



Кишечный барьер, кишечная проницаемость, неспецифическое воспаление и их роль в формировании функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта

А.Л. Ковалева*, Е.А. Полуэктова, О.С. Шифрин

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

Цель обзора. Представить причины нарушения проницаемости слизисто-эпителиального барьера и рассмотреть их как патогенетический фактор развития функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

Основные положения. Слизисто-эпителиальный барьер ЖКТ включает в себя несколько компонентов: пре-эпителиальная защита — слой слизи, покрывающей эпителий; эпителиальная защита, к которой относится высокая регенерация эпителия и плотные межклеточные контакты; постэпителиальная защита — клетки иммунной системы и кровеносные сосуды. Состав кишечной микробиоты также может рассматриваться как часть слизисто-эпителиального барьера. У пациентов с функциональной диспепсией (ФД) и синдромом раздраженного кишечника (СРК) определяется ряд морфологических изменений. Так, у пациентов с ФД выявлено изменение экспрессии белков, образующих межэпителиальные контакты (клаудин-1, zonula occludens, окклюдин, E-кадгерин, β -катенин и десмоглин-2), а у пациентов с СРК — повышенная экспрессия клаудина-2. Нарушение проницаемости приводит к развитию воспалительных изменений в кишечной стенке, в результате которых формируются висцеральная и центральная сенситизация, а также нарушение моторики кишечника, что, в свою очередь, приводит к развитию симптомов СРК и ФД.

Заключение: нарушение барьерной функции слизисто-эпителиального слоя ЖКТ может рассматриваться как один из патогенетических факторов развития ФД и СРК.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, функциональная диспепсия, слизисто-эпителиальный барьер, кишечная проницаемость

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Ковалева А.Л., Полуэктова Е.А., Шифрин О.С. Кишечный барьер, кишечная проницаемость, неспецифическое воспаление и их роль в формировании функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта. Российский гастроэнтерологический ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020;30(4):52–59. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-4-52-59>.

Intestinal Barrier, Permeability and Nonspecific Inflammation in Functional Gastrointestinal Disorders

Aleksandra L. Kovaleva*, Elena A. Poluektova, Oleg S. Shifrin

Sechenov First Moscow State University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Aim of review. Description of intestinal mucosal barrier permeability disruption causes as morbid factors in gastrointestinal tract (GIT) functional disorders.

General provisions. Intestinal mucosal barrier is composed of several elements: pre-epithelial barrier, a mucosal lining of epithelium; epithelial barrier that leverages tight junctional structures and high regenerative capacity of epithelium; post-epithelial barrier established by immune cells and blood vessels. Gut microbiota profile may also be constituent of the intestinal mucosal barrier. Functional dyspepsia (FD) and irritable bowel syndrome (IBS) leave distinct morphological imprint. For instance, FD patients exhibit variant expression of cell junction proteins (claudin-1, zonula occludens, occludin, E-cadherin, β -catenin and desmoglein-2), and IBS patients — overexpression of claudin-2. Permeability disruption leads to inflammatory changes in intestinal wall resulting in visceral and central sensitisation, as well as intestinal motor dysfunctions causal of IBS and FD.

Conclusion. Disruption of intestinal mucosal barrier may be considered a pathogenetic factor of PD and IBS progression.

Keywords: irritable bowel syndrome, functional dyspepsia, intestinal mucosal barrier, intestinal permeability

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

For citation: Kovaleva A.L., Poluektova E.A., Shifrin O.S. Intestinal Barrier, Permeability and Nonspecific Inflammation in Functional Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(4):52–59. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-4-52-59>.

Функциональные заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) развиваются вследствие взаимодействия между биологическими (нарушение кишечной проницаемости, изменение состава микробиоты), психологическими (эмоциональные нарушения) и социальными (психотравмирующие ситуации в детстве, дефицит социальной поддержки) факторами [1].

К наиболее часто встречающимся функциональным заболеваниям ЖКТ относятся синдром раздраженного кишечника (СРК) и функциональная диспепсия (ФД) [2]. Распространенность СРК в популяции колеблется от 10 до 25% [3]. В России распространенность заболевания составляет 19% [4]. Распространенность ФД, согласно данным литературы, колеблется от 11 до 29,2% [5]. При этом у большинства пациентов (27–82,6%) отмечается сочетание СРК и ФД [6, 7].

СРК определяется как функциональное заболевание ЖКТ, основным проявлением которого служит рецидивирующая боль в животе, возникающая по меньшей мере 1 раз в неделю, которая характеризуется следующими признаками (двумя или более): связана с дефекацией, сочетается с изменением ее частоты и/или формы кала. В зависимости от формы стула по Бристольской шкале стула [8] выделяют три основных варианта заболевания: с преобладанием диареи (СРК-Д), с преобладанием запоров (СРК-З) и смешанный (СРК-М). Четвертый вариант СРК — неклассифицируемый, диагностируемый в том случае, если жалобы пациента соответствуют критериям СРК, однако недостаточно данных для того, чтобы диагностировать один из перечисленных выше трех вариантов заболевания [9]. СРК значительно ухудшает качество жизни пациентов, кроме того, заболевание возлагает как на больных, так и на систему здравоохранения существенное материальное бремя [10].

ФД, согласно Римским критериям IV, определяется как комплекс следующих симптомов: боль и чувство жжения в эпигастриальной области, ощущение переполнения в эпигастрии после еды и раннего насыщения, причиняющие беспокойство пациенту [11]. Как и у пациентов, страдающих СРК, качество жизни больных с ФД существенно снижено, а затраты на обследование и лечение пациентов весьма существенны [12].

В настоящее время как этиология, так и патофизиология функциональных заболеваний ЖКТ изучены недостаточно. В качестве одного из пред-

полагаемых звеньев патогенеза рассматривается нарушение строения и функции слизисто-эпителиального барьера ЖКТ, причиной которых служит полиморфизм генов, ответственных за синтез его различных компонентов, перенесенные острые кишечные инфекции, антибиотикотерапия, изменения в составе микробиоты, психоэмоциональный стресс и особенности рациона [13–17]. Нарушение проницаемости опосредованно приводит к развитию неспецифического воспаления в кишечной стенке, в результате которого развиваются висцеральная гиперчувствительность и нарушение моторики кишечника [18], обуславливающие, в свою очередь, развитие симптомов СРК и ФД.

Лучшее понимание роли нарушенной проницаемости и неспецифического воспаления необходимо для совершенствования методов лечения и поддержания ремиссии функциональных заболеваний, в связи с чем необходимость дальнейшего изучения данных факторов актуальна.

Слизисто-эпителиальный барьер и проницаемость ЖКТ

Слизисто-эпителиальный барьер представляет собой функциональную единицу, отделяющую просвет кишки от внутренней среды организма. Его основная функция — регуляция проницаемости, которая является измеряемой способностью данного барьера [19].

За барьерную функцию отвечают формирующие его компоненты, образующие несколько послойных уровней: микробиота, слой слизи, эпителиальные клетки с межэпителиальными контактами, клетки иммунной системы и кровеносные сосуды [7].

Часть перечисленных выше компонентов, например слой слизи и комплекс, состоящий из эпителиальных клеток, скрепленных тремя видами контактов, — образуют физический барьер, механически препятствующий адгезии патогенных бактерий. Другая часть — антимикробные пептиды, цитокины, секреторный иммуноглобулин IgA, медиаторы воспаления — представляет собой химический барьер.

Первый уровень, презепителиальный, представлен слоем слизи, в котором содержатся компоненты химического барьера: антимикробные пептиды, гликопротеины, секреторный иммуноглобулин IgA [20].

Расположенный под ним эпителиальный уровень состоит из эпителиальных клеток кишечника,

плотно связанных многокомпонентным соединительным комплексом, состоящим из плотных контактов, адгезионных контактов и десмосом [21]. Плотные контакты расположены апикально и регулируют транспорт ионов, в том числе натрия, калия и воды [22, 23]. Расположенные под ними адгезионные соединения и десмосомы обеспечивают плотное соединение между клетками и помогают поддерживать целостность барьера.

Самый глубокий слой — субэпителиальный, представлен собственной пластинкой слизистой оболочки. В собственной пластинке содержатся клетки иммунной системы (Т-лимфоциты, В-лимфоциты, тучные клетки), вовлеченные в иммунологические защитные механизмы организма [21].

В результате проведенных исследований были получены данные о повышении проницаемости слизисто-эпителиального барьера у пациентов с функциональными заболеваниями ЖКТ [24–28]. Однако остается не до конца ясным, за счет каких компонентов нарушается проницаемость и служит ли этот процесс причиной развития симптомов или является вторичным изменением при данном заболевании.

В данной публикации рассматривается состояние двух компонентов слизисто-эпителиального барьера: слизистого и эпителиального.

Преэпителиальный слой

Преэпителиальный барьер представлен слоем слизи — гелем, образованным гликозилированными белками, которые экскретируются бокаловидными клетками, расположенными на каемчатых ворсинках эпителиоцитов [29]. Слой слизи покрывает слизистую оболочку на всем протяжении ЖКТ, толщина слоя слизи зависит от его локализации — от минимальной толщины в желудке до максимальной в толстой кишке. Например, согласно данным С. Atuma et al., толщина слоя слизи в теле желудка у грызунов составляет в среднем 189 мкм, в подвздошной — 480 мкм, и в толстой кишке — до 830 мкм [30].

Структура слоя слизи также различается в зависимости от отделов ЖКТ — в желудке и толстой кишке он представлен плотно прикрепленным к поверхности эпителиоцитов внутренним и более рыхлым внешним слоем, в то время как в тонкой кишке определяется только один плотный слой [31]. В толстой кишке на долю рыхлого внешнего слоя приходится более 80% толщины [30].

Во всех отделах ЖКТ в слое слизи находятся как связанные с мембранами муцины — MUC1, MUC3, MUC4, MUC12, MUC13 и MUC17, так и гелеобразующие муцины — MUC2, MUC5AC, MUC5B и MUC6. Экспрессия муцинов отличается на протяжении ЖКТ. В составе желудочной слизи в наибольшем количестве представлен муцин MUC5AC [32], в то время как основным компонентом слизи в тонкой и толстой кишке является

муцин MUC2. MUC5AC служит диффузионным барьером для соляной кислоты и пепсина [33], MUC2 обеспечивает транспорт питательных веществ и содержит сайты прикрепления для компонентов бактериальных клеток [34]. Причина разной экспрессии определенных видов муцинов в настоящий момент неизвестна. Преобладание MUC2 в составе кишечной слизи позволяет предположить, что выработка данного мукопротеина, содержащего большое количество участков связывания для комменсальных и патогенных бактерий, обусловлена его защитными свойствами, направленными на снижение адгезии бактерий к кишечному эпителию, и косвенно сопряжена с увеличением количества бактериальных клеток в толстой кишке [35, 36].

Слизь играет ключевую роль в удержании кишечных микробов на расстоянии от поверхности эпителиальных клеток, тем самым выполняя свою барьерную функцию. Обладая слабой тропностью к поверхности эпителия, она постоянно продвигается с перистальтическими волнами в дистальном направлении, по ходу смешиваясь с секретом клеток Панета, содержащими антибактериальные пептиды, в том числе бета-дефензин, лизоцим, гликопротеины. Вместе со слизью они образуют плотный слой, препятствующий проникновению бактериальных агентов [29]. Экскретируемая бокаловидными клетками слизь постоянно обновляется и под действием эндогенных протеаз в желудке и толстой кишке из плотно прикрепленного внутреннего слоя превращается в менее плотный наружный слой.

В норме внутренний слой кишечной слизи непроницаем или минимально проницаем для бактерий. Увеличение проницаемости данного слоя способствуют более легкому перемещению бактерий к эпителиальным клеткам. Подобные нарушения были выявлены при органических заболеваниях ЖКТ [34–40], но ранее не оценивались у больных с функциональными заболеваниями. Тем не менее возможно, что нарушение состава и строения клеточной слизи, приводящее к повышению ее проницаемости, способствует достижению компонентами бактериальных клеток эпителиального слоя, это может служить одной из причин развития неспецифического воспаления [33].

Эпителиальный слой

Под слизистым слоем находится сплошной слой клеток, представленных пятью различными видами: энтероцитами, бокаловидными клетками, энтероэндокринными клетками, клетками Панета и недифференцированными эпителиоцитами [41]. Вместе они образуют непрерывный монослой, отделяющий просвет кишки от собственной пластинки слизистой оболочки. Поскольку в норме клеточные мембраны непроницаемы для патогенов, их прохождение через эпителиальный барьер суще-

ственно ограничено. Транспорт молекул регулируется специфическим апикальным соединительным комплексом, который состоит из плотных контактов (tight junctions), адгезионных контактов и десмосом [42].

Плотные контакты образованы более чем 40 видами различных белков. Данные белки подразделяются на два вида: трансмембранные белки, к которым относятся клаудины, окклюдин, молекулы соединительной адгезии (JAMs) и трицеллюлин; и белки периферических мембран (zonula occludens 1 и 2) [43, 44]. Плотные контакты представляют собой белковые комплексы, которые соединяют соседние эпителиальные клетки и играют ключевую роль в регуляции параклеточной проницаемости, придавая селективность потоку ионов, малых молекул и растворенных веществ между клетками [45]. Разные виды белков имеют избирательную селективность к определенным молекулам — так, CLDN-2 и CLDN-10b являются селективными для катионов, а CLDN-7, CLDN-10a, CLDN-13, CLDN-15, CLDN-16 и CLDN-17 — селективными для анионов [46]. Кроме того, CLDN-2 и CLDN-15 ответственны за транспорт воды [47]. В свою очередь, трицеллюлин обеспечивает транспорт макромолекул, а белок окклюдин регулирует целостность плотных контактов [48]. Белки плотных контактов могут повреждаться бактериальными и вирусными патогенами, в результате их воздействия происходит увеличение проницаемости эпителия и облегчение бактериальной транслокации [49].

Адгезионные контакты через внеклеточные области обеспечивают адгезию между соседними клетками и через внутриклеточные участки моделируют связи с цитоскелетом, обеспечивая комплексу плотное соединение. Адгезионные контакты представлены двумя основными семействами белков: катенинами (в большей степени E-кадгерин) и нектинами.

Третий слой эпителиального уровня защиты состоит из десмосом — белков трех семейств, образующими межклеточные соединения, которые также механически связывают клетки между собой и стабилизируют архитектуру ткани [50]. Основной функцией как адгезионных контактов, так и десмосом является поддержание структурной целостности барьера.

У пациентов, страдающих функциональными заболеваниями ЖКТ, наиболее изучены изменения экспрессии белков плотных контактов. Так, у пациентов с ФД отмечается увеличение экспрессии клаудина-1 в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки [51], в то же время отмечается снижение экспрессии белков ZO-1 и окклюдина, а также белков адгезионных контактов E-кадгерина и β -катенина, и десмоглина-2 — белка, образующего слой десмосом [52]. Клаудин-1, расположенный в наиболее поверхностном слое контактов, обладает барьерообразующими свойствами, и его повышение, сопровождающееся снижением уровня бел-

ков, участвующих в механическом формировании барьера, может являться компенсаторной реакцией на нарушение формирования каркаса на нижележащих уровнях [47].

У пациентов с СРК-Д было зафиксировано повышение экспрессии клаудина-2, обеспечивающего парацеллюлярный транспорт малых молекул и воды [53] в подвздошной кишке [45], сопряженное с повышением кишечной проницаемости, что было зафиксировано как уменьшение трансэпителиального сопротивления [54].

Снижение экспрессии белков, составляющих эпителиальный уровень защиты, является значимым компонентом механизма, лежащего в основе дефектов эпителиальных соединений. Равновесие в экспрессии белков, формирующих соединительные структуры между эпителиоцитами, способствует правильной сборке и функционированию контактов, в то время как несбалансированная экспрессия приводит к нарушению функции соединения [55]. Нарушение функционирования межклеточных соединений, как и изменения описанного выше слоя слизи, приводит к повышению миграции патогенных молекул из просвета в собственную пластинку, что в конечном счете вызывает развитие неспецифического воспаления.

Одним из доказательств данной теории может служить тот факт, что у пациентов в результате перенесенного острого гастроэнтерита с вероятностью до 32% развивается СРК, преимущественно с преобладанием диареи [14], причем риск развития заболевания после перенесенного бактериального гастроэнтерита выше, чем после вирусного [56].

Многие бактериальные штаммы выступают в качестве регуляторов проницаемости ЖКТ, и изменение их содержания может приводить к нарушению функции слизисто-эпителиального барьера [57]. Регуляция проницаемости обусловлена главным образом способностью бактериальных клеток к продукции КЦЖК, синтезу антимикробных пептидов и регуляции иммунного ответа [58].

Согласно результатам целого ряда исследований [59–61], определяется взаимосвязь между увеличением содержания патогенных и условно-патогенных бактерий в просвете кишки с активностью воспаления в слизистой оболочке. Например, инвазия *Shigella spp.* сопровождается увеличением количества тучных клеток в биоптатах и активацией интерлейкинов, а наличие в составе микробиоты патогенных штаммов *Salmonella* приводит к увеличению экспрессии Th2-лимфоцитов в кишке, участвующих в иммунном ответе [62].

В целом состав кишечной микробиоты у пациентов, страдающих СРК, характеризуется уменьшением содержания бактериальных клеток, относящихся к типу *Bacteroidetes*, а также других типов бактерий, продуцирующих КЦЖК, которые обеспечивают адекватную проницаемость слизисто-эпителиального барьера за счет увеличения

экспрессии белков плотных контактов и регуляции продукции Т-лимфоцитов и цитокинов [63]. Также при СРК определяется уменьшение количества бактерий рода *Lactobacillus* типа *Firmicutes*, продуцирующих бактериоцины, и представителей рода *Bifidobacterium*, относящихся к типу *Actinobacteria*, которые синтезируют органические кислоты, обладающие бактерицидным действием [64–67]. В то же время у пациентов с СРК определяется увеличение количества условно-патогенных и патогенных бактерий, в том числе представителей семейства *Enterobacteriaceae* типа *Proteobacteria*, к которым относится *E. coli*, метаболиты которых способствуют повышению проницаемости эпителиального барьера [68, 69].

Неспецифическое воспаление

Хотя у пациентов, страдающих СРК и ФД, не обнаруживаются видимые изменения слизистой оболочки при проведении эндоскопического исследования, гистологическое исследование биоптатов доказывает наличие признаков неспецифического воспаления — лимфоцитарную и эозинофильную инфильтрацию, увеличение содержания тучных клеток в слизистой оболочке [18].

Наличие неспецифического воспаления у пациентов, страдающих функциональными заболеваниями, доказано экспериментальным путем. Так, у пациентов с ФД определяется увеличение количества эозинофилов [70–72], тучных клеток [52, 73] и лимфоцитов [74] в биоптатах слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки. Аналогичные данные об увеличении количества тучных клеток в слизистой оболочке кишки были получены у пациентов с СРК. Например, в исследовании G. Barbara et al. отмечалось достоверное увеличение площади слизистой оболочки, занимаемой тучными клетками, по сравнению с группой контроля, при этом большая часть тучных клеток находилась в стадии дегрануляции. Также было установлено, что увеличение количества клеток в ободочной кишке коррелировало с тяжестью симптомов функционального расстройства [75].

Неспецифическое воспаление при функциональных заболеваниях ЖКТ, вызываемое нарушениями кишечного барьера и ассоциированное с повышением количества тучных клеток, изменяет структуру и функции периферической нервной системы [76]. Активированные тучные клетки высвобождают медиаторы воспаления, что приводит к повышению уровня провоспалительных цитокинов, которые оказывают влияние на висцеральные чувствительные нервные окончания. Пролонгированное во времени влияние цитокинов приводит к активации рецепторов в миоэнтеральных сплетениях и подавлению опиоидных и антиноцицептивных каннабиноидных рецепторов слизистой оболочки ЖКТ [77]. Следствием активации служит увеличение интенсивности болевого сигнала ней-

рональных путей, следующих в дорсальные рога спинного мозга через задние корешки и передающихся в структуры головного мозга — переднюю поясную кору, соматосенсорную и префронтальную кору [78–80]. Формирование центральной сенситизации обуславливает [81–83] нарушение моторики, что проявляется симптомами СРК и ФД [84–87].

Представленные данные показывают, что нарушенная барьерная функция слизисто-эпителиального слоя ЖКТ вследствие уменьшения экспрессии белков плотных контактов и адгезионных молекул, ассоциированное с ней нарушение состава кишечной микробиоты приводит к формированию воспалительных изменений в кишечной стенке, центральной и периферической гиперчувствительности, нарушению моторики ЖКТ и возникновению симптомов ФД и СРК.

Выводы

Измененная функция слизисто-эпителиального барьера ЖКТ служит основой для формирования наиболее часто встречающихся функциональных заболеваний ЖКТ — ФД и СРК.

Наиболее частой причиной формирования нарушения проницаемости у данной категории больных служит генетическая предрасположенность и изменение состава микробиоты.

Представляется патогенетически обоснованным включение в схему лечения таких пациентов препаратов, восстанавливающих нарушенную функцию слизисто-эпителиального барьера, а также препаратов, нормализующих микробный состав кишки.

Литература / References

1. Drossman D.A. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features and Rome IV. *Gastroenterology*. 2016;S0016-5085(16)00223-7. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.032
2. Aziz I., Palsson O.S., Törnblom H., Sperber A.D., Whitehead W.E., Simrén M. The Prevalence and Impact of Overlapping Rome IV-Diagnosed Functional Gastrointestinal Disorders on Somatization, Quality of Life, and Healthcare Utilization: A Cross-Sectional General Population Study in Three Countries. *Amer J Gastroenterol*. 2017;113(1): 86–96. DOI: 10.1038/ajg.2017.421
3. Canavan C., West J., Card T. The epidemiology of irritable bowel syndrome. *Clin Epidemiol*. 2014;6:71–80. DOI: 10.2147/CLEP.S40245
4. Lovell R.M., Ford A.C. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10(7):712–21. e4. DOI: 10.1016/j.cgh.2012.02.029
5. Mahadeva S., Goh K.L. Epidemiology of functional dyspepsia: a global perspective. *World J Gastroenterol*. 2006;12(17):2661–6. DOI: 10.3748/wjg.v12.i17.2661
6. Vakil N., Stelwag M., Shea E.P., Miller S. Symptom burden and consulting behavior in patients with overlapping functional disorders in the US population. *United European Gastroenterol J*. 2016;4(3):413–22. DOI: 10.1177/2050640615600114
7. Perveen I., Rahman M.M., Saha M., Rahman M.M., Hasan M.Q. Prevalence of irritable bowel syndrome and functional dyspepsia, overlapping symptoms, and associat-

- ed factors in a general population of Bangladesh. *Indian J Gastroenterol.* 2014; 33(3):265–73. DOI: 10.1007/s12664-014-0447-1
8. Lewis S.J., Heaton K.W. Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time. *Scand J Gastroenterol.* 1997;32:920–4. DOI: 10.3109/00365529709011203
 9. Lacy B., Mearin F., Chang L., Chey W.D., Lembo A.J., Simren M., Spiller R. Bowel disorders. *Gastroenterology.* 2016;150:1393–1407.e5. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.031
 10. Koloski N.A., Talley N.J., Boyce P.M. Epidemiology and health care seeking in the functional GI disorders: a population-based study. *Am J Gastroenterol.* 2002;97:2290–9. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2002.05783.x
 11. Stanghellini V., Chan F.C.L., Hasler W.L., Malagelada J.R., Suzuki H., Tack J., et al. Gastrointestinal disorders. *Gastroenterology.* 2016;150(6):1380–92. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.011
 12. Talley N.J. Functional Dyspepsia: Advances in Diagnosis and Therapy. *Gut Liver.* 2017;11(3):349–57. DOI: 10.5009/gnl16055
 13. Wouters M.M., Lambrechts D., Knapp M., Cleynen I., Whorwell P., Agrés L., et al. Genetic variants in CDC42 and NXP1 as susceptibility factors for constipation and diarrhoea predominant irritable bowel syndrome. *Gut.* 2013;63:1103–11. DOI: 10.1136/gutjnl-2013-304570
 14. Ghoshal U.C., Ranjan P.J. Post-infectious irritable bowel syndrome: the past, the present and the future. *Gastroenterol Hepatol.* 2011;26 (Suppl 3):94–101. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2011.06643.x
 15. Sassone-Corsi M., Raffatellu M. No vacancy: how beneficial microbes cooperate with immunity to provide colonization resistance to pathogens. *J Immunol.* 2015;194:4081–7. DOI: 10.4049/jimmunol.1403169
 16. Feng Y., Huang Y., Wang Y., Wang P., Song H., Wang F. Antibiotics induced intestinal tight junction barrier dysfunction is associated with microbiota dysbiosis, activated NLRP3 inflammasome and autophagy. *PLoS One.* 2019;14(6):e0218384. DOI: 10.1371/journal.pone.0218384
 17. Creekmore A.L., Hong S., Zhu S., Xue J., Wiley J.W. Chronic stress-associated visceral hyperalgesia correlates with severity of intestinal barrier dysfunction. *Pain.* 2018;159(9):1777–89. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001271
 18. Ng Q.X., Soh A.Y.S., Loke W., Lim D.Y., Yeo W-S. The role of inflammation in irritable bowel syndrome (IBS). *J Inflamm Res.* 2018;11:345–9. DOI: 10.2147/JIR.S174982
 19. Scaldaferrri F., Pizzoferrato M., Gerardi V., Lopetuso L., Gasbarrini A. The gut barrier: new acquisitions and therapeutic approaches. *J Clin Gastroenterol.* 2012;46(Suppl):S12–7. DOI: 10.1097/MCG.0b013e31826ae849
 20. Muniz L.R., Knosp C., Yeretssian G. Intestinal antimicrobial peptides during homeostasis, infection, and disease. *Front Immunol.* 2012;3:310. DOI: 10.3389/fimmu.2012.00310
 21. Vancamelbeke M., Vermeire S. The intestinal barrier: a fundamental role in health and disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017;26:1–14. DOI: 10.1080/17474124.2017.1343143
 22. Amasheh S., Meiri N., Gitter A.H., Schöneberg T., Mankertz J., Schilzke J.D., et al. Claudin-2 expression induces cation-selective channels in tight junctions of epithelial cells. *J Cell Sci.* 2002;115:4969–76. DOI: 10.1242/jcs.00165
 23. Zihni C., Mills C., Matter K., Balda M.S. Tight junctions: from simple barriers to multifunctional molecular gates. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2016;17(9):564–80. DOI: 10.1038/nrm.2016.80
 24. Zhou Q., Zhang B., Verne G.N. Intestinal membrane permeability and hypersensitivity in the irritable bowel syndrome. *Pain.* 2009;146(1–2):41–6. DOI: 10.1016/j.pain.2009.06.017
 25. Shulman R.J., Jarrett M.E., Cain K.C., Broussard E.K., Heitkemper M.M. Associations among gut permeability, inflammatory markers, and symptoms in patients with irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol.* 2014;49:1467–76. DOI: 10.1007/s00535-013-0919-6
 26. Ishigami H., Matsumura T., Kasamatsu S., Hamanaka S., Taida T., Okimoto K., et al. Endoscopy-guided evaluation of duodenal mucosal permeability in functional dyspepsia. *Clin Transl Gastroenterol.* 2017;8(4):e83. DOI: 10.1038/ctg.2017.12
 27. McOmber M., Rafati D., Cain K., Devaraj S., Weidler E.M., Heitkemper M., et al. Increased Gut Permeability in First-degree Relatives of Children with Irritable Bowel Syndrome or Functional Abdominal Pain. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020;18(2):375–384.e1. DOI: 10.1016/j.cgh.2019.05.011
 28. Ji R., Wang P., Kou G.J., Zuo X.L., Wang X., Li Y.Q. Impaired gastric mucosal integrity identified by confocal endomicroscopy in *Helicobacter pylori*-negative functional dyspepsia. *Neurogastroenterol Motil.* 2019;1:e13719. DOI: 10.1111/nmo.13719
 29. Pelaseyed T., Bergström J.H., Gustafsson J.K., Ermund A., Birchenough G.M.H., Schütte A., et al. The mucus and mucins of the goblet cells and enterocytes provide the first defense line of the gastrointestinal tract and interact with the immune system. *Immunol Rev.* 2014;260(1):8–20. DOI: 10.1111/imr.12182
 30. Atuma C., Strugala V., Allen A., Holm L. The adherent gastrointestinal mucus gel layer: thickness and physical state in vivo. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2001;280(5):G922–9. DOI: 10.1152/ajpgi.2001.280.5.g922
 31. Schroeder B. Fight them or feed them: how the intestinal mucus layer manages the gut microbiota. *Gastroenterol Rep (Oxf).* 2019;7(1):3–12. DOI: 10.1093/gastro/goy052
 32. Linden S.K., Sutton P., Karlsson N.G., Korolik V., McGuckin M.A. Mucins in the mucosal barrier to infection. *Mucosal Immunol.* 2008;1:183–97. DOI: 10.1038/mi.2008.5
 33. Johansson M.E.V., Sjövall H., Hansson G.C. The gastrointestinal mucus system in health and disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013;10(6):352–61. DOI: 10.1038/nrgastro.2013.35
 34. Kim Y.S., Ho S.B. Intestinal Goblet Cells and Mucins in Health and Disease: Recent Insights and Progress. *Curr Gastroenterol Rep.* 2010;12(5):319–30. DOI: 10.1007/s11894-010-0131-2
 35. Jakobsson H.E., Rodríguez-Piñero A.M., Schütte A., Ermund A., Boysen P., Bemark M., et al. The composition of the gut microbiota shapes the colon mucus barrier. *EMBO Rep.* 2015;16(2):164–77. DOI: 10.15252/embr.201439263
 36. Sung N.H., Poong-Lyul R. Unraveling the ties between irritable bowel syndrome and intestinal microbiota. *World J Gastroenterol.* 2014;20(10):2470–81. DOI: 10.3748/wjg.v20.i10.2470
 37. Świdziński A., Loening-Baucke V., Theissig F., Engelhardt H., Bengmark S., Koch S., et al. Comparative study of the intestinal mucus barrier in normal and inflamed colon. *Gut.* 2007;56:343–50. DOI: 10.1136/gut.2006.098160
 38. Derrien M., van Passel M.W., van de Bovenkamp J.H., Schipper R.G., de Vos W.M., Dekker J. Mucin-bacterial interactions in the human oral cavity and digestive tract. *Gut Microbes.* 2010;1:254268. DOI: 10.4161/gmic.1.4.12778
 39. Raouf A.H., Tsai H.H., Parker N., Hoffman J., Walker R.J., Rhodes J.M. Sulphation of colonic and rectal mucin in inflammatory bowel disease: reduced sulphation of rectal mucin in ulcerative colitis. *Clin Sci (Lond.).* 1992;83:623–6. DOI: 10.1042/cs0830623
 40. Cornick S., Tawiah A., Chadee K. Roles and regulation of the mucus barrier in the gut. *Tissue Barriers.* 2015;3(1–2):e982426. DOI: 10.4161/21688370.2014.982426
 41. Salim S.Y., Söderholm J.D. Importance of disrupted intestinal barrier in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17(1):362–81. DOI: 10.1002/ibd.21403
 42. Groschwitz K.R., Hogan S.P. Intestinal barrier function: molecular regulation and disease pathogenesis. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124:3–20. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.05.038

43. Yamazaki Y., Okawa K., Yano T., Tsukita S., Tsukita S. Optimized proteomic analysis on gels of cell-cell adhering junctional membrane proteins. *Biochemistry*. 2008;47:5378–86. DOI: 10.1021/bi8002567
44. Schneeberger E.E., Lynch R.D. The tight junction: a multifunctional complex. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2004; 286:C1213–28. DOI: 10.1152/ajpcell.00558.2003
45. König J., Wells J., Can P.D., García-Ródenas C.L., MacDonald T., Mercenier A., et al. Human Intestinal Barrier Function in Health and Disease. *Clin Transl Gastroenterol*. 2016;7(10):e196. DOI: 10.1038/ctg.2016.54
46. Farré R., Vicario M. Abnormal Barrier Function in Gastrointestinal Disorders. In: Greenwood-Van Meerveld B., eds. *Gastrointestinal Pharmacology. Handbook of Experimental Pharmacology*, vol 239. Springer, Cham. 2016. DOI: 10.1007/164_2016_107
47. García-Hernández V., Quiros M., Nusrat A. Intestinal epithelial claudins: expression and regulation in homeostasis and inflammation. *Ann N Y Acad Sci*. 2017;1397(1):66–79. DOI: 10.1111/nyas.13360
48. Krug S.M., Amasheh S., Richter J.F., Milatz S., Gunzel D., Westphal J.K., et al. Tricellulin forms a barrier to macromolecules in tricellular tight junctions without affecting ion permeability. *Mol Biol Cell*. 2009;20:3713–24. DOI: 10.1091/mbc.E09-01-0080
49. Roxas J.L., Koutsouris A., Bellmeyer A., Tesfay S., Royan S., Falzari K., et al. Enterohemorrhagic *E. coli* alters murine intestinal epithelial tight junction protein expression and barrier function in a Shiga toxin independent manner. *Lab Invest*. 2010;90(8):1152–68. DOI: 10.1038/labinvest.2010.91
50. Holthofer B., Windoffer R., Troyanovsky S., Leube R.E. Structure and function of desmosomes. *Int Rev Cytol*. 2007;264:65–163. DOI: 10.1016/S0074-7696(07)64003-0
51. Du L., Shen J., Kim J.J., He H., Chen B., Dai N. Impact of gluten consumption in patients with functional dyspepsia: A case-control study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2018;33(1):128–33. DOI: 10.1111/jgh.13813
52. Vanheel H., Vicario M., Vanuytsel T., Van Oudenhove L., Martinez C., Keita A.V., et al. Impaired duodenal mucosal integrity and low-grade inflammation in functional dyspepsia. *Gut*. 2014;63:262–71. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-303857
53. Luettig J., Rosenthal R., Barmeyer C., Schulzke J.D. Claudin-2 as a mediator of leaky gut barrier during intestinal inflammation. *Tissue Barriers*. 2015;3:e977176. DOI: 10.4161/21688370.2014.977176
54. Yu Y., Liu Z.Q., Liu X.Y., Yang L., Geng X.-R., Liu Z.-G., et al. Stress-derived corticotropin releasing factor breaches epithelial endotoxin tolerance. *PLoS One*. 2013;8:e65760. DOI: 10.1371/journal.pone.0065760
55. Lechuga S., Ivanov A.I. Disruption of the epithelial barrier during intestinal inflammation: quest for new molecules and mechanisms. *Biochim Biophys Acta*. 2017;1864(7):1183–94. DOI: 10.1016/j.bbamer.2017.03.007
56. Mearin F., Pérez-Oliveras M., Perelló A., Vinyet J., Ibañez A., Coderch J., et al. Dyspepsia and irritable bowel syndrome after a *Salmonella* gastroenteritis outbreak: one-year follow-up cohort study. *Gastroenterology*. 2005;129(1):98–104. DOI: 10.1053/j.gastro.2005.04.012
57. Fan W.-T., Ding C., Xu N.-N., Zong S., Ma P., Gu B. Close association between intestinal microbiota and irritable bowel syndrome. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2017;36(12):2303–17. DOI: 10.1007/s10096-017-3060-2
58. Bischoff S.C., Barbara G., Buurman W., Ockhuizen T., Schulzke J.-D., Serino M., et al. M. Intestinal permeability — a new target for disease prevention and therapy. *BMC Gastroenterol*. 2014;14:189. DOI: 10.1186/s12876-014-0189-7
59. Sundin J., Rangel I., Repsilber D., Brummer R.-J. Cytokine Response after Stimulation with Key Commensal Bacteria Differ in Post-Infectious Irritable Bowel Syndrome (PI-IBS) Patients Compared to Healthy Controls. *PLoS One*. 2015;10(9):e0134836. DOI: 10.1371/journal.pone.0134836
60. Jalanka-Tuovinen J., Salojärvi J., Salonen A., Immonen O., Garsed K., Kelly F.M., de Vos W.M. Faecal microbiota composition and host-microbe cross-talk following gastroenteritis and in postinfectious irritable bowel syndrome. *Gut*. 2013;63(11):1737–45. DOI: 10.1136/gutjnl-2013-305994
61. Schulson M., Bielsa M.V., Carmona-Sánchez R., Hernández A., López-Colombo A., López Vidal Y., et al. Microbiota, gastrointestinal infections, low-grade inflammation, and antibiotic therapy in irritable bowel syndrome: an evidence-based review. *Rev Gastroenterol Mex*. 2014;79:96–134. DOI: 10.1016/j.rgm.2014.01.004
62. Grover M. Role of gut pathogens in development of irritable bowel syndrome. *Indian J Med Res*. 2014;139:11–8.
63. Morrison D.J., Preston T. Formation of short chain fatty acids by the gut microbiota and their impact on human metabolism. *Gut Microbes*. 2016;7:189–200. DOI: 10.1080/19490976.2015.1134082
64. Angelakis E., Merhej V., Raoult D. Related actions of probiotics and antibiotics on gut microbiota and weight modification. *Lancet Infect Dis*. 2013;13:889–99. DOI: 10.1016/S1473-3099(13)70179-8
65. Ołdak A., Zielińska D., Rzepkowska A., Kotożyn-Krajewska D. Comparison of Antibacterial Activity of *Lactobacillus plantarum* Strains Isolated from Two Different Kinds of Regional Cheeses from Poland: Oscypek and Korycinski Cheese. *Biomed Res Int*. 2017;2017:6820369. DOI: 10.1155/2017/6820369
66. Nes I.F., Kjos M., Diep D.B. Antimicrobial Components of Lactic Acid Bacteria. In: Lahtinen S., Ouwehand A.C., Salminen S., von Wright A., eds. *Lactic Acid Bacteria, Microbiological and Functional Aspects*. 4th ed. CRC Press, 2012:285–330.
67. Monteiro C., do Carmo M., Melo B., Alves M., dos Santos C., Monteiro S., et al. In Vitro Antimicrobial Activity and Probiotic Potential of *Bifidobacterium* and *Lactobacillus* against Species of *Clostridium*. *Nutrients*. 2019;11(2):448. DOI: 10.3390/nu11020448
68. Duan R., Zhu S., Wang B., Duan L. Alterations of Gut Microbiota in Patients With Irritable Bowel Syndrome Based on 16S rRNA-Targeted Sequencing. *Clin Transl Gastroenterol*. 2019;10(2):e00012. DOI: 10.14309/ctg.0000000000000012
69. Bhat M.I., Sowmya K., Kapila S., Kapila R. *Escherichia coli* K12: An evolving opportunistic commensal gut microbe distorts barrier integrity in human intestinal cells. *Microb Pathog*. 2019;133:103545. DOI: 10.1016/j.micpath.2019.103545
70. Talley N.J., Walker M.M., Aro P., et al. Non-ulcer dyspepsia and duodenal eosinophilia: an adult endoscopic population-based case-control study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5:1175–83. DOI: 10.1016/j.cgh.2007.05.015
71. Walker M.M., Talley N.J., Prabhakar M., Aro P., Ronkainen J., et al. Duodenal mastocytosis, eosinophilia and intraepithelial lymphocytosis as possible disease markers in the irritable bowel syndrome and functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;29:765–73. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2009.03937.x
72. Walker M.M., Salehian S.S., Murray C.E., Rajendran A., Hoare J.M., Negus R., et al. Implications of eosinophilia in the normal duodenal biopsy — an association with allergy and functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;31:1229–36. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04282.x
73. Vanheel H., Vicario M., Vanuytsel T., Tack J.F., Farré R. Eosinophils and mast cells in functional dyspepsia: ultrastructural evaluation of activation. *Gastroenterology*. 2015;148:S49.
74. Martínez C., Lobo B., Pigrau M., Ramos L., González-Castro A.M., Alonso C., et al. Diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome: an organic disorder with structural abnormalities in the jejunal epithelial barrier. *Gut*. 2013;62:1160–8. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302093
75. Barbara G., Stanghellini V., DeGiorgio R., Cremon C., Cottrell G.S., Santini D., et al. Activated mast cells in proximity to colonic nerves correlate with abdominal pain in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2004;126:693–702. DOI: 10.1053/j.gastro.2003.11.055

76. Barbara G., Wang B., Stanghellini V., de Giorgio R., Cremon C., Di Nardo G., et al. Mast cell-dependent excitation of visceral-nociceptive sensory neurons in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2007;132(1):26–37. DOI: 10.1053/j.gastro.2006.11.039
77. Ивашкин В.Т., Ивашкин К.В. Кишечный микробиом как фактор регуляции деятельности энтеральной и центральной нервной системы. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол*. 2017;27(5):11–9. [Ivashkin V.T., Ivashkin K.V. Intestinal microbiome as effective regulator of enteral and central nervous system activity. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol*. 2017;27(5):11–9 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-5-11-19
78. Lee K.N., Lee O.Y. The Role of Mast Cells in Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterol Res Pract*. 2016;2016:2031480. DOI: 10.1155/2016/2031480
79. Mertz H. Altered CNS Processing of visceral pain in IBS. Edited by In: Camilleri M., Spiller R.C., eds. *Irritable Bowel Syndrome. Diagnosis and treatment*. 1st ed. London: Sounders, 2002:55–68.
80. Coss-Adame E., Rao S.S. Brain and gut interactions in irritable bowel syndrome: new paradigms and new understandings. *Curr Gastroenterol Rep*. 2014;16(4):379. DOI: 10.1007/s11894-014-0379-z
81. Greenwood-van Meerveld B. Importance of 5-hydroxytryptamine receptors on intestinal afferents in the regulation of visceral sensitivity. *Neurogastroenterol Motil*. 2007;19 (Suppl 2):13–8. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2007.00964.x
82. Ludidi S., Conchillo J.M., Keszthelyi D., Van Avesaat M., Kruijmel J.W., Jonkers D.M., et al. Rectal hypersensitivity as hallmark for irritable bowel syndrome: defining the optimal cutoff. *Neurogastroenterol Motil*. 2012;24:729–33. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2012.01926.x
83. Ludidi S., Mujagic Z., Jonkers D., Keszthelyi D., Hesselink M., Kruijmel J., et al. Markers for visceral hypersensitivity in patients with irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil*. 2014;26(8):1104–11. DOI: 10.1111/nmo.12365
84. Tran K., Brun R., Kuo B. Evaluation of regional and whole gut motility using the wireless motility capsule: relevance in clinical practice. *Therap Adv Gastroenterol*. 2012;5:249–60. DOI: 10.1177/1756283X12437874
85. Agrawal A., Houghton L.A., Lea R., Morris J., Reilly B., Whorwell P.J. Bloating and distention in irritable bowel syndrome: the role of visceral sensation. *Gastroenterology*. 2008;134:1882–9. DOI: 10.1053/j.gastro.2008.02.096
86. Kanazawa M., Palsson O.S., Thirwan S.I.M., Turner M.J., van Tilburg, M.A.L., et al. Contributions of Pain Sensitivity and Colonic Motility to IBS Symptom Severity and Predominant Bowel Habits. *Amer J Gastroenterol*. 2018;103(10):2550–61. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2008.02066.x
87. Farré R., Vanheel H., Vanuytsel T., Masaoka T., Törnblom H., Simrén M., et al. In Functional Dyspepsia, Hypersensitivity to Postprandial Distention Correlates With Meal-Related Symptom Severity. *Gastroenterology*. 2013;145(3):566–73. DOI:10.1053/j.gastro.2013.05.018

Сведения об авторах

Ковалева Александра Леонидовна* — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: anawon@yandex.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5965-2626>

Полуэктова Елена Александровна — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: polouektova@rambler.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1312-120X>

Шифрин Олег Самуилович — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, заведующий отделением хронических заболеваний кишечника и поджелудочной железы клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: oleg_shifrin@mail.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8148-2862>

Information about the authors

Aleksandra L. Kovaleva* — graduate student, Chair of Internal Diseases Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: anawon@yandex.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
<https://orcid.org/0000-0003-1312-120X>

Elena A. Poluektova — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: polouektova@rambler.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1312-120X>

Oleg S. Shifrin — Dr. Sci. (Med.), Prof., Propaedeutics of Internal Diseases Department, Departmental Head, Department of Chronic Diseases of the Intestines and Pancreas, Vasilenko Clinic of the Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: oleg_shifrin@mail.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8148-2862>

Поступила: 23.12.2019 Принята: 30.02.2020 Опубликовано: 30.08.2020
Submitted: 23.12.2019 Accepted: 30.02.2020 Published: 30.08.2020

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author