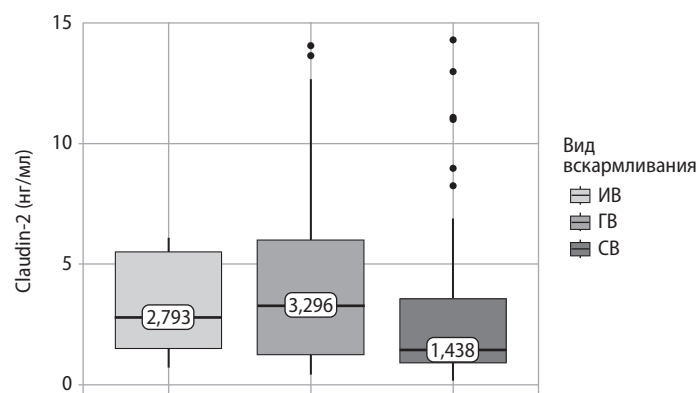


Рисунок 3. Концентрация I-FABP при различных видах вскармливания у детей 2 группы (Вид вскармливания: ИВ – искусственное вскармливание, ГВ – грудное вскармливание, СВ – смешанное вскармливание)

Figure 3. Comparative analysis of the I-FABP level in premature infants depending on the type of feeding (Type of feeding: IV – artificial feeding, GW – breastfeeding, CB – mixed feeding)

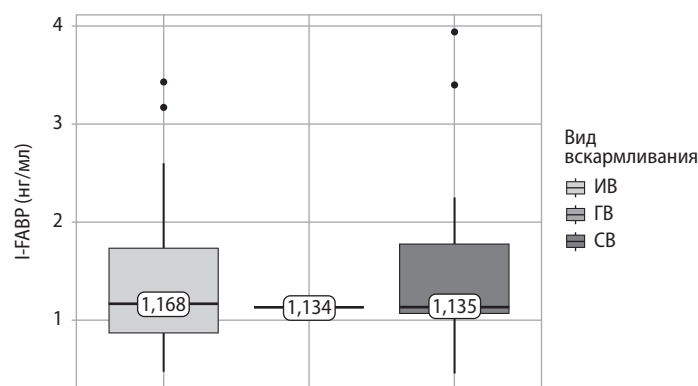
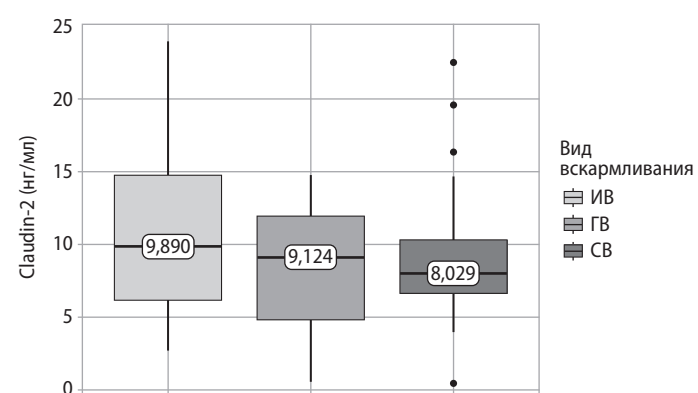


Рисунок 4. Концентрация Claudin-2 при различных видах вскармливания у детей 2 группы (Вид вскармливания: ИВ – искусственное вскармливание, ГВ – грудное вскармливание, СВ – смешанное вскармливание)

Figure 4. Concentration of Claudin-2 during various types of feeding in children of group 2 (Type of feeding: IV – artificial feeding, GW – breastfeeding, CB – mixed feeding)



Обсуждение полученных результатов

У детей первых дней жизни, рождённых преждевременно, концентрация Claudin-2 выше, чем у доношенных новорождённых, что демонстрирует выявленная корреляционная зависимость между парацеллюлярным механизмом ППТК и сроком гестации ($r_s = -0,507$, $p < 0,001$), при этом трансмембранный путь транспорта биомолекул стабилен вне зависимости от степени гестационной зрелости, что доказывается отсутствием корреляционной связи с I-FABP и согласуется с данными полученными Shores et al. в 2020 году [17]. Повышение парацеллюлярной проницаемости кишечного барьера у недоношенных детей, по нашему мнению, является адаптивным механизмом, направленным на ППТК с целью обеспечения более высоких нутритивных потребностей у недоношенных детей. Это согласуется с известными научными данными в отношении обогащенного нутриентами состава женского грудного молока у преждевременно родивших матерей [21, 22]. Нами впервые определено наличие прямой положительной связи между показателями, характеризующими различные пути молекулярного транспорта ($r_s = 0,44$, $p < 0,001$), что подтверждает содружественность и однонаправленность изменений маркеров кишечного барьера. Также в процессе исследования установлены логичные взаимосвязи антропометрических показателей при рождении и уровня Claudin-2, следует отметить, что связь показателя с гестационным возрастом более значима, что подтверждает преимущество данного фактора в оценке гестационной зрелости новорожденного.

При оценке взаимосвязи субстрата для энтерального вскармливания и маркеров кишечной проницаемости не установлено статистически значимых различий, что, вероятно связано с ранним периодом исследования маркеров, недостаточным для определения благотворного действия

грудного вскармливания на кишечный барьер. Представленные данные не совпадают с малочисленными научными исследованиями, в которых выявляется взаимосвязь концентрации Claudin-2 и вида вскармливания [7, 23, 24]. Кроме того, работы, в которых отмечается данная зависимость достаточно противоречивы. Beggs M. с соавторами показали, что концентрация Claudin-2 увеличивается при грудном вскармливании для повышения транспорта нутриентов [24], в то время как Griffiths V. с соавторами связывают повышенную экспрессию Claudin-2 с воспалительным процессом в кишечнике на фоне вскармливания адаптированными молочными смесями [7]. Необходимо проведение дальнейших исследований для определения роли вида вскармливания на кишечную проницаемость, тем не менее, проведенное исследование не опровергает концепцию протективного влияния грудного молока на состояние кишечника.

Полученные данные относительно отсутствия взаимосвязи между кишечной проницаемостью и проводимой антибактериальной терапией у детей согласуются с исследованием D. Sochaczewska с соавторами (2022 г.), где установлено, что в неонатальном периоде антибактериальные препараты не изменяют уровень I-FABP [25].

Представленное исследование является пилотным и полученные данные требуют дальнейшего подтверждения с большим числом пациентов в выборке для увеличения достоверности полученных результатов. Также ограничением исследования мы считаем тот факт, что маркеры Claudin-2 и I-FABP в настоящее время не используются в клинической деятельности, а служат только в научных целях, однако, проведенное исследование расширяет представление об их диагностической значимости и вносит вклад в создание референсных значений и внедрение в широкую практику [26].

Литература | References

- Andreev D.N. The role of intestinal mucosal permeability disorders in the genesis of functional diseases of the gastrointestinal tract. *Consilium Medicum*. 2019; 21 (8): 29–34. (in Russ.) doi: 10.26442/20751753.2019.8.190539.
Андреев Д.Н. Роль нарушения проницаемости слизистой оболочки кишечника в генезе функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта. *Consilium Medicum*. 2019; 21 (8): 29–34. doi: 10.26442/20751753.2019.8.190539.
- Maev I.V., Andreev D.N. Syndrome of increased epithelial permeability in gastroenterology. Moscow: Prima Print. (Practical gastroenterology). 2022; 48. (in Russ.) ISBN 978–5–6046641–8–6.
Маев И.В., Андреев Д.Н. Синдром повышенной эпителиальной проницаемости в гастроэнтерологии. Москва: Прима Принт. (Практическая гастроэнтерология). 2022; 48. ISBN 978–5–6046641–8–6.
- Kaczmarczyk M., Löber U., Adamek K. et al. The gut microbiota is associated with the small intestinal paracellular permeability and the development of the immune system in healthy children during the first two years of life. *Journal of Translational Medicine*. 2021; 19 (1): 177. doi: 10.1186/s12967–021–02839-w.
- Giorgio V., Margiotta G., Stella G. et al. Intestinal Permeability in Children with Functional Gastrointestinal Disorders: The Effects of Diet. *Nutrients*. 2022; 14 (8): 1578. doi: 10.3390/nu14081578.
- Serek P., Oleksy-Wawrzyniak M. The Effect of Bacterial Infections, Probiotics and Zonulin on Intestinal Barrier Integrity. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021; 22 (21): 11359. doi: 10.3390/ijms222111359.
- Bakhvalov A.R., Tsepilova M.O., Polyakova K.D., Kalinina E.Y. Modern concepts of the biological role and clinical significance of claudins. *Children's Medicine of the North-West*. 2024; 1 (12): 59–64. (in Russ.) doi: 10.56871/CmN-W.2024.81.97.005.
Бахвалов А.Р., Цепилова М.О., Полякова К.Д., Калинина Е.Ю. Современные представления о биологической роли и клиническом значении клаудинов. *Детская медицина Северо-Запада*. 2024; 1 (12): 59–64. doi: 10.56871/CmN-W.2024.81.97.005.
- Griffiths V., Assaf N.A., Khan R. Review of claudin proteins as potential biomarkers for necrotizing entero-

- colitis. *Irish Journal of Medical Science*. 2021; 190 (4): 1465–1472. doi: 10.1007/s11845–020–02490–2.
8. Ahmad R., Kumar B., Tamang R.L. et al. P62/SQSTM1 binds with claudin-2 to target for selective autophagy in stressed intestinal epithelium. *Communications Biology*. 2023; 6: 740. doi: 10.1038/s42003–023–05116–2.
 9. Zhao X., Zeng H., Lei L. et al. Tight junctions and their regulation by non-coding RNAs. *International Journal of Biological Sciences*. 2021; 17(3): 712–727. doi: 10.7150/ijbs.45885
 10. Wang K., Tao G., Sun Z., Sylvester K.G. Recent Potential Noninvasive Biomarkers in Necrotizing Enterocolitis. *Gastroenterology Research and Practice*. 2019; 2019: 8413698. doi: 10.1155/2019/8413698.
 11. Stojanović O., Miguel-Aliaga I., Trajkovski M. Intestinal plasticity and metabolism as regulators of organismal energy homeostasis. *Nature Metabolism*. 2022; 4 (11): 1444–1458. doi: 10.1038/s42255–022–00679–6.
 12. Zvyagin A.A., Bavykina I.A., Vecherkin V.A., Shishkina V.V. Intestinal fatty acid binding protein as a marker of small intestine condition in children with autism. *Pediatrics. The G.N. Speransky Journal*. 2022; 101 (6): 37–44. (in Russ.) doi: 10.24110/0031–403X-2022–101–6–37–44.
- Звягин А.А., Бавыкина И.А., Вечеркин В.А., Шишкина В.В. Интестинальный белок, связывающий жирные кислоты, как маркер состояния тонкого кишечника у детей с аутизмом. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2022; 101 (6): 37–44. doi: 10.24110/0031–403X-2022–101–6–37–44.
13. Khavkin A.I., Zhirnova S.A., Novikova V.P. Biological and clinical significance of intestinal fatty acid binding protein in clinical practice. *Issues of children's dietetics*. 2020; 18 (1): 56–62. (in Russ.) doi: 10.20953/1727–5784–2020–1–56–62.
- Хавкин А.И., Жирнова С.А., Новикова В.П. Биологическое и клиническое значение интестинального белка, связывающего жирные кислоты, в клинической практике. *Вопросы детской диетологии*. 2020; 18 (1): 56–62. doi: 10.20953/1727–5784–2020–1–56–62.
14. Bykova S.V., Sabelnikova E.A., Novikov A.A. et al. Zonulin and I-FABP are markers of enterocyte damage in celiac disease. *Therapeutic Archive*. 2022; 94 (4): 511–516. (in Russ.) doi: 10.26442/00403660.2022.04.201480.
- Быкова С.В., Сабельникова Е.А., Новиков А.А. и др. Зонулин и I-FABP – маркеры повреждения энтероцитов при целиакии. *Терапевтический архив*. 2022; 94 (4): 511–516. doi: 10.26442/00403660.2022.04.201480.
15. Prikhodchenko N.G., Shumatova T.A., Ni A.N. et al. Pathogenetic and diagnostic significance of monitoring the intestinal fraction of fatty acid binding proteins in children with gastrointestinal forms of food allergies. *Medical advice*. 2021; 11: 66–71. (in Russ.) doi: 10.21518/2079–701X-2021–11–66–71.
- Приходченко Н.Г., Шуматова Т.А., Ни А.Н. и др. Патогенетическая и диагностическая значимость мониторинга кишечной фракции белков, связывающих жирные кислоты, у детей с гастроинтестинальными формами пищевой аллергии. *Медицинский Совет*. 2021; 11: 66–71. doi: 10.21518/2079–701X-2021–11–66–71.
16. Abdel-Haie O.M., Behiry E.G., E. Almonaem R.A. et al. Predictive and diagnostic value of serum intestinal fatty acid binding protein in neonatal necrotizing enterocolitis (case series). *Annals of Medicine & Surgery*. 2017; 21: 9–13. doi: 10.1016/j.amsu.2017.05.010.
 17. Shores D.R., Fundora J., Go M. et al. Normative values for circulating intestinal fatty acid binding protein and calprotectin across gestational ages. *BMC Pediatrics*. 2020; 20 (1): 250. doi: 10.1186/s12887–020–02142–5.
 18. Sturgeon C., Fasano A. Zonulin, a regulator of epithelial and endothelial barrier functions, and its involvement in chronic inflammatory diseases. *Tissue Barriers*. 2016; 4 (4): e1251384. doi: 10.1080/21688370.2016.1251384.
 19. Drozdowski L.A., Clandinin T., Thomson A.B.R. Ontogeny, growth and development of the small intestine: Understanding pediatric gastroenterology. *World Journal of Gastroenterology*. 2010; 16 (7): 787–799. doi: 10.3748/wjg.v16.i7.787.
 20. Catassi C., Bonucci A., Coppa G.V. et al. Intestinal Permeability. Changes during the First Month. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 1995; 21 (4): 383–386. doi: 10.1097/00005176–199511000–00003.
 21. Somasundaram I., Kaingade P., Bhonde R. Somasundaram I. Preterm Breast Milk Composition. In: *Stem cell and Non-stem Cell Components of Breast Milk*. Springer, Singapore. 2023: 55–62. doi: 10.1007/978–981–99–0647–5_6.
 22. Chen G., Xu R., Zhang J. et al. Composition of breast milk from mothers of premature and full-term infants and its influence in Z-Scores for infant physical growth. *BMC Pediatrics*. 2024; 24 (1): 292. doi: 10.1186/s12887–024–04757–4.
 23. Gunasekaran A., Eckert J., Burge K. et al. Hyaluronan 35 kDa enhances epithelial barrier function and protects against the development of murine necrotizing enterocolitis. *Pediatric Research*. 2020. 87 (7): 1177–1184. doi: 10.1038/s41390–019–0563–9.
 24. Beggs M.R., Young K., Plain A. et al. Maternal Epidermal Growth Factor Promotes Neonatal Claudin-2 Dependent Increases in Small Intestinal Calcium Permeability. *Function*. 2023; 4 (5): 33. doi: 10.1093/function/zqad033.
 25. Sochaczewska D., Ziętek M., Dołęgowska B. et al. Implications of Indirect Biomarkers of Intestinal Permeability in the Stools of Newborns and Infants with Perinatal Risk Factors for Intestinal Colonization Disorders and Infant Feeding Patterns. *Nutrients*. 2022; 14 (11): 2224. doi: 10.3390/nu14112224.
 26. Khavkin A.I., Tsepilova M.O. Claudin is a promising biomarker of intestinal wall permeability. *Archives of Pediatrics and Pediatric Surgery*. 2024; 2(2):76–79. doi: 10.31146/2949–4664-apps-2–2–76–79.
- Хавкин А.И., Цепилова М.О. Клаудин перспективный биомаркер проницаемости кишечной стенки. *Архив педиатрии и детской хирургии*. 2024; 2(2):76–79. doi: 10.31146/2949–4664-apps-2–2–76–79.