

Биологическая роль зонулина и эффективность его использования в качестве биомаркера синдрома повышенной кишечной проницаемости

А.И. Хавкин¹, Н.М. Богданова², В.П. Новикова²

¹ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева»

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

³ЗАО «ПРОГРЕСС», Москва, Россия

Biological role of zonulin: a biomarker of increased intestinal permeability syndrome

A.I. Khavkin¹, N.M. Bogdanova², V.P. Novikova²

¹Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

²Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg Russia;

³PROGRESS CJSC, Moscow, Russia

Изменение рациона, а также широкий спектр патологических состояний, обусловленных инфекционным агентом, аллергическим или аутоиммунным воспалительным процессом, влияют на биологические ритмы пищеварительного тракта, что оказывает негативное действие на кишечную микробиоту и приводит к повышению проницаемости слизистой оболочки кишечника. Измененная микробиота потенцирует воспаление и способствует возникновению патологического «замкнутого круга». Фактором, модулирующим плотность межклеточных соединений, является белок зонулин. В обзоре представлены данные о биологической роли зонулина, возможностях коррекции при нарушении его синтеза с помощью функциональных продуктов для детского питания.

Ключевые слова: дети, кишечный барьер, зонулин, проницаемость кишечной стенки, биомаркер, микробиота, метаболизм, воспалительные цитокины, кисломолочные продукты, йогурт, обогащенный пребиотиками и пробиотиками.

Для цитирования: Хавкин А.И., Богданова Н.М., Новикова В.П. Биологическая роль зонулина и эффективность его использования в качестве биомаркера синдрома повышенной кишечной проницаемости. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66:(1): 31–38. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-1-31-38

Both changes in diet and pathological conditions caused by an infectious agent, allergic or autoimmune inflammatory process, affect the biological rhythms of the digestive tract, which negatively affects the intestinal microbiota and increases the permeability of the intestinal mucosa. The altered microbiota potentiates inflammation and causes a “vicious circle”. The zonulin protein is the agent that modulates the density of intercellular connections. The review presents data on the biological role of zonulin, correction of its synthesis violation with the help of functional products for baby food.

Key words: children, intestinal barrier, zonulin, intestinal wall permeability, biomarker, microbiota, metabolism, inflammatory cytokines, fermented milk products, yoghurt, enriched with prebiotics and probiotics.

For citation: Khavkin A.I., Bogdanova N.M., Novikova V.P. Biological role of zonulin: a biomarker of increased intestinal permeability syndrome. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2021; 66:(1): 31–38 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-1-31-38

Кишечный барьер — комплексная система, которая осуществляет высокоселективную защиту внутренней среды организма от внешних агрессивных факторов окружающей среды с помощью иммунных и неиммунных механизмов. Иммунный

компонент кишечного барьера представлен GALT-системой (ассоциированная с кишечником лимфоидная ткань), состоящей из дискретных скоплений лимфоидных фолликулов (пейеровых бляшек, солитарных фолликулов), встречающихся на всем протяжении слизистого и подслизистого слоев кишечника, червеобразного отростка, внутриэпителиальных лимфоцитов, плазматических клеток, Т-клеток собственного слоя слизистой оболочки и брыжеечных лимфатических узлов.

Неиммунный компонент, или механический барьер, обуславливается синтезом лизоцима, пропердина, муцина, пепсина, соляной кислоты, панкреатических протеолитических ферментов, секрецией желчи, перистальтикой кишечника, печеночным барьером, стабильностью мембран эпителиоцитов (эпителиальные клетки с плотными соединениями), комменсальной микробиотой и клетками энтеральной нервной системы. Дополнительный кишечно-

© Коллектив авторов, 2021

Адрес для корреспонденции: Хавкин Анатолий Ильич — д.м.н., проф., гл. науч. сотр. отдела гастроэнтерологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0001-7308-7280

e-mail: gastropedclin@gmail.com

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Богданова Наталья Михайловна — к.м.н., доц. кафедры пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, ORCID: 0000-0002-4516-4194

Новикова Валерия Павловна — д.м.н., проф., зав. кафедрой пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми, зав. лабораторией медико-социальных проблем в педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, ORCID: 0000-0002-0992-1709

сосудистый барьер образуют сосудистые эндотелиальные клетки вместе с кишечными глиальными клетками и перицитами [1, 2].

Компоненты кишечного барьера выполняют ряд жизненно важных физиологических функций — трансмембранный транспорт жидкостей, электролитов, микро- и макроэлементов; предотвращение транслокации токсинов и патогенов из просвета желудочно-кишечного тракта во внутреннюю среду организма, передачу сигналов другим клеткам и органам (например, через оси мозг—кишечник, легкие—кишечник и печень—кишечник), участвуют в регуляции иммунной и эндокринной систем [1]. Дисбаланс этих функций часто сопровождается усилением проницаемости кишечного барьера [3, 4] и становится причиной развития и/или обострения функциональных и хронических воспалительных заболеваний не только желудочно-кишечного тракта, но и других органов (метаболический синдром, поражения суставов, депрессия и пр.) [5–8].

Показано, что к нарушению структуры и функции кишечного барьера ведут неадекватное питание, диета, богатая насыщенными жирами и простыми углеводами, стресс, гипергликемия, прием лекарственных препаратов (антибиотики, нестероидные противовоспалительные средства, ингибиторы протонной помпы — ИПП), а также острые кишечные и респираторные инфекции [9]. Поэтому большой интерес представляют диагностические методы оценки барьерной функции кишечника, основанные на молекулярном анализе белков, вовлеченных в структуру кишечного барьера, к которым относится зонулин.

Биологическая роль зонулина. Зонулин — аналог холерного токсина (zonula occludens toxin — ZOT), синтезируется в печени, эпителиальных клетках кишечника и может быть выделен из мембранного комплекса claudin-occludin-guanylate kinase-like zonula occludens (ZO) proteins 1, 2 и 3, который образует плотные соединения в апикальной части эндотелия кишечника. Это позволяет считать зонулин одним из основных факторов, реализующих механизм «ворот кишечника» и обратимо влияющих на плотность соединений [10]. Секретируемый в просвет желудочно-кишечного тракта зонулин стимулирует активированные протеазой рецепторы (PAR) и рецепторы эпидермального фактора роста (EGFr), которые в свою очередь индуцируют сложный процесс «открытия» эпителиальных соединений (TJs), вызывая повышенную парацеллюлярную проницаемость и позволяя молекулам с молекулярной массой более 3,5 кДа преодолевать кишечный барьер.

Таким образом, определение зонулина в кале может свидетельствовать о скорости его выработки в энтероцитах, а в крови — о транспорте этого белка из просвета кишечника в подслизистый слой, между клетками кишечного эпителия [10, 11]. Кроме того, зонулин из-за его идентичности предшественнику

гаптоглобина-2 (HP-2) известен и как прегаптоглобин-2, что доказывает роль данного протеина в регуляции проницаемости и внекишечного эпителия, а именно сосудистого эндотелия [12]. Нарушение целостности эпителиального пласта и увеличение его проницаемости способствуют адгезии огромного количества различных антигенов, сенсибилизации организма и неуклонному росту патологии, ассоциированной с изменением плотности межклеточных контактов [13].

Клиническое значение зонулина. В большинстве исследований зонулин определяют в двух биологических средах (кровь и кал) [14–17]. Роль маркера в зависимости от биосреды его определения обусловлена патологией. Зонулин — белок с молекулярной массой более 5 кДа, способен активировать врожденный иммунный ответ и захватываться макрофагами и клетками Брауича—Купфера в печени. Период полураспада зонулина в крови очень вариабелен и колеблется от 4 мин до 4 ч, поэтому возможен значительный разброс концентрации зонулина (от неопределимых до очень высоких) [18, 19].

Анализ стабильности кишечной стенки у больных язвенным колитом показал, что более релевантным индикатором проницаемости кишки служит зонулин сыворотки крови, чем фекальный [18]. У ВИЧ-серопозитивных пациентов с гастроинтестинальными симптомами, наоборот, уровень фекального зонулина значительно превышал плазменный [15]. С учетом супрессорного иммунного ответа у ВИЧ-инфицированных вполне объяснимо, что фекальные уровни зонулина у них будут преобладать над плазменными. Однако даже при оптимальном иммунном ответе для определения стабильных показателей состояния кишечного барьера одни авторы предлагают измерять вместо самого зонулина уровни его антител — IgA и IgG [19], другие рекомендуют использовать иммунодиагностический набор ELISA, с помощью которого можно идентифицировать различные белки структурно и функционально связанные с зонулином, предполагая существование семейства белков зонулина, а не одного белка, регулирующего проницаемость кишечной стенки [20].

Экспериментальные работы на модели некротизирующего энтероколита показали, что концентрация зонулина в кале повышается одновременно с увеличением пропускной способности кишечника и сохраняется в течение 24 ч, возвращаясь к исходной только через 48 ч [21]. Получены достоверные данные об увеличении концентрации зонулина в плазме крови у детей с нефротическим синдромом, независимо от лечения и уровня протеинурии. Однако вклад данного белка в механизм повреждения клубочкового аппарата почек нуждается в дальнейшем изучении [22].

Клинические исследования у пациентов с низкодифференцированным воспалением (сахарный диабет 2-го типа, целиакия, ожирение), а также

с поражением печени выявили у них повышение концентрации зонулина в крови и кале [1, 21, 23–25]. Аналогичная картина наблюдалась при заболеваниях, в генезе которых основная роль отводится аутоиммунному процессу (болезнь Крона, сахарный диабет 1-го типа) и хроническому воспалению (метаболический синдром, запор) [10, 11, 26, 27]. Анализ полученных результатов показал прямую зависимость между тяжестью заболеваний и концентрацией зонулина. Это позволяет использовать уровень данного протеина в качестве маркера хронического воспаления и нарушения стабильности барьера кишечника [1, 10, 11, 21, 23–27]. В то же время при циррозе печени уменьшение концентрации зонулина в сыворотке крови обусловлено повреждением белковосинтетической функции печени и не отражает повышенную проницаемость кишечной стенки [28].

Использование ряда лекарственных препаратов (антибиотики, ИПП) при лечении хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта дает ряд побочных эффектов, среди которых ассоциированный с ИПП дисбиоз и/или диарея, ассоциированная с антибиотиками. Дисбиоз при данных состояниях сопровождается выраженным воспалением и повышением проницаемости кишечной стенки. Поэтому при длительной пероральной терапии ИПП, как и при приеме антибиотиков, своевременное определение биомаркеров кишечной стабильности, среди которых существенное значение принадлежит неинвазивному методу оценки фекального зонулина, поможет прогнозировать риск развития грозных желудочно-кишечных осложнений [29–31].

Состояние кишечного барьера и кишечная микробиота. Метагеномные исследования способствовали выделению 30 фил из огромного числа микроорганизмов, заселяющих желудочно-кишечный тракт, и ряда энтеротипов. Индивидуумы конкретного энтеротипа колонизированы определенными родами, видами, подвидами микробов, которые обладают схожими физико-химическими свойствами, что определяет их метаболизм и, соответственно, влияет на организм хозяина. К основным энтеротипам относят *Bacteroides*, *Ruminococcus*, *Firmicutes* и *Prevotella*.

Например, бактерии рода *Blautia* (род *Blautia* *coccoides*, класс *Clostridia*, фил грамположительные *Firmicutes*). Продуктами жизнедеятельности *Blautia coccoides* являются ацетат, этанол, водород, лактат или сукцинат как конечный метаболит ферментации глюкозы. У пациентов с ожирением, сахарным диабетом 2-го типа и у женщин с чрезмерным гестационным увеличением массы тела отмечены избыточный рост данных микроорганизмов и высокая концентрация перечисленных метаболитов [32–34]. Другие побочные продукты микробного метаболизма, такие как формиат, сульфат водорода и токсичные молекулы (например, N-оксид триметиламина — ТМАО), кроме названных заболе-

ваний, индуцируют развитие сердечно-сосудистой патологии [35, 36]. Так, при атеросклерозе снижается численность *Akkermansia muciniphila*, *Roseburia*, *Eubacterium* и *Dorea*. При этом увеличивается представленность *Collinsella* и *Prevotella*. Некоторые бактерии преобразуют фосфатидилхолин, который содержится в яичном желтке, и L-карнитин, получаемый из красного мяса и рыбы, в триметиламин (ТМА). Триметиламин способен синтезировать *Proteus*, *Lachnoclostridium*, *Providencia* и ряд других. В печени триметиламин окисляется в триметиламин-N-оксид, который участвует в развитии атеросклероза и ишемической болезни сердца [35].

Пролиферативный рост бактерий рода *Ruminococcus* представителей рода *Blautia* ассоциирован с сахарным диабетом 2-го типа, гестационным диабетом, повышением артериального давления, дисметаболизмом и повышением уровня таких маркеров воспаления, как интерлейкин IL-6 и липополисахариды [37, 38]. Кроме того, преобладание в пищеварительном тракте микробов рода *Ruminococcus* коррелирует с повышением уровня лептина (адипоцитарного гормона) и трансаминаз. Таким образом, у популяции людей с энтеротипом *Ruminococcus* имеется склонность к нарушению углеводного обмена, ожирению, сахарному диабету 2-го типа, стеатозу печени и метаболическому синдрому [39, 40].

Микроорганизмы рода *Bilophila* (*B. wadsworthia*) и *Fusobacterium* (*F. nucleatum*) за счет производства сероводорода способствуют воспалению в слизистой оболочке кишечника, нарушению кишечного барьера и метаболизма желчных кислот [41]. Большие количества *B. wadsworthia* индуцируют высвобождение липополисахаридов и IL-6 — показателей неблагополучия организма [42]. *F. nucleatum* — один из наиболее распространенных видов бактерий в кишечнике и полости рта, который ассоциирован с широким спектром заболеваний: преждевременными родами и неонатальным сепсисом, колоректальным раком и воспалительными заболеваниями кишечника. Механизмы патогенности *F. nucleatum* включают особенности его колонизации, системную диссеминацию, индукцию воспалительных и опухолевых реакций хозяина [41]. При этом *F. nucleatum* — мощный стимулятор синтеза воспалительных цитокинов IL-6, IL-8 и фактора альфа некроза опухоли (TNF-α) [43–45].

Faecalibacterium — одна из наиболее распространенных и важных комменсальных бактерий в микробиоте кишечника человека, производит короткоцепочечные жирные кислоты, особенно бутират, который позитивно влияет на иммунную, эпителиальную, нервную системы и функции кровеносных сосудов, тем самым модулируя кровяное давление, укрепляя кишечный барьер, снижая вероятность ожирения, сахарного диабета и воспаления [45–48]. *Akkermansia muciniphila* ассоциируется с низким риском развития сахарного диабета, ожирения и воспа-

ления благодаря уникальной муциндеградирующей способности, что обеспечивает укрепление целостности кишечного барьера [48].

Микробиота и центральная нервная система. Микробиота кишечника играет решающую роль в функционировании центральной нервной системы через ось мозг—кишка—микробиота, особенно при ухудшении стабильности кишечной стенки [49]. Многие исследователи рассматривают диверсификацию в структуре энтеральной микробиоты как один из механизмов развития депрессии. Во-первых, отмечено, что такие метаболиты, как гиппуровая кислота, диметиламин и диметилглицин, содержание которых значительно изменяется у пациентов с депрессией, являются метаболитами интестинальной микробиоты. Во-вторых, основным побочным продуктом граммотрицательных бактерий, ответственным за порозность кишечной стенки и транслокацию микробиоты во внутренние органы, служат липополисахариды (ЛПС) и эндотоксин. К связанным с ЛПС серологическим суррогатным маркерам проницаемости кишечной стенки и транслокации бактерий относятся ЛПС-связывающий белок, растворимый кластер CD14 дифференцировочного белка из семейства рецепторов распознавания образов и зонулин.

Клиническое и модельное исследования продемонстрировали усиление экспрессии генов, связанных с биосинтезом ЛПС, у пациентов с высоким уровнем тревожности и депрессией по сравнению с контрольной группой [50]. Высказано предположение, что основной механизм формирования нервно-психических симптомов и депрессии обусловлен нарушением стабильности кишечного барьера в результате дислокации микробиома и различных токсинов в кровь, а также ингибированием активности энтерохромаффинных клеток, синтезирующих серотонин [51, 52]. Показано, что при депрессии происходит смещение видового соотношения лактобацилл и клостридий в сторону последних. На фоне микробного дисбиоза повышается уровень воспалительных цитокинов, зонулина и кишечного жирнокислотного связывающего белка I-FABP. Эти изменения свидетельствуют о нарушении целостности энтерального барьера. Кроме того, у пациентов с выраженными депрессивными расстройствами дисбаланс энтеральной микробиоты сопровождается транслокацией бактерий, более высокой продукцией TNF- α , IL-1 β , IL-6 и выраженной экспрессией астроцитов, что характерно для воспалительного процесса в головном мозге [53, 54]. Установлена гендерно-специфическая связь между концентрацией в сыворотке крови зонулина, ТМАО и депрессией. Эксперимент продемонстрировал положительную корреляцию между уровнем ТМАО и депрессивными симптомами у женщин и отрицательную между содержанием зонулина в сыворотке и признаками депрессии у мужчин [55]. У детей

в связи с особенностями лабильности психических процессов повышенный уровень зонулина ассоциируют с гиперактивностью и синдромом дефицита внимания [55–57].

Микробиота в перинатальном периоде. Доказано, что в утробе матери ребенок контактирует с бактериями плодных оболочек, околоплодных вод, плаценты и кишечника. Антенатальная микробная контаминация оказывает воздействие на его общее развитие, состояние кишечного барьера, иммунный ответ и потенциально программирует различные заболевания с вероятным (возможным) дебютом в старшем возрасте, например метаболический синдром, воспалительные заболевания кишечника и пищевую гиперчувствительность [58].

В представленном исследовании впервые рассмотрено влияние перинатальных факторов на состояние барьерной функции кишечника будущего ребенка. В качестве маркера проницаемости кишечной стенки использовали зонулин, определяемый в сыворотке пуповинной крови, меконии и кале младенца на 7-й день жизни [10, 11]. Анализ показал, что применение антибиотиков во время беременности коррелировало с повышением концентрации зонулина в сыворотке пуповинной крови, а антибиотикотерапия во время родов — с увеличением только фекального зонулина. Отмечено, что прием антибиотиков беременной женщиной влияет не только на состав ее микромира, но и на микробиом ее ребенка. Нарушения в структуре микробиома усиливают секрецию зонулина в кишечнике будущего ребенка, снижают стабильность кишечного барьера и, как следствие, могут увеличить концентрацию зонулина в пуповинной крови.

Ученые выявили также, что у детей, извлеченных путем кесарева сечения, к концу раннего неонатального периода концентрация зонулина в кале достоверно выше, чем у детей, родившихся естественным путем (вагинальные роды). При дальнейшем изучении установлено, что кесарево сечение в большей степени влияет на уровень зонулина, чем даже профилактическое назначение антибиотиков в перинатальном периоде. Оперативное родоразрешение подвергает мать и ребенка воздействию многих неблагоприятных факторов (анестезия, оперативное вмешательство, послеоперационная боль, применение анальгетиков, стресс и т.д.), влияющих на проницаемость кишечника в большей степени, чем введение антибиотиков в перинатальный период. По результатам исследования сделан вывод, что такие факторы, как кесарево сечение и антибиотикотерапия как во время беременности, так и в период родов, повышают проницаемость кишечника у новорожденных. Высказано предположение, что повышенная концентрация зонулина в кале у 7-дневного ребенка связана с различиями в микробиоте младенцев, рожденных разными способами. Поскольку естественные роды обеспечивают ранний контакт

младенца с материнским микробиомом, это является решающим для созревания кишечника и гомеостаза в системе микробы–хозяин [10].

Таким образом, зонулин — белок, который регулирует функцию плотных соединений между эпителиальными клетками кишечника, что определяет парациеллярный транспорт в кишечнике.

Физиологическое и патофизиологическое значение «проницаемости кишечника». Процесс транспорта различных веществ между клетками кишечного эпителия иногда называют «проницаемость кишечника». Транспорт между клетками кишечного эпителия плода не только важен для предотвращения транслокации нежелательных молекул из желудочно-кишечного тракта, но и позволяет осуществлять транспорт соединений и молекул, необходимых для развития ребенка и модуляции иммунной системы кишечника. После родов происходит снижение проницаемости кишечника, называемое «закрытием кишечника», которое регулируется внутренними факторами, факторами роста, гормонами и пищей матери. Период, необходимый для «закрытия», точно не установлен. Однако известно, что он продлевается, если задерживается время первого прикладывания к груди, более чем на 30 ч. Процесс «закрытия кишечника» связан с увеличением толщины и плотности слизистой оболочки кишечника, что снижает поглощение лактоглобулинов и макромолекул [10]. Любые отклонения в этом процессе провоцируют сенсибилизацию, сепсис, метаболические и иммунные неполадки.

Проведены два исследования у новорожденных детей, у которых оценивали концентрацию зонулина. В первом обследованы дети в возрасте от 2 до 11 дней жизни. Основную группу составили младенцы с сепсисом, экстремально низкой массой тела при рождении, некротизирующим энтероколитом, ротавирусной инфекцией и дефектами брюшной стенки. В группу контроля вошли здоровые доношенные младенцы. Более высокие уровни зонулина выявлены у младенцев с ротавирусной инфекцией и дефектами брюшной стенки [59]. Во втором исследовании наблюдались новорожденные со сроком гестации менее 28 нед и здоровые дети, рожденные в срок. У детей, рожденных раньше срока, уровни зонулина были ниже, чем в контрольной группе [60].

Диетотерапия и стабилизации проницаемости кишечника. Показано, что у лиц с неалкогольной жировой болезнью печени проницаемость кишечной стенки можно стабилизировать за счет обогащения рациона пищевыми волокнами [61]. Доказана польза приема докозагексаеновой, эйкозапентаеновой, а также других производных ω -3 жирных кислот у ВИЧ-инфицированных. Так, после 12 нед приема препаратов, содержащих эти кислоты отмечены повышение концентрации противовоспалительных сывороточных биомаркеров (CD14, IL-10, IL-1RA, IFN- α) и существенное уменьшение маркеров воспаления (IL-8, IL-1 β) [14]. Продemonстрирован положительный эффект добавки, полученной из молока крупного рогатого скота, для снижения уровня зонулина, а также негативный опыт приема глиадина как мощного индуктора его высвобождения [62, 63].

Актуальна оценка эффективности кисломолочных продуктов детского питания, обогащенных пробиотиками, как средства профилактики расстройств пищеварительного тракта, влияния на его проницаемость, резистентность к инфекциям. В результате проспективного открытого рандомизированного исследования по оценке эффективности «Йогурта питьевого "ФрутоНяня"», обогащенного пребиотиками и пробиотиками, у детей 8–18 мес, показано, что ежедневное употребление йогурта с пре- и пробиотиками нормализовало состав микрофлоры после антибактериальной терапии, стимулировало синтез секреторного иммуноглобулина А и лизоцима. Авторы исследования рекомендовали включать йогурт «ФрутоНяня» в ежедневное питание здоровых детей старше 8 мес, в рацион детей с функциональными нарушениями желудочно-кишечного тракта (запорами) для профилактики нарушений состава микрофлоры кишечника, в острый период респираторных инфекционных заболеваний, а также на этапе реконвалесценции [64].

Заключение. Представленная информация иллюстрирует большое количество заболеваний и функциональных состояний, в генезе которых играет роль синдром повышенной проницаемости кишечной стенки. Одним из важных биологических маркеров в диагностике этого синдрома является белок зонулин. Концентрация данного протеина в биологических средах вариабельна и зависит от вида патологии.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Salvo Romero E., Alonso Cotoner C., Pardo Camacho C., Casado Bedmar M., Vicario M. The intestinal barrier function and its involvement in digestive disease. *Rev Esp Enferm Dig* 2015; 107: 686–696. DOI: 10.17235/reed.2015.3846/2015
2. Spadoni I., Zagato E., Bertocchi A., Paolinelli R., Hot E., Di Sabatino A. et al. A gut-vascular barrier controls the systemic dissemination of bacteria. *Science* 2015; 350: 830–834. DOI: 10.1126/science.aad0135
3. Quigley E.M.M. Leaky gut — concept or clinical entity? *Curr Opin Gastroenterol* 2016; 32(2): 74–79. DOI: 10.1126/science.aad0135
4. Odenwald M.A., Turner J.R. The intestinal epithelial barrier: A therapeutic target? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017; 14(1): 9–21. DOI: 10.1038/nrgastro.2016.169
5. Talley N.J. Moving Away From Focussing on Gastric Pathophysiology in Functional Dyspepsia: New Insights and Thera-

- peutic Implications. *Am J Gastroenterol* 2017; 112: 141–144. DOI: 10.1038/ajg.2016.519
6. Tran C.D., Grice D.M., Wade B., Kerr C.A., Bauer D.C., Li D., Hannan G.N. Gut permeability, its interaction with gut microflora and effects on metabolic health are mediated by the lymphatics system, liver and bile acid. *Future Microbiol* 2015; 10: 1339–1353. DOI: 10.2217/FMB.15.54
 7. Verwoerd A., Ter Haar N.M., de Roock S., Vastert S.J., Bogaert D. The human microbiome and juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J* 2016; 14: 55. DOI: 10.1186/s12969-016-0114-4
 8. Hu E.-D., Chen D.-Z., Wu J.-L., Lu F.-B., Chen L., Zheng M.-H. et al. High fiber dietary and sodium butyrate attenuate experimental autoimmune hepatitis through regulation of immune regulatory cells and intestinal barrier. *Cell Immunol* 2018; 328: 24–32. DOI: 10.1016/j.aninu.2020.10.001
 9. Bischoff S.C., Barbara G., Buurman W., Ockhuizen T., Schulzke J.-D., Serino M. et al. Intestinal permeability – A new target for disease prevention and therapy. *BMC Gastroenterol* 2014; 14: 189. DOI: 10.1186/s12876-014-0189-7
 10. oniewska B., Wgrzyn D., Adamek K., Kaczmarczyk M., Skonieczna-Żydecka K., Adler G. et al. The Influence of Maternal-Foetal Parameters on Concentrations of Zonulin and Calprotectin in the Blood and Stool of Healthy Newborns during the First Seven Days of Life. An Observational Prospective Cohort Study. *J Clin Med* 2019; 8(4): E47. DOI: 10.3390/jcm8040473
 11. Ohlsson B., Orho-Melander M., Nilsson P.M. Higher Levels of Serum Zonulin May Rather Be Associated with Increased Risk of Obesity and Hyperlipidemia, Than with Gastrointestinal Symptoms or Disease Manifestations. *Int J Mol Sci* 2017; 18(3): E582. DOI: 10.3390/ijms18030582
 12. Krakowiak O., Nowak R. Mikroflora przewodu pokarmowego człowieka – znaczenie, rozwój, modyfikacje. *Post Fitoter* 2015; 3: 193–200.
 13. Хавкин А.И., Ипполитов Ю.А., Алешина Е.О., Комарова О.Н. Микробиота и болезни полости рта. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2015; 6(118): 78–81. [Khavkin A.Y., Ippolitov Yu.A., Aleshina E.O., Komarova O.N. Microbiota and diseases of the oral cavity. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya* 2015; 6(118): 78–81. (in Russ.)]
 14. Хавкин А.И. Микрофлора пищеварительного тракта. М.: Фонд социальной педиатрии, 2006; 416. [Khavkin A.I. The microflora of the digestive tract. Moscow: Fond sotsial'noy pediatrii, 2006; 416. (in Russ.)]
 15. Zhang Y.G., Xia Y., Lu R., Sun J. Inflammation and intestinal leakiness in older HIV+ individuals with fish oil treatment. *Genes Dis* 2018; 5(3): 220–225 DOI: 10.1016/j.gendis.2018.07.001
 16. Pastor L., Langhorst J., Schröder D., Casellas A., Ruffer A., Carrillo J. et al. Different pattern of stool and plasma gastrointestinal damage biomarkers during primary and chronic HIV infection. *PLoS One* 2019; 14(6): e0218000. DOI: 10.1371/journal.pone.0218000
 17. Linsalata M., Riezzo G., D'Attoma B., Clemente C., Orlando A., Russo F. Noninvasive biomarkers of gut barrier function identify two subtypes of patients suffering from diarrhoea predominant-IBS: a case-control study. *BMC Gastroenterol* 2018; 18(1): 167. DOI: 10.1186/s12876-018-0888-6
 18. Wegh C.A.M., de Roos N.M., Hovenier R., Meijerink J., Beseling-van der Vaart I. et al. Intestinal Permeability Measured by Urinary Sucrose Excretion Correlates with Serum Zonulin and Faecal Calprotectin Concentrations in UC Patients in Remission. *J Nutr Metab* 2019; 2019: 2472754. DOI: 10.1155/2019/2472754
 19. Ling X., Linglong P., Weixia D., Hong W. Protective Effects of Bifidobacterium on Intestinal Barrier Function in LPS-Induced Enterocyte Barrier Injury of Caco-2 Monolayers and in a Rat NEC Model. *PLoS ONE* 2016; 11: e0161635. DOI: 10.1371/journal.pone.0161635
 20. Vojdani A., Vojdani E., Kharrazian D. Fluctuation of zonulin levels in blood vs stability of antibodies. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 5669–5679. DOI: 10.3748/wjg.v23.i31.5669
 21. Scheffler L., Crane A., Heyne H.O., Toenjes A., Schleinitz D., Ihling C.H. et al. Widely used commercial ELISA for human Zonulin reacts with Complement C3 rather than pre-Hapto-globin 2. *bioRxiv* 2017:157578. DOI: 10.1101/157578
 22. Wu M., Wu Y., Deng B., Li J., Cao H., Qu Y., Qian X., Zhong G. Isoliquiritigenin decreases the incidence of colitis-associated colorectal cancer by modulating the intestinal microbiota. *Oncotarget* 2016; 7: 85318–85331. DOI: 10.18632/oncotarget.13347
 23. Trachtman H., Gipson D.S., Lemley K.V., Troost J.P., Faul C., Morrison D.J. et al. Plasma Zonulin Levels in Childhood Nephrotic Syndrome. *Front Pediatr* 2019; 7: 197. DOI: 10.3389/fped.2019.00197
 24. Kim A.S., Ko H.J. Plasma concentrations of zonulin are elevated in obese men with fatty liver disease. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2018; 11: 149–157. DOI: 10.2147/DMSO.S163062
 25. Stenman L.K., Lehtinen M.J., Meland N., Christensen J.E., Yeung N. et al. Probiotic With or Without Fiber Controls Body Fat Mass, Associated With Serum Zonulin, in Overweight and Obese Adults-Randomized Controlled Trial. *EBioMedicine* 2016; 13: 190–200. DOI: 10.1016/j.ebiom.2016.10.036
 26. Barengolts E., Green S.J., Chlipala G.E., Layden B.T., Eisenberg Y., Priyadarshini M., Dugas L.R. Predictors of Obesity among Gut Microbiota Biomarkers in African American Men with and without Diabetes. *Microorganisms* 2019; 7(9): E320. DOI: 10.3390/microorganisms7090320
 27. Хавкин А.И., Волынец Г.В., Никитин А.В. Взаимосвязь кишечного микробиома и метаболизма желчных кислот. Вопросы практической педиатрии 2020; 15(1): 53–60. [Khavkin A.I., Volynets G.V., Nikitin A.V. The relationship of the gut microbiome and metabolism of bile acids. *Voprosy prakticheskoy pediatrii* (Clinical Practice in Pediatrics) 2020; 15(1): 53–60. DOI: 10.20953/1817-7646-2020-1-53-60. (in Russ.)]
 28. Комарова О.Н., Хавкин А.И. Взаимосвязь стресса, иммунитета и кишечной микробиоты. Педиатрическая фармакология 2020; 17(1): 18–24. [Komarova O.N., Khavkin A.I. Correlation Between Stress, Immunity and Intestinal Microbiota. *Pediatricheskaya farmakologiya* (Pediatric pharmacology) 2020; 17(1): 18–24. DOI: 10.15690/pf.v17i1.2078. (in Russ.)]
 29. Pietrukaniec M., Migacz M., Żak-Golqb A., Olszanekka-Glinianowicz M., Chudek J. et al. Zonulin Family Peptide Levels in Ascites and Serum in Patients with Liver Cirrhosis: A Preliminary Study. *Dis Markers* 2019; 2019: 2804091. DOI: 10.1155/2019/2804091
 30. Guerrant R.L., Leite A.M., Pinkerton R., Medeiros P.H., Cavalcante P.A., DeBoer M. et al. Biomarkers of Environmental Enteropathy, Inflammation, Stunting, and Impaired Growth in Northeast Brazil. *PLoS One* 2016; 11(9): e0158772. DOI: 10.1371/journal.pone.0158772
 31. Horvath A., Rainer F., Bashir M., Leber B., Schmerboeck B., Klymiuk I. et al. Biomarkers for oralization during long-term proton pump inhibitor therapy predict survival in cirrhosis. *Sci Rep* 2019; 9(1): 12000. DOI: 10.1038/s41598-019-48352-5
 32. Kasai C., Sugimoto K., Moritani I., Tanaka J., Oya Y., Inoue H. et al. Comparison of the gut microbiota composition between obese and non-obese individuals in a Japanese population, as analyzed by terminal restriction fragment length polymorphism and next-generation sequencing. *BMC Gastroenterol* 2015; 15: 100. DOI: 10.1186/s12876-015-0330-2
 33. Stanislawski M.A., Dabelea D., Wagner B.D., Sontag M.K., Lozupone C.A., Eggesbø M. Pre-pregnancy weight, gestational weight

- gain, and the gut microbiota of mothers and their infants. *Microbiome* 2017; 5: 113. DOI: 10.1186/s40168-017-0332-0
34. Egshatyan L., Kashtanova D., Popenko A., Tkacheva O., Tyakht A., Alexeev D. et al. Gut microbiota and diet in patients with different glucose tolerance. *Endocr Connect* 2016; 5: 1–9. DOI: 10.1530/EC-15-0094
35. Crusell M.K.W., Hansen T.H., Nielsen T., Allin K.H., Rühlemann M.C., Damm P. et al. Gestational diabetes is associated with change in the gut microbiota composition in third trimester of pregnancy and postpartum. *Microbiome* 2018; 6: 89. DOI: 10.1186/s40168-018-0472-x
36. Tang W.H., Wang Z., Kennedy D.J., Wu Y., Buffa J.A., Agatsuma-Boyle B. et al. Gut microbiota-dependent trimethylamine N-oxide (TMAO) pathway contributes to both development of renal insufficiency and mortality risk in chronic kidney disease. *Circ Res* 2015; 116: 448–455. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.305360
37. Tomasova L., Dobrowolski L., Jurkowska H., Wróbel M., Huc T., Ondrias K. et al. Intracolonic hydrogen sulfide lowers blood pressure in rats. *Nitric Oxide* 2016; 60: 50–58. DOI: 10.1016/j.niox.2016.09.007
38. Zacarias M.F., Collado M.C., Gómez-Gallego C., Flinck H., Aittoniemi J., Isolauri E. et al. Pregestational overweight and obesity are associated with differences in gut microbiota composition and systemic inflammation in the third trimester. *PLoS ONE* 2018; 13: e0200305. DOI: 10.1371/journal.pone.0200305
39. Lv L.-J., Li S.-H., Li S.-C., Zhong Z.-C., Duan H.-L., Tian C. et al. Early-Onset Preeclampsia Is Associated With Gut Microbi Alterations in Antepartum and Postpartum Women. *Front Cell Infect Microbiol* 2019; 9: 224. DOI: 10.3389/fcimb.2019.00224
40. Gomez-Arango L.F., Barrett H.L., McIntyre H.D., Callaway L.K., Morrison M., Dekker Nitert M. et al. Connections between the gut microbiome and metabolic hormones in early pregnancy in overweight and obese women. *Diabetes* 2016; 65: 2214–2223. DOI: 10.2337/db16-0278
41. Taylor B.D., Ness R.B., Olsen J., Hougaard D.M., Skogstrand K., Roberts J.M. et al. Serum leptin measured in early pregnancy is higher in women with preeclampsia compared with normotensive pregnant women. *Hypertension* 2015; 65: 594–599. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONA.114.03979
42. Natividad J.M., Lamas B., Pham H.P., Michel M.L., Rainteau D., Bridonneau C. et al. *Bilophila wadsworthia* aggravates high fat diet induced metabolic dysfunctions in mice. *Nat Commun* 2018; 9: 2802. DOI: 10.1038/s41467-018-05249-7
43. Hunter C.A., Jones S.A. IL-6 as a keystone cytokine in health and disease. *Nat Immunol* 2015; 16: 448–457. DOI: 10.1038/ni.3153
44. Han Y.W. *Fusobacterium nucleatum*: a commensal-turned pathogen. *Curr Opin Microbiol* 2015; 23: 141–147. DOI: 10.1016/j.mib.2014.11.013
45. Krautkramer K.A., Kreznar J.H., Romano K.A., Vivas E.I., Barrett-Wilt G.A., Rabaglia M.E. et al. Diet-microbiota interactions mediate global epigenetic programming in multiple host tissues. *Mol Cell* 2016; 64: 982–992. DOI: 10.1016/j.molcel.2016.10.025
46. Schiering C., Wincent E., Metidji A., Iseppon A., Li Y., Potocnik A. J. et al. Feedback control of AHR signalling regulates intestinal immunity. *Nature* 2017; 542: 242–245. DOI: 10.1038/nature21080
47. Yan Q., Gu Y., Li X., Yang W., Jia L., Chen C. et al. Alterations of the gut microbiome in hypertension. *Front Cell Infect Microbiol* 2017; 7: 381. DOI: 10.3389/fcimb.2017.00381
48. Guo X., Li S., Zhang J., Wu F., Li X., Wu D. et al. Genome sequencing of 39 *Akkermansia muciniphila* isolates reveals its population structure, genomic and functional diversity, and global distribution in mammalian gut microbiotas. *BMC Genomics* 2017; 18: 800. DOI: 10.1186/s12864-017-4195-3
49. Rhee S.H., Potoulakis C., Maye E.A. Principles and clinical implications of the brain-gut-enteric microbiota axis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009; 6: 309–314. DOI: 10.1038/nrgastro.2009.35
50. Stevens B.R., Goel R., Seunghun K., Richards E.M., Holbert R.C., Pepine C. J., Raizada M.K. Increased human intestinal barrier permeability plasma biomarkers zonulin and FABP2 correlated with plasma LPS and altered gut microbiome in anxiety or depression. *Gut* 2018; 67(8): 1555–1557. DOI: 10.1136/gutjnl-2017-314759
51. Bruce-Keller A.J., Salbaum J.M., Luo M., Blanchard E., Taylor C.M., Welsh D.A., Berthoud H.-R. Reply to: High-fat diet-induced dysbiosis as a cause of neuroinflammation. *Biological Psychiatry* 2016; 80(1): E5–E6. DOI: 10.1016/j.biopsych.2015.11.006
52. Yang C., Gao J., Zhang J., Luo A.L. Enterochromaffin cells in the gut: a distant regulator of brain function? *Gut* 2018; 67(8): 1557–1558. DOI: 10.1155/2019/7902874
53. Ganda Mall J.P., Östlund-Lagerström L., Lindqvist C.M., Algilani S., Rasool D., Repsilber D. et al. Are self-reported gastrointestinal symptoms among older adults associated with increased intestinal permeability and psychological distress? *BMC Geriatr* 2018; 18(1): 75. DOI: 10.1186/s12877-018-0767-6
54. Lv W.J., Wu X.L., Chen W.Q., Li Y.F., Zhang G.F., Chao L.M. et al. The Gut Microbiome Modulates the Changes in Liver Metabolism and in Inflammatory Processes in the Brain of Chronic Unpredictable Mild Stress Rats. *Oxid Med Cell Longev* 2019; 2019: 7902874. DOI: 10.1155/2019/7902874
55. Alvarez-Mon M.A., Gómez A.M., Orozco A., Lahera G., Sosa M.D., Diaz D. et al. Abnormal Distribution and Function of Circulating Monocytes and Enhanced Bacterial Translocation in Major Depressive Disorder. *Front Psychiatry* 2019; 10: 812. DOI: 10.3389/fpsy.2019.00812
56. Meinitzer S., Baranyi A., Holasek S., Schnedl W.J., Zelzer S., Mangge H. et al. Sex-Specific Associations of Trimethylamine-N-Oxide and Zonulin with Signs of Depression in Carbohydrate Malabsorbers and Nonmalabsorbers. *Dis Markers* 2020; 2020: 7897240. DOI: 10.1155/2020/7897240
57. Özyurt G., Öztürk Y., Appak Y.Ç., Arslan F.D., Baran M., Karakoyun . et al. Increased zonulin is associated with hyperactivity and social dysfunctions in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Compr Psychiatry* 2018; 87: 138–142. DOI: 10.1016/j.comppsych.2018.10.006
58. Kovo M., Schreiber L., Elyashiv O., Ben-Haroush A., Abraham G., Bar J. Pregnancy outcome and placental findings in pregnancies complicated by fetal growth restriction with and without preeclampsia. *Reprod Sci* 2015; 22: 316–321. DOI: 10.1177/1933719114542024
59. Sturgeon C., Fasano A. Zonulin, a regulator of epithelial and endothelial barrier functions, and its involvement in chronic inflammatory diseases. *Tissue Barriers* 2016; 4: e1251384. DOI: 10.1080/21688370.2016.1251384
60. Tarko A., Suchojad A., Michalec M., Majcherczyk M., Brzozowska A., Maruniak-Chudek I. Zonulin: A Potential Marker of Intestine Injury in Newborns. *Dis Markers* 2017; 2017: 2413437. DOI: 10.1155/2017/2413437
61. Mwape I., Bosomprah S., Mwaba J., Mwila-Kazimbaya K., Laban N.M., Chisenga C.C. et al. Immunogenicity of rotavirus vaccine (Rotarix™) in infants with environmental enteric dysfunction. *PLoS One* 2017; 12(12): e0187761. DOI: 10.1155/2017/2413437
62. Krawczyk M., Maciejewska D., Ryterska K., Czerwińska-Rogowska M., Jamiol-Milc D., Skonieczna-Żydecka K., Milkiewicz P. Gut Permeability Might be Improved by Dietary Fiber in Individuals with Nonalcoholic Fatty Liver Disease

- (NAFLD) Undergoing Weight Reduction. *Nutrients* 2018; 10(11): E1793. DOI: 10.3390/nu10111793
63. Богданова Н.М., Хавкин А.И., Колобова О.Л. Перспективы использования ферментированных молочных продуктов у детей с первичной гиполактазией взрослого типа. *Росвестн перинатол и педиатр* 2020; 65(3): 160–168. [Bogdanova N.M., Khavkin A.I., Kolobova O.L. Prospects of fermented milk products in children with primary hypolactasia of the adult type. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii* (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2020; 65(3): 160–168. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-3-160-168. (in Russ.)]
64. Хавкин А.И., Федотова О.Б., Волынец Г.В., Кошкарлова Ю.А., Пенкина Н.А., Комарова О.Н. Результаты про-

спективного сравнительного открытого рандомизированного исследования по изучению эффективности йогурта, обогащенного пребиотиками и пробиотиками, у детей раннего возраста, перенесших острую респираторную инфекцию. *Вопросы детской диетологии* 2019; 17(1): 29–37. DOI: 10.20953/1727-5784-2019-1-29-37 [Khavkin A.I., Fedotova O.B., Volynets G.V., Koshkarova Yu.A., Penkina N.A., Komarova O.N. The results of a prospective comparative openlabel randomised study of the effectiveness of a probiotic- and prebiotic-fortified yogurt in small children after an acute respiratory infection. *Voprosy detskoi dietologii* (Pediatric Nutrition) 2019; 17(1): 29–37. (in Russ.)]

Поступила: 08.11.20

Received on: 2020.11.08

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.