

Феномен проницаемости кишечной стенки и его взаимосвязь с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Современные представления о проблеме

Каштанова Д. А., Ткачева О. Н.

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России Обособленное структурное подразделение “Российский геронтологический научно-клинический центр”. Москва, Россия

Возможные изменения проницаемости кишечного барьера при различных патологиях широко обсуждаются в научном сообществе. До сих пор нет единого мнения, может ли высокая проницаемость кишечной стенки приводить к хроническим неинфекционным заболеваниям, однако появляется все больше сведений, что повышенная проницаемость может усугублять течение некоторых из них. В статье рассмотрено современное видение проблемы проницаемости, в т.ч. его потенциальный вклад в развитие сердечно-сосудистых патологий, которые по сей день являются причиной смертности номер один как в России, так и во всем мире.

Ключевые слова: проницаемость кишечной стенки, микробиота кишечника, метаболические нарушения, сердечно-сосудистые заболевания.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 06/02-2020

Рецензия получена 30/03-2020

Принята к публикации 06/04-2020



Для цитирования: Каштанова Д. А., Ткачева О. Н. Феномен проницаемости кишечной стенки и его взаимосвязь с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Современные представления о проблеме. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(3):2474. doi:10.15829/1728-8800-2020-2474.

The phenomenon of intestinal permeability and its association with cardiovascular disease. Current status

Kashtanova D. A., Tkacheva O. N.

Russian Clinical and Research Center of Gerontology, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Changes in the intestinal permeability in various pathologies are widely discussed in the scientific community. There is still no consensus on whether high intestinal permeability can lead to chronic noncommunicable diseases, but there is much evidence that increased permeability can aggravate some of them. The article discusses a modern vision of the intestinal permeability including its potential contribution to the development of cardiovascular pathologies, which are the number one mortality cause both in Russia and around the world.

Key words: intestinal permeability, gut microbiota, metabolic disorders, cardiovascular diseases.

*Corresponding author:
dr.kashtanova@gmail.com

Received: 06/02-2020

Revision Received: 30/03-2020

Accepted: 06/04-2020

For citation: Kashtanova D. A., Tkacheva O. N. The phenomenon of intestinal permeability and its association with cardiovascular disease. Current status. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(3):2474. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2474.

Relationships and Activities: none.

Kashtanova D. A.* ORCID: 000-0001-8977-4384, Tkacheva O. N. ORCID: 0000-0002-4193-688X.

ЛПС — липополисахарид, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТМА — триметиламин, ТМАО — триметиламиноксид.

Введение

Кишечная стенка непрерывно выполняет, на первый взгляд, противоположные функции: абсорбцию нутриентов и защиту от проникновения “чужеродных” организмов человека соединений [1].

Здесь же происходит взаимодействие микробиоты кишечника с иммунной системой человека, и слизистая, с одной стороны, позволяет сосуществовать симбиотным бактериям, а с другой стороны, — поддерживает баланс воспалительных реакций для

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: dr.kashtanova@gmail.com

Тел.: +7 (916) 393-91-88

[Каштанова Д. А.* — с.н.с. лаборатории трансляционных исследований в геронтологии, ORCID: 000-0001-8977-4384, Ткачева О. Н. — директор, ORCID: 0000-0002-4193-688X].

защиты от проникновения патогенов или чрезмерной транслокации компонентов бактериальных клеток [2, 3]. При этом даже у здоровых людей в крови детектируются эндотоксины, в т.ч. липополисахарид (ЛПС) грамотрицательных бактерий. По всей видимости, он может участвовать в поддержании нормальной напряженности иммунной системы. Однако у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени, нарушениями метаболизма глюкозы и липидов, сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) уровни ЛПС значительно выше, чем у здоровых людей [4, 5]. Хорошо известно, что все эти расстройства объединяет вялотекущее воспаление. Но вопрос, что запускает это воспаление, до сих пор остается открытым. Насколько велика роль проницаемости кишечной стенки в этих процессах, еще предстоит изучить. Однако к настоящему времени выполнено немало интересных работ, результаты которых указывают на возможные механизмы влияния проницаемости кишечного барьера на здоровье человека. Настоящий обзор посвящен современным представлениям о феномене кишечной проницаемости и его взаимосвязи с развитием ССЗ.

“Уровни защиты” кишечной стенки

Физиологический барьер кишечника — это система, представленная взаимодействующими друг с другом структурами.

1. Микробиота кишечника

Микробиота кишечника служит первым “барьером” и препятствует инвазии патогенных микроорганизмов. За последние годы было открыто множество новых механизмов влияния симбионтов на здоровье человека [6]. От ассоциативных и описательных, исследования стали переходить к интервенционным. Наиболее ярко можно наблюдать протективный эффект микробиоты при тяжелейшем состоянии — рецидивирующей диарее, ассоциированной с инфекцией *Clostridium difficile*. По данным разных исследований, эффективность метода трансплантации фекальной микробиоты варьируется от 70% до 100% [7, 8], что однозначно превышает эффективность антибактериальной терапии. Метод показал столь высокую результативность, что стремительно вошел в клиническую практику, даже несмотря на ограничения в спонсировании и продвижении исследований. За последние годы опубликованы результаты работ, в которых изучали эффекты трансплантации микробиоты кишечника при совершенно различных состояниях, уже далеких от рецидивирующей клостридиальной диареи. Так, в 2019г Costello SP, et al. опубликовали результаты исследования, согласно которым возможна коррекция течения и поддержание клинической и эндоскопической ремиссии язвенного колита после трансплантации микробиоты [9]. Трансплан-

тация микробиоты от доноров с нормальной массой тела улучшает чувствительность к инсулину у реципиентов с метаболическим синдромом [10]. В журнале Американской ассоциации микробиологов сравнительно недавно были анонсированы результаты изучения влияния трансплантации на мукозальные протеом и микробиом свиней. Было показано, что трансплантация стимулирует аутофагию слизистой оболочки кишечника и частично восстанавливает повреждения кишечного барьера, вызванные инвазией штамма K88 *Escherichia coli*, что отражалось в восстановлении уровней диаминооксидазы сыворотки и D-лактата [11]. Одним из механизмов влияния микробиоты на целостность кишечного барьера может быть секреция экстрацеллюлярных везикул. Продукция везикул широко обуславливается бактерией *Akkermansia muciniphila* стимулирует экспрессию белков плотных контактов в монокультурах клеток Caco-2, восстанавливает адекватную проницаемость кишечной стенки у мышей, находящихся на высокожировом питании [12].

2. Экстрацеллюлярный барьер

Образованная гликозилированными белками слизь, выстилающая кишечный эпителий на всем его протяжении, препятствует непосредственному контакту потенциально вредных веществ и патогенов с клетками кишечника [13]. В толстой кишке муциновый слой имеет более сложную организацию, чем в тонкой, а также более плотную структуру вблизи клеток, и более рыхлую — в просвете. Как правило, микроорганизмы или их компоненты не проходят дальше рыхлых поверхностных структур мукозы, которые в норме быстро обновляются [14]. Качественные и количественные нарушения композиции муцинов фиксируются у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника [15], микроорганизмы фактически могут соприкоснуться непосредственно с эпителиальными клетками кишечника, даже если слизистый слой при этом утолщен. У модельных животных, нокаутированных по MUC-2 [16], развивается спонтанный колит, аналогичная картина наблюдается у мышей с недостатком O-связанных олигосахаридов мукозы [17]. Во внешнем слое мукозы обитает та самая бактерия *Akkermansia muciniphila*, которая может расщеплять его компоненты. У пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника ее представленность снижена [18, 19].

3. Эпителиальный слой

Эпителиальная ткань не только служит барьером между внешней и внутренней средой, но также может выполнять секреторную и абсорбирующую функции. Эпителиальные клетки объединены в единую сеть белками плотных контактов. Белки расположены на границе апикальной и латеральной мембранных поверхностей соседних эпителиальных клеток и состоят из нескольких участков слияния

мембран, называемых “точками поцелуев” [14]. Белки плотных контактов регулируют поток ионов и растворенных веществ, поддерживают полярность клеток. На молекулярном уровне белки плотных контактов представляют собой чрезвычайно разнообразную разветвленную структуру, состоящую как из трансмембранных, так и цитоплазматических белков. Считается, что сами белковые цепи плотных контактов — это динамические структуры, которые постоянно разрушаются, обновляются и могут мобилизовать белки клаудины в ответ на физиологические или патологические воздействия [20]. Однако остается неясным, является ли межклеточное проникновение молекул следствием разделения трансклеточных димеров, разрыва белковых цепей или какого-либо другого пока неизвестного механизма. Интересно, что некоторые патогенные микроорганизмы, включая бактерии и вирусы, приобрели способность проходить через межклеточные соединения, разрушая клаудины и другие структуры белковых цепей плотных контактов, которые обеспечивают структурную целостность эпителиального слоя. Например, *Clostridium perfringens* выделяет токсин, связывающий клаудины 3 и 4, а вирус гепатита С взаимодействует с клаудином 1 [21]. Сложная система работы эпителиального слоя и белковых цепей плотных контактов до сих пор остается предметом анализа, механизмы их взаимодействия с теми или иными агентами в большинстве случаев только предстоит изучить. При воспалительных заболеваниях кишечника наблюдаются не только изменения структуры слизистого слоя, но и эпителиального. Подавление экспрессии целого ряда белков плотных контактов происходит при развитии воспалительных заболеваний кишечника [22]. Примечательно, что в некотором роде схожей структурой обладает гематоэнцефалический барьер, проницаемость которого может нарушаться у пациентов с метаболическими расстройствами, что приводит к снижению когнитивных функций [23], несмотря на то, что гематоэнцефалический барьер, в отличие от кишечного, обладает очень низкой пиноцитарной активностью.

4. Иммунологическая защита

Известно, что кишечник — еще и самый большой орган иммунной системы. Под слоем эпителиальных клеток представлен полноценный пул иммунокомпетентных клеток для индукции антиген-специфического ответа [24]. Адаптивная иммунная система секретирует в просвет кишечника эффекторные факторы, предотвращающие прикрепление патогенов и их проникновение в слизистую. Иными словами, работа иммунной системы кишечника с просветными антигенами начинается уже в слизистом слое. Иммунный барьер — один из самых сложно организованных, здесь непрерывно идет работа с микроорганизмами, их компонентами. Его

состояние не менее важно, чем состояние слизистой или эпителия и, разумеется, тесно коррелирует с их благополучием [25].

5. Васкулярный барьер

Помимо перечисленных сравнительно недавно стали выделять еще один барьер — сосудистое русло. Наблюдая за функциональным сходством между гематоэнцефалическим барьером и кишечным барьером, Spadoni I, et al. предположили, что схожая структура в кишечнике может быть ответственна за предотвращение транслокации бактерий или микробных компонентов, сумевших пробраться через все предшествующие барьеры [26, 27], и именовали ее “кишечно-сосудистым барьером”. Кровеносные капилляры связаны с перипитами и кишечными глиальными клетками и образуют “кишечно-сосудистую единицу”. Мыши, лишённые этой структуры, погибают от массивного разрушения эпителиального слоя кишки и молниеносного сепсиса [28]. Когда эндотелий не поврежден, возможна диффузия через него небольших молекул. Но при его разрушении, например, инфекции *Salmonella enterica* серовара *Typhimurium*, которая разрушает кишечно-сосудистый барьер, становится возможной транслокация более крупных молекул. Однако впоследствии они обнаруживаются только в печени, но не детектируются в селезенке [27]. Таким образом, уже за пределами кишечной стенки включается печень — очередной барьер на пути проникновения бактерий в системный кровоток.

Современный взгляд на клиническую значимость и возможности определения степени проницаемости кишечного барьера

С феноменом кишечной проницаемости наиболее близко и хорошо знакомы гепатологи. Это и не удивительно, печень берет на себя удар в случае несостоятельности кишечного барьера. Несмотря на то, что в печени микроорганизмы не персистируют, даже у здоровых людей она подвергается воздействию следовых количеств бактериальных рибонуклеиновых кислот или ЛПС [29, 30], выступая при этом щитом и противодействуя их распространению. Вместе с тем, возможности печени далеко не бесконечны, особенно в условиях воздействия других факторов. Массивный приток микробных компонентов активирует взаимодействующие с ними рецепторы, которые в большом количестве представлены в печени. Это запускает процессы воспаления, фактически, локальный воспалительный шторм, что может индуцировать развитие фиброза печени [31, 32]. Для развития неалкогольной жировой болезни печени нужен “двойной удар”, первый из которых — накопление липидов в печени. Вторым — воспаление.

В ряде клинических исследований с применением теста с лактулозой и маннитолом было пока-

зано нарастание кишечной проницаемости у пациентов со стеатозом и еще более высокая проницаемость при развитии стеатогепатита [33, 34]. Также хорошо известно, что синдром избыточного бактериального роста, иными словами, нарушение микробного барьера, ассоциирован с прогрессированием заболеваний печени [35]. Особенно выраженным повышением кишечной проницаемости становится при развитии цирроза [36], причем степень бактериальной транслокации в этом случае достоверно и явно нарастает с прогрессированием цирротического поражения печени [37], а уровни бактериальной дезоксирибонуклеиновой кислоты могут служить независимым предиктором смертности в этой когорте пациентов [38]. Сама по себе бактериальная транслокация является фундаментальной основой развития осложнений цирроза печени. Бактериальная транслокация, циркуляция ЛПС стимулируют развитие гепаторенального синдрома [39], спонтанного бактериального перитонита [38], печеночной энцефалопатии [40]. Кроме того, ЛПС стимулирует высвобождение фактора VII и фактора фон Виллебранда, что делает его потенциальным участником в развитии тромбозов воротной вены [41]. При заболевании, ярко отражающем изменение кишечной проницаемости, — целиакии, часто наблюдается также поражение печени [42].

Возникает вопрос: есть ли в медицинском арсенале метод, позволяющий достоверно судить о выраженности проницаемости кишечной стенки? Одним из давно используемых неинвазивных тестов для измерения ее проницаемости является тест с неметаболизируемыми сахарами разного размера, например, маннитолом и лактулозой. В течение 6-12 ч после перорального употребления измеряется их экскреция с мочой. Считается, что за первые 6 ч возможна оценка проницаемости верхних отделов кишечника, в последующие часы — проксимальных отделов тонкой кишки или толстого кишечника. Соотношение сахаров различной молекулярной массы в моче отражает степень проницаемости [43]. Этот способ оценки наиболее изучен и давно используется в клинических исследованиях. Существуют и другие тесты, такие как тест с экскрецией этилендиаминтетрауксусной кислоты, полиэтиленгликоля, D-ксилозы. Важно отметить, что ни один из них не является абсолютно надежным или достаточно чувствительным, чтобы ввести его в широкую клиническую практику. Для функциональных проб с экскрецией с мочой неперевариваемых маркеров принципиальными будут моторика желудочно-кишечного тракта, а также, например, индивидуальные особенности роста и веса человека и распределения маркеров в организме.

Как потенциальный маркер проницаемости сегодня рассматривается также зонулин, белок, который модулирует кишечную проницаемость,

нарушая систему белков плотных контактов [44]. Уровень этого белка может повышаться как в крови, так и в кале у пациентов с аутоиммунными заболеваниями, в т.ч. с сахарным диабетом 1 типа, болезнью Крона, целиакией, а также заболеваниями, на первый взгляд, далекими от кишечника — шизофренией или хронической болезнью почек [44]. Тем не менее, требуется проведение более масштабных проспективных исследований для понимания значимости этого маркера в оценке проницаемости кишечника и возможности использования его в практике. В настоящее время нет теста, оценивающего проницаемость кишечной стенки, который можно было бы назвать золотым стандартом диагностики.

Роль проницаемости кишечной стенки в развитии метаболических нарушений и ССЗ

Имеет ли значение кишечная проницаемость в состоянии здоровья людей без аутоиммунных заболеваний, болезней печени или воспалительных заболеваний кишечника? Все большее число исследований сегодня свидетельствует о возможной роли состояния кишечника и нарушения его барьерных функций в развитии метаболических расстройств, эпидемий XXI века — ожирения, ССЗ, сахарного диабета 2 типа. Этот широкий круг патологий объединяет системное вялотекущее воспаление, или как сегодня его называют “воспаление, ассоциированное со старением” [45]. При проявлениях метаболического синдрома наблюдается, так называемая, метаболическая эндотоксемия [46, 47], фиксируется рост уровней компонентов бактериальных мембран в крови, в т.ч. высокая сывороточная активность ЛПС [48, 49]. А в недавнем исследовании у пациентов с синдромом раздраженного кишечника были обнаружены более высокие показатели проницаемости кишечной стенки в пожилом возрасте в сравнении с более молодыми пациентами. Подобная закономерность наблюдалась и в группе здоровых людей, однако после поправок на множественное сравнение разница оказалась незначимой [50].

В американском длительном исследовании, включившем >3300 тыс. человек, было убедительно показано, что наличие запора, независимо от всех других изучаемых факторов, ассоциировано со смертностью от всех причин, наступлением сердечно-сосудистых событий, ишемического инсульта [51]. Не исключено, что промежуточным звеном между этими состояниями может быть кишечная проницаемость, т.к. запор сам по себе ассоциирован с более высокими показателями проницаемости кишечника и системным вялотекущим воспалением [52]. Пациенты с воспалительными заболеваниями кишечника, которые имеют достоверно высокую проницаемость кишечного барьера, имеют более высокий

риск развития ССЗ, что особенно выражено в отсутствии адекватного контроля и успешной терапии заболевания кишечника [53].

На небольшой когорте участников было зафиксировано значимое повышение уровня зонулина у пациентов с артериальной гипертонией [54]. Также есть свидетельства того, что при хронической сердечной недостаточности запускается порочный круг — нарушается нормальный сосудистый барьер, что приводит к еще большим концентрациям ЛПС и большей выраженности системного вялотекущего воспаления, которое, в свою очередь, усугубляет течение сердечной недостаточности [55, 56].

В последние годы активно обсуждается роль синтезируемого некоторыми бактериями триметиламина (ТМА) и его оксида (ТМАО) в развитии атеросклероза [57]. В условиях *in vivo* было обнаружено, что их уровни зависят не только от представленности микроорганизмов, способных продуцировать ТМА, но и от степени проницаемости кишечного барьера [58]. Развитие у модельных животных гипертензии происходит именно на фоне повышения проницаемости кишечной стенки для ТМА [59]. Последний производится бактериями из L-карнитина, бетаина, холина, лецитина и даже антиоксиданта эрготионеина — довольно безопасных веществ, которые человек регулярно получает с пищей [60]. Иными словами, для повышения концентрации ТМА необходимо, как минимум, еще одно условие — в микробиоте должны быть в достаточной мере представлены бактерии, способные его производить.

Сравнительно недавно в метаанализе 19 проспективных исследований, в общей сложности включившем >19 тыс. человек, было показано, что уровень ТМАО ассоциируется со смертностью от всех причин. Однако в анализ были включены лица, которые уже находились в группе высокого риска, а анализ предшественников ТМАО не проводился; кроме того, в исследованиях, включенных в метаанализ, не всегда изучался характер питания [61].

Механизмы влияния ТМАО на организм человека до сих пор плохо изучены и в значительной мере носят характер предположений. ТМАО содержится в одном из главных компонентов самой здоровой, средиземноморской диеты — в рыбе [62]. Примечательно, что концентрация ТМАО в моче жителей Японии значительно выше, чем у жителей США, вместе с тем, в Японии выше продолжительность жизни, а в США — смертность от возраст-ассоциированных заболеваний [63]. Некоторые исследователи считают более правильным подходом измерение уровня ТМА, как предшественника ТМАО, т.к. возможно именно он оказывает токсическое воздействие, в т.ч. на кардиомиоциты [64]. Повышение концентрации ТМА и его негативное влияние может быть следствием высокой проницаемости кишечника в совокупности с чрезмерным

ростом бактерий, способных его продуцировать, большинство из которых считаются условными патогенами. В ряде научных работ, одна из которых была проведена авторами обзора, была обнаружена корреляция между ростом условно-патогенных бактерий в составе микробиоты и утолщением комплекса интима-медиа [65, 66]. В число кишечных патогенов, ассоциированных с атеросклерозом сонных артерий, вошел род *Serratia*, генетический материал которого, согласно результатам других исследований, обнаруживали непосредственно в атеросклеротических бляшках [67].

Накоплено немало данных о стимуляции и прогрессировании атеросклероза, эндотелиальной дисфункции на фоне воздействия ЛПС бактерий [68]. В исследовании Carnevale R, et al. была продемонстрирована миграция ЛПС кишечной *Escherichia coli* в атеросклеротические бляшки сонных артерий. Концентрация ЛПС в крови оказалась значительно выше у пациентов с атеросклерозом в сравнении с контролем, при этом ЛПС “дозозависимым” способом активировал toll-подобные рецепторы 4 типа в сонных артериях, запуская, тем самым, каскад воспалительных реакций. В последовательных срезах атеросклеротических бляшек после эндартерэктомии во всех образцах сонных артерий (полученных от 10 пациентов) с помощью иммуногистохимического анализа была обнаружена иммунореактивность к антителам ЛПС *Escherichia coli*. В работе измеряли и уровень зонулина, который также оказался достоверно выше у пациентов с атеросклерозом в сравнении с контрольной группой [69]. Показано, что помимо непосредственной активации процессов воспаления, ЛПС стимулирует отложение липидов за счет повышения экспрессии белка, связанного с дифференцировкой жировой ткани [68].

Примечательно, что подселение AроЕ-дефицитным мышам упомянутой ранее бактерии *Akkermansia muciphila* ведет к уменьшению проницаемости кишечной стенки, снижению уровня метаболической эндотоксемии и выраженности атеросклеротического поражения сосудов [70]. Можно предположить, что нарушения барьеров, начиная с нарушения микробной защиты симбионтами и чрезмерного роста потенциально иммуногенных бактерий, и заканчивая патологиями сосудистого барьера, могут играть значимую роль в развитии ССЗ, которые остаются причиной смерти номер один во всем мире. Есть ли на сегодняшний день доказанные методы управления кишечной проницаемостью?

Коррекция кишечной проницаемости в профилактике хронических неинфекционных заболеваний

Число медицинских исследований, публикаций, журналов растет день ото дня. Многие озабочены поиском волшебных средств для продления

жизни и “полипилюли” для решения всех проблем. Но чаще всего в профилактике наибольшую эффективность демонстрируют те неспецифические методы, которые, пожалуй, известны всем, можно лишь видеть их под новым углом во всех более качественных исследованиях.

Так, не одно исследование показало повышение проницаемости кишечного барьера и рост уровня провоспалительных цитокинов при высокожировой диете или диете, богатой простыми углеводами [71-74]. Напротив, питание, богатое растительными волокнами, способствует продукции короткоцепочечных жирных кислот, нормализующих барьерную функцию кишечника и подавляющих воспаление как в кишечнике, так и на системном уровне [75, 76], оказывая профилактическое воздействие на развитие в т.ч. и ССЗ. Но, несмотря на очевидность рекомендаций, в мире, где четко прослеживается распространение привычек “западного образа жизни”, наблюдается низкое потребление растительных волокон. При рекомендуемой Всемирной организацией здравоохранения норме потребления клетчатки (30 г), подавляющее большинство стран “недоедает” положенных “пяти порций растительных продуктов в день” [77, 78]. Критически важным в поддержании целостного барьера является также витамин D, который оказывает положительное влияние и на уменьшение выраженности системного вялотекущего воспаления, и на предупреждение развития метаболического синдрома [79, 80].

Физическая активность снижает уровни системного вялотекущего воспаления, более того, играет важную роль в поддержании нормальной проницаемости гематоэнцефалического барьера [81, 82], защищает человека от нейровоспаления и развития нейродегенеративных заболеваний. К сожалению, большинство пациентов не получают физических нагрузок в виде минимально рекомендуемых 150 мин/нед.

Распространенные сегодня нарушения сна, его фрагментация ведут к окислительному стрессу, вялотекущему системному воспалению, а затем и к метаболическим расстройствам [83]. Хроническая депривация сна может приводить к нарушениям работы кишечника; это было блестяще продемонстрировано в ряде работ соотечественника И. Н. Пигарева [84], и, возможно, служит объяснением механизмов влияния сна на метаболический статус.

Возможна ли медикаментозная коррекция проницаемости кишечной стенки?

Поскольку в настоящее время нет ни достаточно чувствительных методов для диагностики нарушений проницаемости кишечной стенки, ни однозначного понимания референсных значений

“нормальной проницаемости”, можно говорить только о феномене как о потенциальном звене в патогенезе заболеваний, но не об отдельной нозологии. Вместе с тем, оказалось, что есть возможность рассчитывать на плейотропные эффекты некоторых препаратов, назначаемых для предотвращения возникновения повреждений слизистой оболочки на фоне приема противовоспалительных средств или при некоторых других состояниях. К таким препаратам относится ребамипид, индуктор простагландина E2. Препарат оказался эффективным в предупреждении повреждений слизистой при приеме двойной антиагрегантной терапии или монотерапии аспирином [85], а также нестероидной противовоспалительной терапии [86].

В ряде исследований было обнаружено, что ребамипид способен восстанавливать барьерную функцию кишечника на разных уровнях. В работе японских исследователей Yasuda-Onozawa Y, et al. было показано, что ребамипид значительно повышает продукцию муцина MUC-2 в культурах клеток и, таким образом, может способствовать восстановлению слизистого барьера кишечника [87]. *In vivo* [88] Lai Y, et al. был показан положительный эффект препарата и на следующем “уровне” — эпителиального барьера: ребамипид, по данным электронной микроскопии у животных моделей с аспирином-индуцированным поражением кишечника, оказался способен восстанавливать сети белков плотных контактов. Восстановление структуры микроворсинок эпителиального слоя наблюдалось у животных моделей с поражением ее после применения диклофенака [89]. Примечательно, по данным анализа Akagi Sh, et al. ребамипид может восстанавливать целостность барьера и в самом начале желудочно-кишечного тракта [90], снижая выраженность химиотерапевтического орального мукозита, что позволяет рассматривать препарат как потенциальный протектор барьерных функций слизистых.

Заключение

В Древней Греции, до того, как медицинское сообщество пришло к пониманию базовых принципов физиологии организма, считалось, что заболевания возникают “из живота”, подразумевая, что причиной развития болезней является нарушение баланса переваривания и работы желудочно-кишечного тракта. Позже узнали о самом существовании и фундаментальных механизмах развития различных хронических заболеваний. Теория была забыта. Но что, если отчасти древние греки были правы, и “все болезни начинаются в кишечнике”? Возможно, именно проницаемость кишечного барьера является тем самым связующим звеном между изменениями биоты, нарушениями питания, западным образом жизни и развитием хронических неинфекционных заболеваний.

Современные исследования проницаемости кишечной стенки и ее роли в развитии хронических неинфекционных заболеваний пока не дают возможности однозначно судить о барьерной дисфункции, как о ключевом факторе в развитии этих заболеваний. Тем не менее, они позволяют предположить ее существен-

ный вклад и потенциальную важность профилактики феномена, особенно у отдельных групп пациентов.

Отношения и деятельность: авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Turner JR. Intestinal mucosal barrier function in health and disease. *Nat Rev Immunol.* 2009;9:799-809. doi:10.1038/nri2653.
- Macpherson AJ, Harris NL. Interactions between commensal intestinal bacteria and the immune system. *Nat Rev Immunol.* 2004;4:478-85. doi:10.1038/nri1373.
- Maynard CL, Elson CO, Hatton RD, et al. Reciprocal interactions of the intestinal microbiota and immune system. *Nature.* 2012;489:231-41. doi:10.1038/nature11551.
- Moreira AP, Texeira TF, Ferreira AB, et al. Influence of a high-fat diet on gut microbiota, intestinal permeability and metabolic endotoxaemia. *Br J Nutr.* 2012;108:801-9. doi:10.1017/S0007114512001213.
- Drapkina OM, Korneeva ON. Gut microbiota and obesity: Pathogenetic relationships and ways to normalize the intestinal microflora. *Ter Arkhiv.* 2016;88:135-42. (In Russ.) Драпкина О. М., Корнеева О. Н. Кишечная микробиота и ожирение. Патогенетические взаимосвязи и пути нормализации кишечной микрофлоры. *Терапевтический архив.* 2016;88:135-42. doi:10.17116/terarkh2016889135-142.
- Bulgakova SV, Treneva EV, Zakharova NO, et al. Intestinal microbiota: relationship to age-associated diseases (review of literature). *Klin Lab Diagn.* 2019;64:250-6. (In Russ.) Булгакова С. В., Тренева Е. В., Захарова Н. О. и др. Кишечная микробиота: связь с возраст-ассоциированными заболеваниями (обзор литературы). *Клин Лаб Диагн.* 2019;64:250-6. doi:10.18821/0869-2084-2019-64-4-250-256.
- Hui W, Li T, Liu W, et al. Fecal microbiota transplantation for treatment of recurrent *C. difficile* infection: An updated randomized controlled trial meta-analysis. *PLoS One.* 2019;14:e0210016. doi:10.1371/journal.pone.0210016.
- Quraishi MN, Widlak M, Bhala N, et al. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of faecal microbiota transplantation for the treatment of recurrent and refractory *Clostridium difficile* infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;46:479-93. doi:10.1111/apt.14201.
- Costello SP, Hughes PA, Waters O, et al. Effect of Fecal Microbiota Transplantation on 8-Week Remission in Patients With Ulcerative Colitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2019;321:156-64. doi:10.1001/jama.2018.20046.
- Kootte RS, Levin E, Salojarvi J, et al. Improvement of Insulin Sensitivity after Lean Donor Feces in Metabolic Syndrome Is Driven by Baseline Intestinal Microbiota Composition. *Cell Metab.* 2017;26:611-9 e6. doi:10.1016/j.cmet.2017.09.008.
- Cheng S, Ma X, Geng S, et al. Fecal Microbiota Transplantation Beneficially Regulates Intestinal Mucosal Autophagy and Alleviates Gut Barrier Injury. *mSystems.* 2018;3. doi:10.1128/mSystems.00137-18.
- Chelakkot C, Choi Y, Kim DK, et al. Akkermansia muciniphila-derived extracellular vesicles influence gut permeability through the regulation of tight junctions. *Exp Mol Med.* 2018;50:e450. doi:10.1038/emm.2017.282.
- Vereecke L, Beyaert R, van Loo G. Enterocyte death and intestinal barrier maintenance in homeostasis and disease. *Trends Mol Med.* 2011;17:584-93. doi:10.1016/j.molmed.2011.05.011.
- Capaldo CT, Powell DN, Kalman D. Layered defense: how mucus and tight junctions seal the intestinal barrier. *J Mol Med (Berl).* 2017;95:927-34. doi:10.1007/s00109-017-1557-x.
- Dorofeyev AE, Vasilenko IV, Rassokhina OA, et al. Mucosal barrier in ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gastroenterol Res Pract.* 2013;2013:431231. doi:10.1155/2013/431231.
- Wenzel UA, Magnusson MK, Rydstrom A, et al. Spontaneous colitis in Muc2-deficient mice reflects clinical and cellular features of active ulcerative colitis. *PLoS One.* 2014;9:e100217. doi:10.1371/journal.pone.0100217.
- Fu J, Wei B, Wen T, et al. Loss of intestinal core 1-derived O-glycans causes spontaneous colitis in mice. *J Clin Invest.* 2011;121:1657-66. doi:10.1172/JCI45538.
- Rajilic-Stojanovic M, Shanahan F, Guarner F, et al. Phylogenetic analysis of dysbiosis in ulcerative colitis during remission. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19:481-8. doi:10.1097/MIB.0b013e31827fec6d.
- Png CW, Linden SK, Gilshenan KS, et al. Mucolytic bacteria with increased prevalence in IBD mucosa augment in vitro utilization of mucin by other bacteria. *Am J Gastroenterol.* 2010;105:2420-8. doi:10.1038/ajg.2010.281.
- Van Itallie CM, Tietgens AJ, Anderson JM. Visualizing the dynamic coupling of claudin strands to the actin cytoskeleton through ZO-1. *Mol Biol Cell.* 2017;28:524-34. doi:10.1091/mbc.E16-10-0698.
- Beier LS, Rossa J, Woodhouse S, et al. Use of Modified *Clostridium perfringens* Enterotoxin Fragments for Claudin Targeting in Liver and Skin Cells. *Int J Mol Sci.* 2019;20. doi:10.3390/ijms20194774.
- Ahmad R, Sorrell MF, Batra SK, et al. Gut permeability and mucosal inflammation: bad, good or context dependent. *Mucosal Immunol.* 2017;10:307-17. doi:10.1038/mi.2016.128.
- Takechi R, Lam V, Brook E, et al. Blood-Brain Barrier Dysfunction Precedes Cognitive Decline and Neurodegeneration in Diabetic Insulin Resistant Mouse Model: An Implication for Causal Link. *Front Aging Neurosci.* 2017;9:399. doi:10.3389/fnagi.2017.00399.
- Mowat AM, Agace WW. Regional specialization within the intestinal immune system. *Nat Rev Immunol.* 2014;14:667-85. doi:10.1038/nri3738.
- Wang C, Li Q, Ren J. Microbiota-Immune Interaction in the Pathogenesis of Gut-Derived Infection. *Front Immunol.* 2019;10:1873. doi:10.3389/fimmu.2019.01873.
- Spadoni I, Fornasa G, Rescigno M. Organ-specific protection mediated by cooperation between vascular and epithelial barriers. *Nat Rev Immunol.* 2017;17:761-73. doi:10.1038/nri.2017.100.
- Spadoni I, Pietrelli A, Pesole G, et al. Gene expression profile of endothelial cells during perturbation of the gut vascular barrier. *Gut Microbes.* 2016;7:540-8. doi:10.1080/19490976.2016.1239681.
- Spadoni I, Zagato E, Bertocchi A, et al. A gut-vascular barrier controls the systemic dissemination of bacteria. *Science.* 2015;350:830-4. doi:10.1126/science.aad0135.
- Brandl K, Kumar V, Eckmann L. Gut-liver axis at the frontier of host-microbial interactions. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2017;312:G413-9. doi:10.1152/ajpgi.00361.2016.
- Etienne-Mesmin L, Vijay-Kumar M, Gewirtz AT, et al. Hepatocyte Toll-Like Receptor 5 Promotes Bacterial Clearance and Protects Mice Against High-Fat Diet-Induced Liver Disease.

- Cell Mol Gastroenterol Hepatol. 2016;2:584-604. doi:10.1016/j.jcmgh.2016.04.007.
31. Roderfeld M. Matrix metalloproteinase functions in hepatic injury and fibrosis. *Matrix Biol.* 2018;68-69:452-62. doi:10.1016/j.matbio.2017.11.011.
 32. Wree A, Broderick L, Canbay A, et al. From NAFLD to NASH to cirrhosis—new insights into disease mechanisms. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013;10:627-36. doi:10.1038/nrgastro.2013.149.
 33. Ponziani FR, Zocco MA, Cerrito L, et al. Bacterial translocation in patients with liver cirrhosis: physiology, clinical consequences, and practical implications. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018;12:641-56. doi:10.1080/17474124.2018.1481747.
 34. Giorgio V, Miele L, Principessa L, et al. Intestinal permeability is increased in children with non-alcoholic fatty liver disease, and correlates with liver disease severity. *Dig Liver Dis.* 2014;46:556-60. doi:10.1016/j.dld.2014.02.010.
 35. Leung C, Rivera L, Furness JB, et al. The role of the gut microbiota in NAFLD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2016;13:412-25. doi:10.1038/nrgastro.2016.85.
 36. Fukui H. Gut-liver axis in liver cirrhosis: How to manage leaky gut and endotoxemia. *World J Hepatol.* 2015;7:425-42. doi:10.4254/wjh.v7.i3.425.
 37. Wiest R, Lawson M, Geuking M. Pathological bacterial translocation in liver cirrhosis. *J Hepatol.* 2014;60:197-209. doi:10.1016/j.jhep.2013.07.044.
 38. Chen Y, Guo J, Shi D, et al. Ascitic Bacterial Composition Is Associated With Clinical Outcomes in Cirrhotic Patients With Culture-Negative and Non-neutrocytic Ascites. *Front Cell Infect Microbiol.* 2018;8:420. doi:10.3389/fcimb.2018.00420.
 39. Huang LT, Hung JF, Chen CC, et al. Endotoxemia exacerbates kidney injury and increases asymmetric dimethylarginine in young bile duct-ligated rats. *Shock.* 2012;37:441-8. doi:10.1097/SHK.0b013e318244b787.
 40. Wijdicks EF. Hepatic Encephalopathy. *N Engl J Med.* 2016;375:1660-70. doi:10.1056/NEJMra1600561.
 41. Violi F, Lip GY, Cangemi R. Endotoxemia as a trigger of thrombosis in cirrhosis. *Haematologica.* 2016;101:e162-3. doi:10.3324/haematol.2015.139972.
 42. Sainsbury A, Sanders DS, Ford AC. Meta-analysis: Coeliac disease and hypertransaminasaemia. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34:33-40. doi:10.1111/j.1365-2036.2011.04685.x.
 43. Wang L, Llorente C, Hartmann P, et al. Methods to determine intestinal permeability and bacterial translocation during liver disease. *J Immunol Methods.* 2015;421:44-53. doi:10.1016/j.jim.2014.12.015.
 44. Fasano A. Zonulin, regulation of tight junctions, and autoimmune diseases. *Ann N Y Acad Sci.* 2012;1258:25-33. doi:10.1111/j.1749-6632.2012.06538.x.
 45. Hotamisligil GS. Endoplasmic reticulum stress and the inflammatory basis of metabolic disease. *Cell.* 2010;140:900-17. doi:10.1016/j.cell.2010.02.034.
 46. Cox AJ, West NP, Cripps AW. Obesity, inflammation, and the gut microbiota. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3:207-15. doi:10.1016/S2213-8587(14)70134-2.
 47. Piya MK, Harte AL, McTernan PG. Metabolic endotoxaemia: is it more than just a gut feeling? *Curr Opin Lipidol.* 2013;24:78-85. doi:10.1097/MOL.0b013e3182835b4431.
 48. Henao-Mejia J, Elinav E, Jin C, et al. Inflammation-mediated dysbiosis regulates progression of NAFLD and obesity. *Nature.* 2012;482:179-85. doi:10.1038/nature10809.
 49. Kallio KA, Hatonen KA, Lehto M, et al. Endotoxemia, nutrition, and cardiometabolic disorders. *Acta Diabetol.* 2015;52:395-404. doi:10.1007/s00592-014-0662-3.
 50. Wilms E, Troost FJ, Elizalde M, et al. Intestinal barrier function is maintained with aging — a comprehensive study in healthy subjects and irritable bowel syndrome patients. *Sci Rep.* 2020;10:475. doi:10.1038/s41598-019-57106-2.
 51. Sumida K, Molnar MZ, Potukuchi PK, et al. Constipation and risk of death and cardiovascular events. *Atherosclerosis.* 2019;281:114-20. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2018.12.021.
 52. Sket R, Treichel N, Debevec T, et al. Hypoxia and Inactivity Related Physiological Changes (Constipation, Inflammation) Are Not Reflected at the Level of Gut Metabolites and Butyrate Producing Microbial Community: The PlanHab Study. *Front Physiol.* 2017;8:250. doi:10.3389/fphys.2017.00250.
 53. Rungoe C, Basit S, Ranthe MF, et al. Risk of ischaemic heart disease in patients with inflammatory bowel disease: a nationwide Danish cohort study. *Gut.* 2013;62:689-94. doi:10.1136/gutjnl-2012-303285.
 54. Kim S, Goel R, Kumar A, et al. Imbalance of gut microbiome and intestinal epithelial barrier dysfunction in patients with high blood pressure. *Clin Sci (Lond).* 2018;132:701-18. doi:10.1042/CS20180087.
 55. Rogler G, Rosano G. The heart and the gut. *Eur Heart J.* 2014;35:426-30. doi:10.1093/eurheartj/eh271.
 56. Sandek A, Bjarnason I, Volk HD, et al. Studies on bacterial endotoxin and intestinal absorption function in patients with chronic heart failure. *International journal of cardiology.* 2012;157:80-5. doi:10.1016/j.ijcard.2010.12.016.
 57. Jin M, Qian Z, Yin J, et al. The role of intestinal microbiota in cardiovascular disease. *J Cell Mol Med.* 2019;23:2343-50. doi:10.1111/jcmm.14195.
 58. Bielinska K, Radkowski M, Grochowska M, et al. High salt intake increases plasma trimethylamine N-oxide (TMAO) concentration and produces gut dysbiosis in rats. *Nutrition.* 2018;54:33-9. doi:10.1016/j.nut.2018.03.004.
 59. Jaworska K, Huc T, Samborowska E, et al. Hypertension in rats is associated with an increased permeability of the colon to TMA, a gut bacteria metabolite. *PLoS One.* 2017;12:e0189310. doi:10.1371/journal.pone.0189310.
 60. Janeiro MH, Ramirez MJ, Milagro FI, et al. Implication of Trimethylamine N-Oxide (TMAO) in Disease: Potential Biomarker or New Therapeutic Target. *Nutrients.* 2018;10(10):1398. doi:10.3390/nu10101398.
 61. Heianza Y, Ma W, Manson JE, et al. Gut Microbiota Metabolites and Risk of Major Adverse Cardiovascular Disease Events and Death: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Studies. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(7):e004947. doi:10.1161/JAHA.116.004947.
 62. Widmer RJ, Flammer AJ, Lerman LO, et al. The Mediterranean diet, its components, and cardiovascular disease. *Am J Med.* 2015;128:229-38. doi:10.1016/j.amjmed.2014.10.014.
 63. Gibson R, Lau CE, Loo RL, et al. The association of fish consumption and its urinary metabolites with cardiovascular risk factors: the International Study of Macro-/Micronutrients and Blood Pressure (INTERMAP). *Am J Clin Nutr.* 2020;111(4):919. doi:10.1093/ajcn/nqz293.
 64. Jaworska K, Hering D, Mosieniak G, et al. TMA, A Forgotten Uremic Toxin, but Not TMAO, Is Involved in Cardiovascular Pathology. *Toxins (Basel).* 2019;11(9):490. doi:10.3390/toxins11090490.
 65. Kashtanova DA, Tkacheva ON, Doudinskaya EN, et al. Gut Microbiota in Patients with Different Metabolic Statuses: Moscow Study. *Microorganisms.* 2018;6(4):98. doi:10.3390/microorganisms6040098.
 66. Koren O, Spor A, Felin J, et al. Human oral, gut, and plaque microbiota in patients with atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011;108 Suppl 1:4592-8. doi:10.1073/pnas.1011383107.

67. Armingohar Z, Jorgensen JJ, Kristoffersen AK, et al. Bacteria and bacterial DNA in atherosclerotic plaque and aneurysmal wall biopsies from patients with and without periodontitis. *J Oral Microbiol.* 2014;6:10. doi:10.3402/jom.v6.23408.
68. Wang J, Si Y, Wu C, et al. Lipopolysaccharide promotes lipid accumulation in human adventitial fibroblasts via TLR4-NF-kappaB pathway. *Lipids Health Dis.* 2012;11:139. doi:10.1186/1476-511X-11-139.
69. Carnevale R, Nocella C, Petrozza V, et al. Localization of lipopolysaccharide from *Escherichia Coli* into human atherosclerotic plaque. *Sci Rep.* 2018;8:3598. doi:10.1038/s41598-018-22076-4.
70. Li J, Lin S, Vanhoutte PM, et al. Akkermansia Muciniphila Protects Against Atherosclerosis by Preventing Metabolic Endotoxemia-Induced Inflammation in Apoe^{-/-} Mice. *Circulation.* 2016;133:2434-46. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019645.
71. Laffin M, Fedorak R, Zalasky A, et al. A high-sugar diet rapidly enhances susceptibility to colitis via depletion of luminal short-chain fatty acids in mice. *Sci Rep.* 2019;9:12294. doi:10.1038/s41598-019-48749-2.
72. Hamilton MK, Boudry G, Lemay DG, et al. Changes in intestinal barrier function and gut microbiota in high-fat diet-fed rats are dynamic and region dependent. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2015;308:G840-51. doi:10.1152/ajpgi.00029.2015.
73. Araujo JR, Tomas J, Brenner C, et al. Impact of high-fat diet on the intestinal microbiota and small intestinal physiology before and after the onset of obesity. *Biochimie.* 2017;141:97-106. doi:10.1016/j.biochi.2017.05.019.
74. Shi C, Li H, Qu X, et al. High fat diet exacerbates intestinal barrier dysfunction and changes gut microbiota in intestinal-specific ACF7 knockout mice. *Biomed Pharmacother.* 2019;110:537-45. doi:10.1016/j.biopha.2018.11.100.
75. Holota Y, Dovbynchuk T, Kaji I, et al. The long-term consequences of antibiotic therapy: Role of colonic short-chain fatty acids (SCFA) system and intestinal barrier integrity. *PLoS One.* 2019;14:e0220642. doi:10.1371/journal.pone.0220642.
76. Chambers ES, Preston T, Frost G, et al. Role of Gut Microbiota-Generated Short-Chain Fatty Acids in Metabolic and Cardiovascular Health. *Curr Nutr Rep.* 2018;7:198-206. doi:10.1007/s13668-018-0248-8.
77. Quagliani D, Felt-Gunderson P. Closing America's Fiber Intake Gap: Communication Strategies From a Food and Fiber Summit. *Am J Lifestyle Med.* 2017;11:80-5. doi:10.1177/1559827615588079.
78. Shrivastava SR, Shrivastava PS, Ramasamy J. World Health Organization advocates for a healthy diet for all: Global perspective. *J Res Med Sci.* 2016;21:44. doi:10.4103/1735-1995.183994.
79. Raftery T, Martineau AR, Greiller CL, et al. Effects of vitamin D supplementation on intestinal permeability, cathelicidin and disease markers in Crohn's disease: Results from a randomised double-blind placebo-controlled study. *United Eur Gastroenterol J.* 2015;3:294-302. doi:10.1177/2050640615572176.
80. Eslamian G, Ardehali SH, Hajimohammadebrahim-Ketabforoush M, et al. Association of intestinal permeability with admission vitamin D deficiency in patients who are critically ill. *J Investig Med.* 2019;0:1-6. doi:10.1136/jim-2019-001132.
81. Phillips C, Fahimi A. Immune and Neuroprotective Effects of Physical Activity on the Brain in Depression. *Front Neurosci.* 2018;12:498. doi:10.3389/fnins.2018.00498.
82. Malkiewicz MA, Szarmach A, Sabisz A, et al. Blood-brain barrier permeability and physical exercise. *J Neuroinflammation.* 2019;16:15. doi:10.1186/s12974-019-1403-x.
83. Poroyko VA, Carreras A, Khalyfa A, et al. Chronic Sleep Disruption Alters Gut Microbiota, Induces Systemic and Adipose Tissue Inflammation and Insulin Resistance in Mice. *Sci Rep.* 2016;6:35405. doi:10.1038/srep35405.
84. Pigarev IN, Pigareva ML. Progress of sleep studies in the age of electrophysiology. The visceral theory of sleep. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova.* 2018;118:5-13. (In Russ.) Пигарев И.Н., Пигарева М.Л. Прогресс в изучении сна в эпоху электрофизиологии. Висцеральная теория сна. Ж. невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2018;118:5-13. doi:10.17116/jnevro2018118425.
85. Tozawa K, Oshima T, Okugawa T, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of rebamipide for gastric mucosal injury taking aspirin with or without clopidogrel. *Dig Dis Sci.* 2014;59:1885-90. doi:10.1007/s10620-014-3108-4.
86. Kim TJ, Kim ER, Hong SN, et al. Effectiveness of acid suppressants and other mucoprotective agents in reducing the risk of occult gastrointestinal bleeding in nonsteroidal anti-inflammatory drug users. *Sci Rep.* 2019;9:11696. doi:10.1038/s41598-019-48173-6.
87. Yasuda-Onozawa Y, Handa O, Naito Y, et al. Rebamipide upregulates mucin secretion of intestinal goblet cells via Akt phosphorylation. *Mol Med Rep.* 2017;16:8216-22. doi:10.3892/mmr.2017.7647.
88. Lai Y, Zhong W, Yu T, et al. Rebamipide Promotes the Regeneration of Aspirin-Induced Small-Intestine Mucosal Injury through Accumulation of beta-Catenin. *PLoS One.* 2015;10:e0132031. doi:10.1371/journal.pone.0132031.
89. Diao L, Mei Q, Xu JM, et al. Rebamipide suppresses diclofenac-induced intestinal permeability via mitochondrial protection in mice. *World J Gastroenterol.* 2012;18:1059-66. doi:10.3748/wjg.v18.i10.1059.
90. Akagi S, Fujiwara T, Nishida M, et al. The effectiveness of rebamipide mouthwash therapy for radiotherapy and chemoradiotherapy-induced oral mucositis in patients with head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Pharm Health Care Sci.* 2019;5:16. doi:10.1186/s40780-019-0146-2.