

УДК 616.34-002-008.6-008.89+615.038+615.851
DOI: 10.56871/CmN-W.2024.81.97.005

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О БИОЛОГИЧЕСКОЙ РОЛИ И КЛИНИЧЕСКОМ ЗНАЧЕНИИ КЛАУДИНОВ

© Алексей Рустемович Бахвалов, Мария Олеговна Цепилова,
Ксения Дмитриевна Полякова, Елена Юрьевна Калинина

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

Контактная информация:

Алексей Рустемович Бахвалов — аспирант кафедры пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми.
E-mail: bakhvaleksej@yandex.ru ORCID ID: 0009-0001-7700-1007

Для цитирования: Бахвалов А.Р., Цепилова М.О., Полякова К.Д., Калинина Е.Ю. Современные представления о биологической роли и клиническом значении клаудинов // Children's medicine of the North-West. 2024. Т. 12. № 1. С. 59–64.
DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2024.81.97.005>

Поступила: 12.12.2023

Одобрена: 09.01.2024

Принята к печати: 25.01.2024

Резюме. На сегодняшний день накоплено достаточно сведений и информации об изменениях уровня клаудинов при различных гастроэнтерологических заболеваниях. Однако до сих пор остается малоизученным вопрос содержания клаудинов при кишечных патологиях. В настоящее время ведется активное изучение постлямблиозного синдрома раздраженного кишечника (СРК). По данным Роспотребнадзора, в Российской Федерации лямблиоз занимает второе место после энтеробиоза. Ежегодно им заболевают до 70–75% детей в возрасте до 17 лет. Кроме того, имеются данные, что от 5 до 10% детей с выявленным СРК были ранее инфицированы *Lamblia intestinalis*. Лямблиоз поражает кишечный барьер и способствует деградации белков плотных контактов, таких как Zo-1, клаудин-1 и клаудин-4. Уровень клаудинов был понижен в связи с поражением кишечного барьера. Вопрос о роли избыточного содержания клаудинов при ВЗК остается спорным. В исследованиях рассматриваются положительные и негативные влияния уровня изоформы клаудина на организм человека в зависимости от условий. Помимо заболеваний, уровень клаудинов зависит также от содержания цитокинов.

Ключевые слова: клаудин; лямблиоз; синдром раздраженного кишечника (СРК); воспалительные заболевания кишечника (ВЗК); кишечный барьер.

MODERN CONCEPTS ON THE BIOLOGICAL ROLE AND CLINICAL SIGNIFICANCE OF CLAUDINS

© Alexey R. Bakhvalov, Maria O. Tsepilova,
Ksenia D. Polyakova, Elena Yu. Kalinina

Saint Petersburg State Pediatric Medical University. Lithuania 2, Saint Petersburg, Russian Federation, 194100

Contact information:

Alexey R. Bakhvalov — postgraduate student of the Department of Propaedeutics of Childhood Diseases with a course of general childcare. E-mail: bakhvaleksej@yandex.ru ORCID ID: 0009-0001-7700-1007

For citation: Bakhvalov AR, Tsepilova MO, Polyakova KD, Kalinina EYu. Modern concepts on the biological role and clinical significance of claudins. Children's medicine of the North-West (St. Petersburg). 2024; 12(1): 59–64. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2024.81.97.005>

Received: 12.12.2023

Revised: 09.01.2024

Accepted: 25.01.2024

Abstract. At present, sufficient data and information have been accumulated on changes in claudins levels in various gastroenterological diseases. However, the issue of claudins content in intestinal pathologies remains poorly studied. Currently, post-giardiasis inflammatory bowel disease (IBS) is being actively studied. According to Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing (Rospotrebnadzor) in the Russian Federation, giardiasis ranks second after enterobiosis. Every year, up to 70–75% of children under the age of 17 fall ill with it. In addition, there is evidence that 5 to 10% of children diagnosed with IBS were previously infected *Lamblia intestinalis*. Giardiasis attacks the intestinal barrier and promotes the degradation of tight junction proteins such as Zo-1, claudin-1 and claudin-4. Claudins levels were decreased due to damage to the intestinal barrier. The role of excess claudins in IBD remains controversial. The studies examine the positive and negative effects of claudine-isoform levels on the human body depending on conditions. In addition to diseases, the level of claudins also depends on the content of cytokines.

Key words: claudin; giardiasis; irritable bowel syndrome (IBS); inflammatory bowel disease (IBD); intestinal barrier.

ВВЕДЕНИЕ

Семейство клаудинов включает в себя ряд интегральных мембранных белков, которые являются основными компонентами плотных соединений эпителиальных клеток позвоночных [1]. Плотные соединения (контакты) — это многогранные структуры, которые обеспечивают парацеллюлярный барьер, диктуя избирательную проницаемость и поддерживая клеточную полярность путем разграничения апикальной и базолатеральной областей плазматической мембраны.

Клаудины состоят из четырех трансмембранных α -спиралей, двух внеклеточных петель с вариабельной аминокислотной последовательностью и коротких цитоплазматических N- и C-концов. Внеклеточные петли, особенно первая, участвуют в формировании ионоселективных каналов за счет гомофильных и гетерофильных взаимодействий между клаудинами на соседних клеточных мембранах [2]. В настоящее время описано 27 видов клаудинов. Весь спектр функций данных белков неизвестен и продолжает изучаться. Lal-Nag и M. Morin в опытах на мышах показали, что у животных с отключенным клаудином-1 возникло обезвоживание вследствие трансдермальной потери воды [3, 4]. При дефиците клаудина-11 и -14 в мышинных моделях развивалась глухота из-за исчезновения плотных контактов из базальных клеток сосудистой полоски. Дефицит клаудина-19 приводил к поведенческим нарушениям из-за исчезновения плотных контактов шванновских клеток и нарушения нервной проводимости по периферическим миелинизированным волокнам. Другие исследования демонстрируют снижение экспрессии белка клаудина-1 у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК), что коррелирует с более длительной продолжительностью заболевания [5, 6]. Разнообразие клаудинов, таким образом, позволяет предположить их ключевую роль в функционировании плотных контактов и регуляции парацеллюлярного транспорта. Исследовательские усилия все чаще направлены на выяснение взаимосвязи структуры и функции клаудинов, механизмов регуляции экспрессии и патогенных последствий дисрегуляции данных белков плотных контактов (БПК). Определенный интерес состоит и в определении уровня БПК при различных заболеваниях.

ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ КИШЕЧНИКА

Одной из наиболее частых патологий кишечника являются воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) — болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК). Существует мнение о том, что изменение уровня клаудина играет роль в патогенезе ВЗК [7]. Действительно, аномалии большинства изоформ клау-

динов приводят к нарушению функций кишечного барьера [8]. Был проведен ряд исследований на пациентах с ЯК и БК [9]. На основе изучения биопсийного материала кишечного эпителия были выявлены изменения уровня клаудина при ВЗК. При язвенном колите повышалась экспрессия клаудина-1, -2 и -18 и понижалась регуляция клаудина-3, -4 и -7. При БК также было выявлено повышенное содержание клаудина-1 и клаудина-2 и снижение экспрессии клаудина-3 в эпителии кишечника [10].

В своем исследовании Preeti Raju и Nitesh Shashikanth делают вывод о патогенной роли повышенного уровня клаудина-2 в развитии колита и пытаются решить данную проблему путем воздействия на казеинкиназу-2 [11]. Авторы утверждают, что такое решение нуждается в дополнительных исследованиях и в дальнейшем может использоваться в качестве терапии при ВЗК. Однако существует и противоположное мнение. С.Т. Capaldo и Claudin Barriers выявили устойчивость к колиту при выработках высоких уровней клаудина [12]. Эта гипотеза была продемонстрирована в опыте на мышах, подвергнутых трансгенной модификации для повышенной выработки клаудина-2. В дальнейшем было показано, что клаудин-2 оказывает защитное действие при химически индуцированном и патоген-индуцированном колите. Вместе с тем при такой патологии, как иммуноопосредованный колит, высокие уровни клаудина-2 усугубляют заболевание, а удаление данной изоформы клаудина сказывается благоприятно.

Другие исследования изоформы свидетельствуют о важной роли клаудинов в ВЗК — участии в пролиферации и миграции клеток на клеточном уровне. Однако клаудин-2 увеличивает поток антигенов к разным тканям. Это может быть связано с влиянием экспрессии клаудина-2 на деление клеток. Если повреждение произошло вследствие патогена, высокие уровни клаудина-2 могут оказать положительный эффект благодаря ускорению процессов регенерации. Однако при хронических повреждениях повышенное содержание изоформы несет деструктивное действие благодаря усиленному действию антигенов. Таким образом, повышенное содержание клаудина может в разных случаях говорить о благоприятных и патогенных изменениях [13].

Для диагностики воспалительного заболевания кишечника крайне важно определять уровень клаудина. Некоторые исследования демонстрируют связь между поражением плотных контактов и уровнем клаудина-3 в моче у пациентов с ВЗК. При данной патологии уровень клаудинов в моче резко увеличен [14, 15].

Помимо воспалительных заболеваний кишечника, содержание клаудина также меняется и при

синдроме раздраженного кишечника. По некоторым данным, экспрессия клаудина-1 снижается у пациентов с СРК [16].

СИНДРОМ РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА

СРК является комплексом функциональных нарушений, включающим в себя боли в животе, уменьшающиеся после акта дефекации и отмечающиеся не менее трех дней в месяц на протяжении последних трех месяцев, при общей продолжительности жалоб не менее 6 месяцев [17]. Доказано, что уровень клаудина-1 у пациентов с СРК с диареей снижен [18, 19].

В изменениях уровня клаудина при СРК важную роль играют некоторые цитокины. Фактор некроза опухоли альфа (ФНО α) и интерферон-гамма способствуют деградации плотных контактов путем воздействия на клаудины. Эти цитокины зачастую обнаруживаются в анализах пациентов с СРК. Таким образом, цитокины участвуют в изменениях эпителиального барьера путем воздействия на клаудин [20, 21]. Исследование V. Ivashkin и Y. Poluektov демонстрирует изменения цитокинов и клаудинов при СРК [22].

Из полученных данных был сделан ряд выводов. При СРК выявляется статистически значимое увеличение экспрессии провоспалительного цитокина ФНО α и цитокина IL-2. Содержание противовоспалительного цитокина IL-10 в биоптате было значительно снижено, как и содержание клаудина-3, -5 [23, 24]. Авторы предполагают, что уровень клаудинов понижается из-за дегрануляции тучных клеток за счет высвобождения триптазы. Кроме того, дегрануляция вызывает высвобождение медиаторов воспаления и активирует лимфоциты, что приводит к дисбалансу цитокинов [25].

ПОСТЛЯМБЛИОЗНЫЙ СИНДРОМ РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА

Лямблиоз является одним из наиболее распространенных заболеваний во всем мире. Возбудителем является *Giardia lamblia*, передающаяся фекально-оральным путем через прямое или опосредованное попадание цист паразита в воду и пищу [26, 27]. Симптомы лямблиоза могут отсутствовать либо проявляться острой водянистой диареей, тошнотой, эпигастральной болью [28–30].

Заражение *Lambliа intestinalis* может провоцировать развитие постинфекционного СРК, способствуя деструкции кишечного барьера. Был проведен ряд исследований на новорожденных мышках с помощью экзогенного заражения. Синдром гиперчувствительности тощей и прямой кишки выявлялся у мышей через 50 дней после инфицирования, что было связано с атрофией ворсинок, гиперплазией крипт и увеличением количества иммунных клеток. В ходе работы также была обнаружена межклеточная бак-

териальная транслокация через эпителиальный барьер, которая может наблюдаться при лямблиозе [31]. Кроме того, авторы сделали вывод, что лямблиоз вызывает стойкое повреждение плотных контактов, особенно клаудина. Бактериальная транслокация была связана с повышенной нейтрофильной инфильтрацией. Ключевую роль в данном процессе играли также провоспалительные цитокины, число которых было повышено. Например, у мышей обнаружился повышенный уровень интерферона- α и интерферона- γ , ФНО, а также IL-1 [32]. Таким образом, бактериальное воспаление может сохраняться после ликвидации лямблий в течение длительного времени, что может способствовать развитию постинфекционных кишечных расстройств [33].

В других исследованиях была выявлена высокая распространенность лямблиозной инфекции у пациентов с СРК при биопсии двенадцатиперстной кишки и исследовании стула. Авторы делают вывод, что заражение *Lambliа intestinalis* может быть одной из возможных причин симптомов у пациентов с СРК [34, 35]. Существуют также работы, демонстрирующие обратную взаимосвязь. Множество пациентов с диагнозом СРК подвержены инфицированию *Lambliа intestinalis* [36]. Вместе с этим изменение уровня клаудинов при постлямблиозном СРК остается дискуссионным вопросом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, при данных патологиях обнаруживается разное содержание клаудина, что, однако, может равным образом как приносить вред, так и облегчать течение заболевания. Вопрос является недостаточно изученным и требует более детального рассмотрения. Однако диагностическая роль клаудинов в патологиях желудочно-кишечного тракта велика, и специалистам следует корректировать лечение пациентов с ВЗК и СРК в зависимости от уровня клаудина.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for

the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

ЛИТЕРАТУРА

1. Tsukita S., Furuse M. Pores in the wall: claudins constitute tight junction strands containing aqueous pores. *J Cell Biol.* 2000; 149(1): 13–6. DOI: 10.1083/jcb.149.1.13.
2. Lal-Nag M., Morin P.J. The claudins. *Genome Biol.* 2009; 10(8): 235. DOI: 10.1186/gb-2009-10-8-235.
3. Lal-Nag M., Morin P.J. The claudins. *Genome Biol.* 2009; 10(8): 235. DOI: 10.1186/gb-2009-10-8-235.
4. Sugawara T., Iwamoto N., Akashi M. et al. Tight junction dysfunction in the stratum granulosum leads to aberrant stratum corneum barrier function in claudin-1-deficient mice. *J Dermatol Sci.* 2013; 70(1): 12–8. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2013.01.002.
5. Furuse M., Hata M., Furuse K. Claudin-based tight junctions are crucial for the mammalian epidermal barrier: a lesson from claudin-1-deficient mice. *J Cell Biol.* 2002; 156(6): 1099–111. DOI: 10.1083/jcb.200110122.
6. Ivanov A.I., Nusrat A., Parkos C.A. The epithelium in inflammatory bowel disease: potential role of endocytosis of junctional proteins in barrier disruption. *Novartis Found Symp.* 2004; 263: 115–24; discussion 124–32, 211–8.
7. Barrett K.E. Claudin-2 pore causes leak that breaches the dam in intestinal inflammation. *J Clin Invest.* 2020; 130(10): 5100–1. DOI: 10.1172/JCI140528.
8. Suzuki T. Regulation of the intestinal barrier by nutrients: The role of tight junctions. *Anim Sci J.* 2020; 91(1): e13357. DOI: 10.1111/asj.13357.
9. Garcia-Hernandez 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.
10. Zhu L., Han J., Li L. et al. Claudin Family Participates in the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Diseases and Colitis-Associated Colorectal Cancer. *Front Immunol.* 2019; 10: 1441. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01441.
11. Raju P., Shashikanth N., Tsai P.Y. et al. Inactivation of paracellular cation-selective claudin-2 channels attenuates immune-mediated experimental colitis in mice. *J Clin Invest.* 2020; 130(10): 5197–5208. DOI: 10.1172/JCI138697.
12. Capaldo C.T. Claudin Barriers on the Brink: How Conflicting Tissue and Cellular Priorities Drive IBD Pathogenesis. *Int J Mol Sci.* 2023; 24(10): 8562. DOI: 10.3390/ijms24108562.
13. Capaldo C.T. Claudin Barriers on the Brink: How Conflicting Tissue and Cellular Priorities Drive IBD Pathogenesis. *Int J Mol Sci.* 2023; 24(10): 8562. DOI: 10.3390/ijms24108562.
14. Якупова А.А., Абдулхаков С.Р., Залялов Р.К. и др. Методы оценки кишечной проницаемости: обзор литературы. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2021; 31(1): 20–30. DOI: 10.22416/1382-4376-2021-31-1-20-30.
15. Thuijls G., Derikx J.P., de Haan J.J. et al. Urine-based detection of intestinal tight junction loss. *J Clin Gastroenterol.* 2010; 44(1): e14–9. DOI: 10.1097/MCG.0b013e31819f5652.
16. Kucharzik T., Walsh S.V., Chen J. et al. Neutrophil transmigration in inflammatory bowel disease is associated with differential expression of epithelial intercellular junction proteins. *Am J Pathol.* 2001; 159(6): 2001–9. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)63051-9.
17. Gazouli M., Wouters M.M., Kapur-Pojski L. et al. Lessons learned — resolving the enigma of genetic factors in IBS. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2016; 13(2): 77–87. DOI: 10.1038/nrgastro.2015.206.
18. Bertiaux-Vandaële N., Youmba S.B., Belmonte L. et al. The expression and the cellular distribution of the tight junction proteins are altered in irritable bowel syndrome patients with differences according to the disease subtype. *Am J Gastroenterol.* 2011; 106(12): 2165–73. DOI: 10.1038/ajg.2011.257.
19. Kong W.M., Gong J., Dong L., Xu J.R. Changes of tight junction claudin-1,-3,-4 protein expression in the intestinal mucosa in patients with irritable bowel syndrome. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* 2007; 27(9): 1345–7. Chinese. PMID: 17884774.
20. Bertiaux-Vandaële N., Youmba S.B., Belmonte L. et al. The expression and the cellular distribution of the tight junction proteins are altered in irritable bowel syndrome patients with differences according to the disease subtype. *Am J Gastroenterol.* 2011; 106(12): 2165–73. DOI: 10.1038/ajg.2011.257.
21. Scheurlen C., Kruis W., Spengler U. et al. Crohn's disease is frequently complicated by giardiasis. *Scand J Gastroenterol.* 1988; 23(7): 833–9. DOI: 10.3109/00365528809090769.
22. Ivashkin V., Poluektov Y., Kogan E. et al. Disruption of the pro-inflammatory, anti-inflammatory cytokines and tight junction proteins expression, associated with changes of the composition of the gut microbiota in patients with irritable bowel syndrome. *PLoS One.* 2021; 16(6): e0252930. DOI: 10.1371/journal.pone.0252930.
23. Barbalho S.M., Goulart R.A., Araújo A.C. et al. Irritable bowel syndrome: a review of the general aspects and the potential role of vitamin D. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019; 13(4): 345–59. DOI: 10.1080/17474124.2019.1570137.

24. Choghakhori R., Abbasnezhad A., Hasanvand A., Amani R. Inflammatory cytokines and oxidative stress biomarkers in irritable bowel syndrome: Association with digestive symptoms and quality of life. *Cytokine*. 2017; 93: 34–43. DOI: 10.1016/j.cyto.2017.05.005.
25. Wouters M.M., Vicario M., Santos J. The role of mast cells in functional GI disorders. *Gut*. 2016; 65(1): 155–68. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309151.
26. Feng Y., Xiao L. Zoonotic potential and molecular epidemiology of *Giardia* species and giardiasis. *ClinMicrobiolRev*. 2011; 24(1): 110–40. DOI: 10.1128/CMR.00033-10.
27. Новикова В.П., Белова А.А. Лямблиоз у детей. Актуальные проблемы лечения. *Детская медицина Северо-Запада*. 2022; 10 (1): 49–61.
28. Muhsen K., Levine M.M. A systematic review and meta-analysis of the association between *Giardia lamblia* and endemic pediatric diarrhea in developing countries. *Clin Infect Dis*. 2012; 55(Suppl 4): S271–93. DOI: 10.1093/cid/cis762.
29. Новикова В.П., Калинина Е.Ю., Шабалов А.М., Осмаловская Е.А. Лямблиоз. Учебное пособие для врачей. СПб.; 2010.
30. Halliez M.C., Buret A.G. Extra-intestinal and long term consequences of *Giardia duodenalis* infections. *World J Gastroenterol*. 2013; 19(47): 8974–85. DOI: 10.3748/wjg.v19.i47.8974.
31. Chen T.L., Chen S., Wu H.W. et al. Persistent gut barrier damage and commensal bacterial influx following eradication of *Giardia* infection in mice. *Gut Pathog*. 2013; 5(1): 26. DOI: 10.1186/1757-4749-5-26.
32. Singer S.M., Fink M.Y., Angelova V.V. Recent insights into innate and adaptive immune responses to *Giardia*. *AdvParasitol*. 2019; 106: 171–208. DOI: 10.1016/bs.apar.2019.07.004.
33. Grazioli B., Matera G., Laratta C. et al. *Giardia lamblia* infection in patients with irritable bowel syndrome and dyspepsia: a prospective study. *World J Gastroenterol*. 2006; 12(12): 1941–4. DOI: 10.3748/wjg.v12.i12.1941.
34. Ibarra C., Herrera V., Pérez de Arce E. et al. Parasitosis and irritable bowel syndrome. *Rev Chilena Infectol*. 2016; 33(3): 268–74. Spanish. DOI: 10.4067/S0716-10182016000300003.
35. Bujanda L., Gutiérrez-Stampa M.A., Caballeros C.H., Alkiza M.E. Gastrointestinal disorders in Guatemala and their relation with parasitic infections. *An Med Interna*. 2002; 19(4): 179–82.
36. Sánchez R.C., Navarro Cano G. Diagnostic value of limited research in patients with irritable bowel syndrome. *Rev Gastroenterol Mex*. 2004; 69(1): 24–9.
- pores. *J CellBiol*. 2000; 149(1): 13–6. DOI: 10.1083/jcb.149.1.13.
2. Lal-Nag M., Morin P.J. The claudins. *Genome Biol*. 2009; 10(8): 235. DOI: 10.1186/gb-2009-10-8-235.
3. Lal-Nag M., Morin P.J. The claudins. *Genome Biol*. 2009; 10(8): 235. DOI: 10.1186/gb-2009-10-8-235.
4. Sugawara T., Iwamoto N., Akashi M. et al. Tight junction dysfunction in the stratum granulosum leads to aberrant stratum corneum barrier function in claudin-1-deficient mice. *J Dermatol Sci*. 2013; 70(1): 12–8. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2013.01.002.
5. Furuse M., Hata M., Furuse K. Claudin-based tight junctions are crucial for the mammalian epidermal barrier: a lesson from claudin-1-deficient mice. *J Cell Biol*. 2002; 156(6): 1099–111. DOI: 10.1083/jcb.200110122.
6. Ivanov A.I., Nusrat A., Parkos C.A. The epithelium in inflammatory bowel disease: potential role of endocytosis of junctional proteins in barrier disruption. *Novartis Found Symp*. 2004; 263: 115–24; discussion 124–32, 211–8.
7. Barrett K.E. Claudin-2 pore causes leak that breaches the dam in intestinal inflammation. *J Clin Invest*. 2020; 130(10): 5100–1. DOI: 10.1172/JCI140528.
8. Suzuki T. Regulation of the intestinal barrier by nutrients: The role of tight junctions. *Anim Sci J*. 2020; 91(1): e13357. DOI: 10.1111/asj.13357.
9. Garcia-Hernandez V., Quiros M., Nusrat A. Intestinal epithelial claudins: expression and regulation in homeostasis and inflammation. *Ann N Y AcadSci*. 2017; 1397(1): 66–79. DOI: 10.1111/nyas.13360.
10. Zhu L., Han J., Li L. et al. Claudin Family Participates in the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Diseases and Colitis-Associated Colorectal Cancer. *FrontImmunol*. 2019; 10: 1441. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01441.
11. Raju P., Shashikanth N., Tsai P.Y. et al. Inactivation of paracellular cation-selective claudin-2 channels attenuates immune-mediated experimental colitis in mice. *J Clin Invest*. 2020; 130(10): 5197–5208. DOI: 10.1172/JCI138697.
12. Capaldo C.T. Claudin Barriers on the Brink: How Conflicting Tissue and Cellular Priorities Drive IBD Pathogenesis. *Int J Mol Sci*. 2023; 24(10): 8562. DOI: 10.3390/ijms24108562.
13. Capaldo C.T. Claudin Barriers on the Brink: How Conflicting Tissue and Cellular Priorities Drive IBD Pathogenesis. *Int J Mol Sci*. 2023; 24(10): 8562. DOI: 10.3390/ijms24108562.
14. Yakupova A.A., Abdulkhakov S.R., Zalyalov R.K. i dr. Metody otsenki kishechnoy pronitsayemosti: obzor literatury. [Methods for assessing intestinal permeability: a review of the literature]. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2021; 31(1): 20–30. DOI: 10.22416/1382-4376-2021-31-1-20-30. (in Russian).

REFERENCES

1. Tsukita S., Furuse M. Pores in the wall: claudins constitute tight junction strands containing aqueous

15. Thuijls G., Derikx J.P., de Haan J.J. et al. Urine-based detection of intestinal tight junction loss. *J Clin Gastroenterol.* 2010; 44(1): e14–9. DOI: 10.1097/MCG.0b013e31819f5652.
16. Kucharzik T., Walsh S.V., Chen J. et al. Neutrophil transmigration in inflammatory bowel disease is associated with differential expression of epithelial intercellular junction proteins. *Am J Pathol.* 2001; 159(6): 2001–9. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)63051-9.
17. Gazouli M., Wouters M.M., Kapur-Pojskić L. et al. Lessons learned — resolving the enigma of genetic factors in IBS. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2016; 13(2): 77–87. DOI: 10.1038/nrgastro.2015.206.
18. Bertiaux-Vandaële N., Youmba S.B., Belmonte L. et al. The expression and the cellular distribution of the tight junction proteins are altered in irritable bowel syndrome patients with differences according to the disease subtype. *Am J Gastroenterol.* 2011; 106(12): 2165–73. DOI: 10.1038/ajg.2011.257.
19. Kong W.M., Gong J., Dong L., Xu J.R. Changes of tight junction claudin-1,-3,-4 protein expression in the intestinal mucosa in patients with irritable bowel syndrome. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* 2007; 27(9): 1345–7. Chinese. PMID: 17884774.
20. Bertiaux-Vandaële N., Youmba S.B., Belmonte L. et al. The expression and the cellular distribution of the tight junction proteins are altered in irritable bowel syndrome patients with differences according to the disease subtype. *Am J Gastroenterol.* 2011; 106(12): 2165–73. DOI: 10.1038/ajg.2011.257.
21. Scheurlen C., Kruis W., Spengler U. et al. Crohn's disease is frequently complicated by giardiasis. *Scand J Gastroenterol.* 1988; 23(7): 833–9. DOI: 10.3109/00365528809090769.
22. Ivashkin V., Poluektov Y., Kogan E. et al. Disruption of the pro-inflammatory, anti-inflammatory cytokines and tight junction proteins expression, associated with changes of the composition of the gut microbiota in patients with irritable bowel syndrome. *PLoS One.* 2021; 16(6): e0252930. DOI: 10.1371/journal.pone.0252930.
23. Barbalho S.M., Goulart R.A., Araújo A.C. et al. Irritable bowel syndrome: a review of the general aspects and the potential role of vitamin D. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019; 13(4): 345–59. DOI: 10.1080/17474124.2019.1570137.
24. Choghakhori R., Abbasnezhad A., Hasanvand A., Amani R. Inflammatory cytokines and oxidative stress biomarkers in irritable bowel syndrome: Association with digestive symptoms and quality of life. *Cytokine.* 2017; 93: 34–43. DOI: 10.1016/j.cyt.2017.05.005.
25. Wouters M.M., Vicario M., Santos J. The role of mast cells in functional GI disorders. *Gut.* 2016; 65(1): 155–68. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309151.
26. Feng Y., Xiao L. Zoonotic potential and molecular epidemiology of *Giardia* species and giardiasis. *Clin Microbiol Rev.* 2011; 24(1): 110–40. DOI: 10.1128/CMR.00033-10.
27. Novikova V.P., Belova A.A. Lyamblioz u detey. Aktual'nyye problemy lecheniya. [Giardiasis in children. Current problems of treatment]. *Detskaya meditsina Severo-Zapada.* 2022; 10 (1): 49–61. (in Russian).
28. Muhsen K., Levine M.M. A systematic review and meta-analysis of the association between *Giardia lamblia* and endemic pediatric diarrhea in developing countries. *Clin Infect Dis.* 2012; 55(Suppl 4): S271–93. DOI: 10.1093/cid/cis762.
29. Novikova V.P., Kalinina Ye.Yu., Shabalov A.M., Osma-lovskaya Ye.A. Lyamblioz. [Giardiasis]. *Uchebnoye posobiye dlya vrachey.* Sankt-Peterburg; 2010. (in Russian).
30. Halliez M.C., Buret A.G. Extra-intestinal and long term consequences of *Giardia duodenalis* infections. *World J Gastroenterol.* 2013; 19(47): 8974–85. DOI: 10.3748/wjg.v19.i47.8974.
31. Chen T.L., Chen S., Wu H.W. et al. Persistent gut barrier damage and commensal bacterial influx following eradication of *Giardia* infection in mice. *Gut Pathog.* 2013; 5(1): 26. DOI: 10.1186/1757-4749-5-26.
32. Singer S.M., Fink M.Y., Angelova V.V. Recent insights into innate and adaptive immune responses to *Giardia*. *Adv Parasitol.* 2019; 106: 171–208. DOI: 10.1016/bs.apar.2019.07.004.
33. Grazioli B., Matera G., Laratta C. et al. *Giardia lamblia* infection in patients with irritable bowel syndrome and dyspepsia: a prospective study. *World J Gastroenterol.* 2006; 12(12): 1941–4. DOI: 10.3748/wjg.v12.i12.1941.
34. Ibarra C., Herrera V., Pérez de Arce E. et al. Parasitosis and irritable bowel syndrome. *Rev Chilena Infectol.* 2016; 33(3): 268–74. Spanish. DOI: 10.4067/S0716-10182016000300003.
35. Bujanda L., Gutiérrez-Stampa M.A., Caballeros C.H., Alkiza M.E. Gastrointestinal disorders in Guatemala and their relation with parasitic infections. *An Med Interna.* 2002; 19(4): 179–82.
36. Sánchez R.C., Navarro Cano G. Diagnostic value of limited research in patients with irritable bowel syndrome. *Rev Gastroenterol Mex.* 2004; 69(1): 24–9.