

УДК 616.3-008.6+616.34-002+616.341-076-07+615.849

DOI: 10.56871/CmN-W.2024.77.19.008

ПРОНИЦАЕМОСТЬ ЭПИТЕЛИАЛЬНОГО БАРЬЕРА КИШКИ: КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ, РОЛЬ В ПАТОГЕНЕЗЕ ЦЕЛИАКИИ

© Елена Юрьевна Калинина, Валерия Павловна Новикова

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

Контактная информация:

Елена Юрьевна Калинина — к.м.н., доцент, заведующая кафедрой анатомии человека. E-mail: drkalinina@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7077-3584> SPIN: 1176-5739

Для цитирования: Калинина Е.Ю., Новикова В.П. Проницаемость эпителиального барьера кишки: критерии оценки, роль в патогенезе целиакии. Children's Medicine of the North-West. 2024. Т. 12. № 4. С. 118–124. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2024.77.19.008>

Поступила: 03.09.2024

Одобрена: 07.11.2024

Принята к печати: 16.12.2024

РЕЗЮМЕ. Основными структурами, отвечающими за поддержание целостности кишечного барьера, являются плотные контакты. Доказательства их роли получены с помощью электронной микроскопии и электрофизиологии. Новым и перспективным прямым методом оценки барьерной функции кишечника является конфокальная лазерная эндомикроскопия. Растет интерес к косвенной оценке целостности слизистой оболочки с помощью потенциальных биомаркеров. Изучают уровни зонулина в стуле и в сыворотке крови, уровни клаудинов в крови при различных заболеваниях. В статье отражены литературные данные об исследованиях, посвященных изучению возможности неинвазивных методов оценки состояния эпителиального барьера при диагностике целиакии и контроля за соблюдением безглютеновой диеты пациентом. Несмотря на большое количество исследований, демонстрирующих повышенную проницаемость кишечника при целиакии, актуальным остается вопрос о месте в патогенезе целиакии дисфункции эпителиального барьера тонкой кишки. Вопрос о том, является ли дисфункция барьера первичной или следствием самой целиакии, все еще не решен.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: *клаудин, зонулин, конфокальная лазерная эндомикроскопия, эпителиальный барьер, кишечная проницаемость, целиакия*

PERMEABILITY OF THE INTESTINAL EPITHELIAL BARRIER: EVALUATION CRITERIA, ROLE IN THE PATHOGENESIS OF CELIAC DISEASE

© Elena Yu. Kalinina, Valeria P. Novikova

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

Contact information:

Elena Yu. Kalinina — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Human Anatomy.
E-mail: drkalinina@yandex.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7077-3584> SPIN: 1176-5739

For citation: Kalinina EYu, Novikova VP. Permeability of the intestinal epithelial barrier: evaluation criteria, role in the pathogenesis of celiac disease. *Children's Medicine of the North-West*. 2024;12(4):118–124. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2024.77.19.008>

Received: 03.09.2024

Revised: 07.11.2024

Accepted: 16.12.2024

ABSTRACT. The main structures responsible for maintaining the integrity of the intestinal barrier are tight junctions. Evidence of their role was obtained using electron microscopy and electrophysiology. A new and promising direct method for assessing the intestinal barrier function is confocal laser endomicroscopy. There is a growing interest in indirect assessment of the integrity of the mucosa using potential biomarkers. The levels of β -zonulin in stool and serum, and claudin levels in the blood are studied in various diseases. The article reflects the literature data on studies examining the possibilities of non-invasive methods for assessing the state of the epithelial barrier in the diagnosis of celiac disease and monitoring compliance with a gluten-free diet by the patient. Despite a large number of studies demonstrating increased intestinal permeability in celiac disease, the question of the place of dysfunction of the epithelial barrier of the small intestine in the pathogenesis of celiac disease remains relevant. The question of whether the barrier dysfunction is primary or a consequence of celiac disease itself has not yet been resolved.

KEYWORDS: *claudin, zonulin, confocal laser endomicroscopy, epithelial barrier, intestinal permeability, celiac disease*

Кишечный барьер представляет собой сложную систему, обеспечивающую высокоизбирательную защиту внутренней среды организма от внешних воздействий с использованием как иммунных, так и неиммунных механизмов. Основные структуры, поддерживающие целостность этого барьера, – это плотные контакты (ТЖ). Их значимость была подтверждена с помощью электронной микроскопии (ЭМ) и электрофизиологических исследований. В апикальной части эпителия обнаружен межклеточный зазор (приблизительно 90 Å), известный как *zonula occludens* (плотные контакты), за которым следует *zonula adhesives* (около 200 Å) и *macula adhesives*, или десмосомы (~240 Å) [1]. Недавно выделили два типа пор, регулируемых ТЖ: высокоемкостные селективные по заряду поры, пропускающие небольшие ионы и небольшие незаряженные молекулы («поровый» путь), и крупные поры с низкой селективностью (путь «утечка»), проницаемые для крупных ионов и молекул независимо от заряда. На молекулярном уровне управление первой порой осуществляется клаудинами, тогда как для второй – белками плотных контактов, такими как окклюдин и белки семейства *zonula occludens* (ZO) [1].

Конфокальная лазерная эндомикроскопия (CLE) является современным прямым методом для оценки барьерной функции кишечника. С помощью конфокального зонда, оснащенного лазером 488 нм, после внутривенного введения флуоресцеина можно напрямую визуализировать увеличивающиеся зазоры между эпителиальными клетками (1), утечку флуоресцеина в просвет кишечника (2) и слущивание эпителиоцитов (3) [2, 3]. Этим методом исследована кишечная проницаемость при различных состояниях и показана повышенная проницаемость двенадцатиперстной кишки при воздействии пищевых антигенов [1, 4, 5].

Из-за трудоемкости и малодоступности прямых тестов на кишечную проницаемость как *ex vivo*, так и *in vivo*, растет интерес к косвенным методам оценки целостности слизистой оболочки, включая потенциальные биомаркеры, один из них зонулин.

Зонулин, человеческий белок прегаптоглобин 47 кДа, аналогичен холерному токсину (*zonula occludens toxin* – ZOT). Синтез зонулина происходит в печени и энтероцитах кишечника. Он 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 эпителия кишечника [6–8]. Недавно зонулин начали рассматривать как набор белков, структурно и функционально связанных между собой [1]. Секретируемый в просвет

желудочно-кишечного тракта зонулин стимулирует активированные протеазой рецепторы (PAR) и рецепторы эпидермального фактора роста (EGFr), индуцирующие «открытие» эпителиальных соединений, повышая парацеллюлярную проницаемость, и позволяет молекулам с молекулярной массой более 3,5 кДа преодолевать кишечный барьер [9].

В большинстве исследований зонулин определяют в двух биологических средах – крови и кале [10]. 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 [8, 9]. Период полураспада зонулина в крови варьирует и составляет от 4 минут до 4 часов, что приводит к значительному разбросу концентрации (от неопределимых до очень высоких) [10, 11]. Повышение концентрации зонулина было показано при различных состояниях, включая целиакию, сахарный диабет 1-го типа, воспалительные заболевания кишечника, ожирение, шизофрению и другие [9].

Двадцать лет назад группа Фазано продемонстрировала повышенную концентрацию белка зонулина у пациентов с активной целиакией. Глиадин индуцирует высвобождение зонулина путем связывания с CXCR3 и повышения проницаемости *ex vivo* в биопсиях здоровых добровольцев и пациентов с неактивной целиакией. Однако у пациентов с целиакией как базовая проницаемость, так и проницаемость после добавления глиадина были выше, а высвобождение люминального зонулина более выраженным и продолжительным [1].

Недавно проведено исследование по изучению уровня сывороточного зонулина у детей из группы риска по целиакии, начиная с 12 месяцев до момента диагностики заболевания, в сравнении с контрольной группой без целиакии, с определением клинических факторов, способствующих манифестации заболевания. У детей с целиакией выявлено значительное увеличение уровня зонулина в течение около 18 месяцев (в диапазоне от 6 до 78) до диагностики заболевания по сравнению с детьми, не имеющими этого заболевания. Была выявлена корреляция между количеством курсов антибиотикотерапии и повышением уровня зонулина у больных целиакией. Авторы исследования предполагают, что зонулин можно использовать в качестве биомаркера для доклинической оценки целиакии у детей из группы риска, а множественные курсы антибиотикотерапии могут повышать риск развития заболевания за счет увеличения уровня зонулина [12].

В другом исследовании были определены референсные значения уровня фекального зонулина у детей до 16 лет. Статистически значимо было показано, что уровень зонулина у детей с манифестной целиакией был значительно выше, чем у здоровых детей и детей, которые соблюдали безглютеновую диету в течение 6 месяцев. Авторы предлагают использовать уровень зонулина как дополнительный инструмент для контроля соблюдения безглютеновой диеты [13].

При сравнении аминокислотного состава зонулина и его активного фрагмента Zot выявлена общность в аминокислотах. Был синтезирован октапептид (GGVLVQPG), названный FZI/O, AT1001, а недавно также синтезирован ларазотид и ацетат, соответствующий 8 аминокислотам этого фрагмента [1]. Ларазотид ацетат (LA) представляет собой одноцепочечный пептид, выступающий в роли регулятора плотных контактов при восстановлении барьерной функции кишечника. Основная функция LA заключается в том, чтобы действовать как ингибитор антизонулиновых рецепторов, снижающий проницаемость кишечного барьера, опосредованную зонулином [14]. Механизм действия LA, как полагают, связан с перераспределением и изменением структуры белков плотных контактов и актиновых нитей, что способствует восстановлению барьерной функции кишечника. Недавние исследования показали, что LA ингибирует киназу легкой цепи миозина, что, вероятно, уменьшает натяжение актиновых нитей, способствуя тем самым закрытию плотных контактов [14]. В текущий момент завершены клинические испытания III фазы, в которых LA вводился перорально взрослым пациентам с целиакией в качестве вспомогательного терапевтического средства для улучшения барьерной функции кишечника. Результаты этих исследований обнадеживают: подтверждена биологическая безопасность LA, показано более выраженное снижение кишечных симптомов у пациентов, получавших LA в сочетании с безглютеновой диетой, по сравнению с соблюдающими только диету, хотя статистически значимых различий в соотношении лактулозы к маннитулу по сравнению с группой плацебо не наблюдалось [15, 16]. Необходимы дополнительные исследования, чтобы выяснить, существуют ли другие механизмы воздействия LA на кишечную проницаемость и как его можно применить в клинической практике.

Клаудины представляют собой интегральные трансмембранные белки, проникающие через цитоплазматическую мембрану четыре раза, формируя структурно-функциональные участки, включающие четыре трансмембранных домена, две экстрацел-

люлярные петли, одну цитоплазматическую петлю, а также N- и C-цитоплазматические домены. В кишечнике аномалии клаудинов-2, 3, 4, 7, 12 и 14 приводят к нарушениям функций кишечного барьера [17]. Существует мнение, что изменение уровней клаудинов играет важную роль в патогенезе различных заболеваний, включая целиакию [18–21].

Открытым остается вопрос о природе дефекта эпителиального барьера при целиакии. Он может возникать не только вторично в связи с воспалительным процессом, локализованным в собственной пластинке слизистой оболочки тонкой кишки при активной форме заболевания, но и быть первичным, так как уровни клаудинов изменены как у пациентов с неактивной целиакией на безглютеновой диете, так и у родственников пациентов, не имеющих данного заболевания [22, 23].

Недавно V. Kumar и соавт. идентифицировали гены, ассоциированные с целиакией, которые определяют барьер, предоставляя генетические доказательства важности барьерной функции в патогенезе болезни [8]. Существенно, что барьерная функция поддерживается комплексным взаимодействием белков, где основными структурными элементами являются белки плотных соединений: окклюдин, клаудины и скаффолдинговые белки, такие как ZO-1 [24]. Несмотря на то, что структурные изменения в барьерной функции при целиакии могут быть связаны с составом плотных контактов энтероцитов и эпителиальным трансцитозом пептидов глиадина, количество исследований, направленных на выяснение механизмов этих изменений, незначительно [20, 25–28]. В одной из недавних работ было показано, что моноциты, полученные от пациентов с целиакией, способны индуцировать дефект барьера в эпителиоцитах кишечника [29].

Кроме того, несмотря на большое количество исследований, демонстрирующих повышенную проницаемость кишечника при целиакии, актуальным остается вопрос о том, является ли дисфункция барьера первичной или же это следствие повреждения эпителия при целиакии?

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. Vanuytsel T., Tack J., Farre R. The Role of Intestinal Permeability in Gastrointestinal Disorders and Current Methods of Evaluation. *Front Nutr.* 2021;8:717925. DOI: 10.3389/fnut.2021.717925.
2. Buchner A.M. Confocal laser endomicroscopy in the evaluation of inflammatory Bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2019;25:1302–1312. DOI: 10.1093/ibd/izz021.
3. Chang J., Ip M., Yang M., Wong B., Power T., Lin L. et al. The learning curve, interobserver, and intraobserver agreement of endoscopic confocal laser endomicroscopy in the assessment of mucosal barrier defects. *Gastrointest Endosc.* 2016;83:785–791. DOI: 10.1016/j.gie.2015.08.045.
4. Chang J., Leong R.W., Wasinger V.C., Ip M., Yang M., Phan T.G. Impaired intestinal permeability contributes to ongoing bowel symptoms in patients with inflammatory bowel disease and mucosal healing. *Gastroenterology.* 2017;153:723–731. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.05.056.
5. Queneherve L., David G., Bourreille A., Hardouin J.B., Rahmi G., Neunlist M. et al. Quantitative assessment of mucosal architecture using computer-based analysis of confocal laser endomicroscopy in inflammatory bowel diseases. *Gastrointest Endosc.* 2019;89:626–636. DOI: 10.1016/j.gie.2018.08.006.
6. Farre R., Vicario M. Abnormal barrier function in gastrointestinal disorders. *Handb Exp Pharmacol.* 2017;239:193–217. DOI: 10.1007/164.2016.107.
7. Хавкин А.И., Богданова Н.М., Новикова В.П., Юдина Д.В. Зонулин: физиологическое и клиническое значение в перинатальном периоде. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2020;19(5):132–139. DOI: 10.20953/1726-1678-2020-5-132-139.
8. Łoniewska B., Węgrzyn 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):473. DOI: 10.3390/jcm8040473.
9. Хавкин А.И. Богданова Н.М., Новикова В.П. Биологическая роль зонулина и эффективность его использования в качестве биомаркера синдрома повышенной кишечной проницаемости. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2021;66(1):31–38. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-1-31-38.
10. 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.
11. 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.
12. DaFonte T.M., Valitutti F., Kenyon V., Locascio J.J., Montuori M., Francavilla R., Passaro T., Crocco M., Norsa L., Piemontese P., Baldassarre M., Fasano A., Leonard M.M. CD-GEMM Study Group. Zonulin as a Biomarker for the Development of Celiac Disease. *Pediatrics.* 2024;153(1):e2023063050. DOI: 10.1542/peds.2023-063050.
13. Martínez Gallego M.Á., Crespo Sánchez M.G., Serrano Olmedo M.G., Buño Soto A., Álvarez Casasempere S., Nozal P., Martínez-Ojinaga E., Molina Arias M., Losantos-García I., Molero-Luis M. Trends in Faecal Zonulin Concentrations in Paediatric Patients with Celiac Disease at Baseline and on a Gluten-Free Diet: Exploring Correlations with Other Faecal Biomarkers. *Nutrients.* 2024;16(5):684. DOI: 10.3390/nu16050684.
14. Slifer Z.M., Krishnan B.R., Madan J., Blikslager A.T. Larazotide acetate: a pharmacological peptide approach to tight junction regulation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2021;320(6):G983–G989. DOI: 10.1152/ajpgi.00386.2020.
15. Paterson B.M., Lammers K.M., Arrieta M.C., Fasano A., Meddings J.B. The safety, tolerance, pharmacokinetic and pharmacodynamic effects of single doses of AT-1001 in coeliac disease subjects: a proof of concept study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;26:757–766. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2007.03413.x.
16. Kivelä L., Caminero A., Leffler D.A., Pinto-Sanchez M.I., Tye-Din J.A., Lindfors K. Current and emerging therapies

- for coeliac disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021;18:181–195. DOI: 10.1038/s41575-020-00378-1.
17. Barrett K.E. Claudin-2 pore causes leak that breaches the dam in intestinal inflammation. *J Clin Invest.* 2020;130(10):5100–5101. DOI: 10.1172/JCI140528.
 18. Garcia-Hernandez V., Quiros M., Nusrat A. Intestinal epithelial claudins: Expression and regulation in homeostasis and inflammation. *Ann NY Acad Sci.* 2017;1397:66–79. DOI: 10.1111/nyas.13360.
 19. Luettig J., Rosenthal R., Barmeyer C. et al. Claudin-2 as a mediator of leaky gut barrier during intestinal inflammation. *Tissue Barriers.* 2015;3(1–2):e977176. DOI: 10.4161/21688370.2014.977176.
 20. Schumann M., Gunzel D., Buerger N. et al. Cell polarity-determining proteins Par-3 and PP-1 are involved in epithelial tight junction defects in coeliac disease. *Gut* 2012;61(2):220–228. DOI: 10.1136/gutjnl-2011-300123.
 21. Szakal D.N., Gyorffy H., Arato A. et al. Mucosal expression of claudins 2, 3 and 4 in proximal and distal part of duodenum in children with coeliac disease. *Virchows Arch.* 2010;456(3):245–250. DOI: 10.1007/s00428-009-0879-7.
 22. Schumann M., Siegmund B., Schulzke J.D., Fromm M. Celiac Disease: Role of the Epithelial Barrier. *Cell Mol. Gastroenterol. Hepatol.* 2017;3:150–162. DOI: 10.1016/j.jcmgh.2016.12.006.
 23. van Elburg R.M., Uil J.J., Mulder C.J., Heymans H.S. Intestinal permeability in patients with coeliac disease and relatives of patients with coeliac disease. *Gut.* 1993;34:354–357. DOI: 10.1136/gut.34.3.354.
 24. Kumar V., Gutierrez-Achury J., Kanduri K., Almeida R., Hrdlickova B., Zhernakova D.V., Westra H.J., Karjalainen J., Ricano-Ponce I., Li Y. et al. Systematic annotation of celiac disease loci refines pathological pathways and suggests a genetic explanation for increased interferon-gamma levels. *Hum Mol Genet.* 2015;24:397–409. DOI: 10.1093/hmg/ddu453.
 25. Cardoso-Silva D., Delbue D., Itzlinger A., Moerkens R., Withoff S., Branchi F., Schumann M. Intestinal Barrier Function in Gluten-Related Disorders. *Nutrients.* 2019;11:2325. DOI: 10.3390/nu11102325.
 26. Matysiak-Budnik T., Moura I.C., Arcos-Fajardo M., Lebreton C., Menard S., Candalh C., Ben-Khalifa K., Dugave C., Tamouza H., van Niel G. et al. Secretory IgA mediates retrotranscytosis of intact gliadin peptides via the transferrin receptor in celiac disease. *J Exp Med.* 2008;205:143–154. DOI: 10.1084/jem.20071204.
 27. Menard S., Lebreton C., Schumann M., Matysiak-Budnik T., Dugave C., Bouhnik Y., Malamut G., Cellier C., Allez M., Crenn P. et al. Paracellular versus transcellular intestinal permeability to gliadin peptides in active celiac disease. *Am J Pathol.* 2012;180:608–615. DOI: 10.1016/j.ajpath.2011.10.019.
 28. Schumann M., Richter J.F., Wedell I., Moos V., Zimmermann-Kordmann M., Schneider T., Daum S., Zeitz M., Fromm M., Schulzke J.D. Mechanisms of epithelial translocation of the alpha(2)-gliadin-33mer in coeliac sprue. *Gut.* 2008;57:747–754. DOI: 10.1136/gut.2007.136366.
 29. Delbue D., Cardoso-Silva D., Branchi F., Itzlinger A., Letizia M., Siegmund B., Schumann M. Celiac Disease Monocytes Induce a Barrier Defect in Intestinal Epithelial Cells. *Int J Mol Sci.* 2019;20(22):5597. DOI: 10.3390/ijms20225597.

REFERENCES

1. Vanuytsel T., Tack J., Farre R. The Role of Intestinal Permeability in Gastrointestinal Disorders and Current Methods of Evaluation. *Front Nutr.* 2021;8:717925. DOI: 10.3389/fnut.2021.717925.
2. Buchner A.M. Confocal laser endomicroscopy in the evaluation of inflammatory Bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2019;25:1302–1312. DOI: 10.1093/ibd/izz021.
3. Chang J., Ip M., Yang M., Wong B., Power T., Lin L. et al. The learning curve, interobserver, and intraobserver agreement of endoscopic confocal laser endomicroscopy in the assessment of mucosal barrier defects. *Gastrointest Endosc.* 2016;83:785–791. DOI: 10.1016/j.gie.2015.08.045.
4. Chang J., Leong R.W., Wasinger V.C., Ip M., Yang M., Phan T.G. Impaired intestinal permeability contributes to ongoing bowel symptoms in patients with inflammatory bowel disease and mucosal healing. *Gastroenterology.* 2017;153:723–731. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.05.056.
5. Queneherve L., David G., Bourreille A., Hardouin J.B., Rahmi G., Neunlist M. et al. Quantitative assessment of mucosal architecture using computer-based analysis of confocal laser endomicroscopy in inflammatory bowel diseases. *Gastrointest Endosc.* 2019;89:626–636. DOI: 10.1016/j.gie.2018.08.006.
6. Farre R., Vicario M. Abnormal barrier function in gastrointestinal disorders. *Handb Exp Pharmacol.* 2017;239:193–217. DOI: 10.1007/164.2016.107.
7. Khavkin A.I., Bogdanova N.M., Novikova V.P., Yudina D.V. Zonulin: physiological and clinical significance in the perinatal period. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii.* 2020;19(5):132–139. DOI: 10.20953/1726-1678-2020-5-132-139. (In Russian).
8. Łoniewska B., Węgrzyn 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):473. DOI: 10.3390/jcm8040473.
9. Khavkin A.I. Bogdanova N.M., Novikova V.P. Biological role of zonulin and the effectiveness of its use as a biomarker

- of increased intestinal permeability syndrome. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii*. 2021;66(1):31–38. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-1-31-38. (In Russian).
10. 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.
 11. 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.
 12. DaFonte T.M., Valitutti F., Kenyon V., Locascio J.J., Montuori M., Francavilla R., Passaro T., Crocco M., Norsa L., Piemontese P., Baldassarre M., Fasano A., Leonard M.M. CD-GEMM Study Group. Zonulin as a Biomarker for the Development of Celiac Disease. *Pediatrics*. 2024;153(1):e2023063050. DOI: 10.1542/peds.2023-063050.
 13. Martínez Gallego M.Á., Crespo Sánchez M.G., Serrano Olmedo M.G., Buño Soto A., Álvarez Casasempere S., Nozal P., Martínez-Ojinaga E., Molina Arias M., Losantos-García I., Molero-Luis M. Trends in Faecal Zonulin Concentrations in Paediatric Patients with Celiac Disease at Baseline and on a Gluten-Free Diet: Exploring Correlations with Other Faecal Biomarkers. *Nutrients*. 2024;16(5):684. DOI: 10.3390/nu16050684.
 14. Slifer Z.M., Krishnan B.R., Madan J., Blikslager A.T. Larazotide acetate: a pharmacological peptide approach to tight junction regulation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2021;320(6):G983–G989. DOI: 10.1152/ajpgi.00386.2020.
 15. Paterson B.M., Lammers K.M., Arrieta M.C., Fasano A., Meddings J.B. The safety, tolerance, pharmacokinetic and pharmacodynamic effects of single doses of AT-1001 in celiac disease subjects: a proof of concept study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26:757–766. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2007.03413.x.
 16. Kivelä L., Caminero A., Leffler D.A., Pinto-Sanchez M.I., Tye-Din J.A., Lindfors K. Current and emerging therapies for celiac disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021;18:181–195. DOI: 10.1038/s41575-020-00378-1.
 17. Barrett K.E. Claudin-2 pore causes leak that breaches the dam in intestinal inflammation. *J Clin Invest*. 2020;130(10):5100–5101. DOI: 10.1172/JCI140528.
 18. Garcia-Hernandez V., Quiros M., Nusrat A. Intestinal epithelial claudins: Expression and regulation in homeostasis and inflammation. *Ann NY Acad. Sci*. 2017;1397:66–79. DOI: 10.1111/nyas.13360.
 19. Luettig J., Rosenthal R., Barmeyer C. et al. Claudin-2 as a mediator of leaky gut barrier during intestinal inflammation. *Tissue Barriers*. 2015;3(1–2):e977176. DOI: 10.4161/21688370.2014.977176.
 20. Schumann M., Gunzel D., Buergele N. et al. Cell polarity-determining proteins Par-3 and PP-1 are involved in epithelial tight junction defects in coeliac disease. *Gut*. 2012;61(2):220–228. DOI: 10.1136/gutjnl-2011-300123.
 21. Szakal D.N., Gyorffy H., Arato A. et al. Mucosal expression of claudins 2, 3 and 4 in proximal and distal part of duodenum in children with coeliac disease. *Virchows Arch*. 2010;456(3):245–250. DOI: 10.1007/s00428-009-0879-7.
 22. Schumann M., Siegmund B., Schulzke J.D., Fromm M. Celiac Disease: Role of the Epithelial Barrier. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2017;3:150–162. DOI: 10.1016/j.jcmgh.2016.12.006.
 23. van Elburg R.M., Uil J.J., Mulder C.J., Heymans H.S. Intestinal permeability in patients with coeliac disease and relatives of patients with coeliac disease. *Gut*. 1993;34:354–357. DOI: 10.1136/gut.34.3.354.
 24. Kumar V., Gutierrez-Achury J., Kanduri K., Almeida R., Hrdlickova B., Zhernakova D.V., Westra H.J., Karjalainen J., Ricano-Ponce I., Li Y. et al. Systematic annotation of celiac disease loci refines pathological pathways and suggests a genetic explanation for increased interferon-gamma levels. *Hum Mol Genet*. 2015;24:397–409. DOI: 10.1093/hmg/ddu453.
 25. Cardoso-Silva D., Delbue D., Itzlinger A., Moerkens R., Withoff S., Branchi F., Schumann M. Intestinal Barrier Function in Gluten-Related Disorders. *Nutrients*. 2019;11:2325. DOI: 10.3390/nu11102325.
 26. Matysiak-Budnik T., Moura I.C., Arcos-Fajardo M., Lebretton C., Menard S., Candalh C., Ben-Khalifa K., Dugave C., Tamouza H., van Niel G. et al. Secretory IgA mediates retrotranscytosis of intact gliadin peptides via the transferrin receptor in celiac disease. *J Exp Med*. 2008;205:143–154. DOI: 10.1084/jem.20071204.
 27. Menard S., Lebretton C., Schumann M., Matysiak-Budnik T., Dugave C., Bouhnik Y., Malamut G., Cellier C., Allez M., Crenn P. et al. Paracellular versus transcellular intestinal permeability to gliadin peptides in active celiac disease. *Am J Pathol*. 2012;180:608–615. DOI: 10.1016/j.ajpath.2011.10.019.
 28. Schumann M., Richter J.F., Wedell I., Moos V., Zimmermann-Kordmann M., Schneider T., Daum S., Zeitz M., Fromm M., Schulzke J.D. Mechanisms of epithelial translocation of the alpha(2)-gliadin-33mer in coeliac sprue. *Gut*. 2008;57:747–754. DOI: 10.1136/gut.2007.136366.
 29. Delbue D., Cardoso-Silva D., Branchi F., Itzlinger A., Letizia M., Siegmund B., Schumann M. Celiac Disease Monocytes Induce a Barrier Defect in Intestinal Epithelial Cells. *Int J Mol Sci*. 2019;20(22):5597. DOI: 10.3390/ijms20225597.