

Механизмы влияния ребамипида в терапии хронического эрозивного гастрита у больных сахарным диабетом 1-го типа

О.А. Павленко^{1✉}, pavlenko.51@mail.ru, Н.Н. Трынченкова¹, И.Н. Ворожцова¹, О.А. Олейник¹, Ю.Г. Самойлова¹, М.И. Харахулах²

¹ Сибирский государственный медицинский университет; 634050, Россия, Томск, Московский тракт, д. 2

² Томская областная клиническая больница; 634063, Россия, Томск, ул. И. Черных, д. 96

Резюме

Введение. Сахарный диабет 1-го типа (СД1) и его осложнения представляют серьезную медико-социальную проблему. Эрозивные изменения слизистой желудка входят в число часто встречающихся при сахарном диабете поражений органов пищеварительной системы и могут приводить к угрожающим жизни желудочно-кишечным кровотечениям и ранней инвалидизации больных.

Цель. Обосновать эффективность курсового лечения ребамипида на основании оценки функционального состояния и антиоксидантной активности надэпителиального слизистого слоя желудка при хроническом эрозивном гастрите у больных СД1.

Материалы и методы. Проведено комплексное обследование 12 больных СД1 с эрозивным гастритом и 11 здоровых лиц, включающее ФГДС с биопсией слизистой оболочки антрального отдела и тела желудка, исключение инфицирования *Helicobacter pylori*, определение биохимического состава структурных гликопротеинов слизи и концентрации деградированных гликопротеинов, оценку антирадикальной активности надэпителиального слизистого слоя желудка.

Результаты и обсуждение. При хроническом эрозивном гастрите у больных СД1 выявлено значительное преобладание деградированных моносахаров в надэпителиальном слизистом слое желудка (в 6 раз выше, чем у здоровых лиц), снижение концентрации полимеризованных гликопротеинов в слизи желудка (21% против 80%) и значительное повышение антирадикальной активности слизи. Курсовое лечение хронического эрозивного гастрита у больных СД1 препаратом ребамипид в дозе 100 мг 3 раза в сутки в течение 3 нед. способствует нормализации показателей гликопротеинов нативной слизи, антирадикальной активности слизистой и полной эпителизации эрозий антрального отдела желудка.

Выводы. Применение ребамипида в терапии хронического эрозивного гастрита у больных СД1 способствует снижению деградации полимеризованных гликопротеинов нативной слизи, нормализации антирадикальной активности слизистой и полной эпителизации эрозий антрального отдела желудка.

Ключевые слова: хронический эрозивный гастрит, сахарный диабет 1-го типа, гликопротеины, антирадикальная активность, ребамипид

Для цитирования: Павленко О.А., Трынченкова Н.Н., Ворожцова И.Н., Олейник О.А., Самойлова Ю.Г., Харахулах М.И. Механизмы влияния ребамипида в терапии хронического эрозивного гастрита у больных сахарным диабетом 1-го типа. *Медицинский совет.* 2022;16(23):168–173. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-168-173>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Mechanisms of action of rebamipide in the treatment of chronic erosive gastritis patients with type 1 diabetes mellitus

Olga A. Pavlenko^{1✉}, pavlenko.51@mail.ru, Natalia N. Trynchenkova¹, Irina N. Vorozhova¹, Oksana A. Oleynik¹, Iuliia G. Samoilova¹, Marina I. Kharakhulakh²

¹ Siberian State Medical University; 2, Moskovsky Trakt, Tomsk, 634050, Russia

² Tomsk Regional Clinical Hospital; 96, I. Chernykh St., Tomsk, 634063, Russia

Abstract

Introduction. Type 1 diabetes mellitus (DM-1) and its complications pose a serious medical and social problem. Erosive changes in the gastric mucosa are among the most common lesions of the digestive system in diabetes mellitus, and can lead to life-threatening gastrointestinal bleeding and early disability of patients.

Aim. Substantiation of the effectiveness of rebamipide course treatment based on an assessment of the functional state and antioxidant activity of the supraepithelial gastric mucosa in chronic erosive gastritis in patients with DM-1.

Materials and methods. A comprehensive examination of 12 DM-1 patients with erosive gastritis and 11 healthy individuals was carried out, including FGDS with biopsy of the antrum mucosa and stomach body, exclusion of *Helicobacter pylori* infection, determination of the biochemical composition of structural glycoproteins of mucus and the concentration of degraded glycoproteins, evaluation of the antiradical activity of the supraepithelial mucous layer of the stomach.

Results and discussion. In chronic erosive gastritis in patients with DM-1, a significant predominance of degraded monosaccharides in the supraepithelial mucous layer of the stomach was revealed (6 times higher than in healthy individuals), a decrease in the concentration of polymerized glycoproteins in gastric mucus (21% vs. 80%) and a significant increase in the antiradical activity of mucus. Course treatment of chronic erosive gastritis in patients with type 1 diabetes with rebamipid at a dose of 100 mg 3 times a day for 3 weeks contributes to the normalization of the indicators of glycoproteins of native mucus, antiradical activity of the mucosa and complete epithelization of the erosions of the antrum of the stomach.

Conclusions. The use of rebamipid in the treatment of chronic erosive gastritis in patients with type 1 diabetes contributes to reducing the degradation of polymerized glycoproteins of native mucus, normalizing the antiradical activity of the mucosa and complete epithelization of erosions of the antrum of the stomach.

Keywords: chronic erosive gastritis, type 1 diabetes mellitus, glycoproteins, anti-radical activity, rebamipid

For citation: Pavlenko O.A., Trynchenkova N.N., Vorojcova I.N., Oleynik O.A., Samoilova Iu.G., Kharakhulakh M.I. Mechanisms of action of rebamipide in the treatment of chronic erosive gastritis patients with type 1 diabetes mellitus. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(23):168–173. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-168-173>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет 1-го типа (СД1) представляет серьезную медико-социальную проблему во всем мире. По данным Международной диабетической федерации, численность больных СД в мире за последние 10 лет увеличилась более чем в два раза и к концу 2019 г. превысила 463 млн человек. По мировым прогнозам, к 2030 г. СД будут страдать 578 млн человек, к 2045 г. – 700 млн человек. В Российской Федерации на 01.01.2021 г. состояло на диспансерном учете по СД 4 799 552 человека (3,23% населения), из них 92,5% (4 434 876) – СД2, 5,5% (265 400) – СД1 и 2% (99 276) – другие типы СД [1, 2]. СД1 имеет прогрессирующее увеличение числа больных, угрозу ранней инвалидизации и снижение общей продолжительности жизни в связи с развитием тяжелых осложнений [3]. Среди висцеральных поражений при СД весомое место занимают изменения органов пищеварения – от 30 до 83% [4]. Исследования показали, что пептические язвы, возникающие в течение диабетического состояния, являются более тяжелыми и часто связаны с такими осложнениями, как желудочно-кишечное кровотечение. В экспериментах на животных было показано снижение уровня антиоксидантных ферментов в слизистой оболочке желудка при диабете. При снижении уровня глюкозы в крови значительно увеличилось содержание желудочной слизи и нормализовался антиоксидантный статус у экспериментальных животных с диабетом [5]. Сахарный диабет оказывает определенное влияние на пищеварительную систему, вызывает недостаточную моторику желудка, снижение сократительной способности и замедленное опорожнение желудка, что сопровождается дисфункцией пищеварительной системы [6].

Надэпителиальный (или пристеночный, прилипший – терминология не устоялась) слизистый слой желудка, как и всего пищеварительного тракта, является гетерогенной и полифункциональной структурой. Гетерогенность определяется многокомпонентным составом – полимеризованными гликопротеинами, деградированными гликопротеинами, продуктами десквамации эпителиальных клеток, а также компонентами химуса, поступающими со стороны полости. Полимеризованные гликопротеины –

это высокомолекулярные соединения, состоящие из полипептидной основы с гликозилированными регионами. На этих регионах полипептидов к остаткам серина и треонина присоединены олигосахаридные цепочки. Деградированные гликопротеины представляют собой продукты гидролиза полимеризованных гликопротеинов кислотой, пепсином, а также желчью, спиртом и другими агентами. Деградированные гликопротеины теряют свою полимерную структуру и гелеобразующие свойства. Однако имеют большое значение для обеспечения вязкости слизистого слоя и сравнительно медленной диффузии в нем молекул [7, 8].

Цель исследования – обосновать эффективность курсового лечения ребамипида на основании оценки функционального состояния и антиоксидантной активности надэпителиального слизистого слоя желудка при хроническом эрозивном гастрите у больных СД1.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С целью оценки функционального состояния надэпителиального слизистого слоя желудка у больных с хроническим эрозивным гастритом на фоне СД1 были исследованы пациенты двух групп. Основная группа состояла из 12 больных с хроническим эрозивным гастритом на фоне СД1 в возрасте $29,4 \pm 2,31$ года. Среди больных с хроническим эрозивным гастритом на фоне СД1 преобладали мужчины – 66,67%. Отмечалось отягощение наследственности в отношении сахарного диабета (СД) у 5 пациентов (41,67%). Для изучения величины нормальных показателей исследовано 11 условно здоровых лиц (контрольная группа), сопоставимых по возрасту и полу, при исследовании которых исключены все изменения, влияющие на состояние внутренних органов.

Классификация и диагностические критерии СД, использованные в нашей работе, предложены Комитетом экспертов ВОЗ 1999 г. [2]. У всех пациентов целевой уровень HbA_{1c} составил менее 6,5%, но менее 6,5% отмечался только у 5 (41,67%) пациентов, HbA_{1c} от 6,5 до 7% – у 6 (50,0%) пациентов, HbA_{1c} от 7 до 8% – у 1 (8,3%) пациента. Индекс массы тела (ИМТ) у больных с хроническим эрозивным гастритом на фоне СД1 составил

$23,53 \pm 1,3 \text{ кг/м}^2$, что достоверно не отличалось от показателей здоровых лиц ($23,48 \pm 0,8 \text{ кг/м}^2$), $p > 0,05$.

Наблюдаемые нами больные с хроническим эрозивным гастритом на фоне СД1 имели поздние осложнения диабета: непролиферативная диабетическая ретинопатия выявлена у 33,3% больных, препролиферативная ретинопатия – у 16,67% больных. Диабетическая нефропатия на стадии микроальбуминурии была выявлена у 33,3% больных. Диабетическая сенсомоторная нейропатия диагностирована у 41,67% больных СД1.

Всем пациентам проведена фиброгастродуоденоскопия (ФГДС) с биопсией слизистой оболочки желудка из антрального отдела и тела желудка. При гистологическом описании патологических изменений слизистой оболочки желудка использовались критерии международной классификации хронического гастрита, принятой в г. Сиднее в 1990 г. и модифицированной в 1996 г. В антральном отделе желудка у 66,67% больных с хроническим эрозивным гастритом на фоне СД1 отмечался гастрит с поражением желез без атрофии, а в фундальном отделе желудка – поверхностный гастрит в 33,3% случаев. У $\frac{1}{2}$ больных с хроническим эрозивным гастритом на фоне СД1 выявлялся в антральном отделе желудка умеренный атрофический гастрит, а в теле желудка – гастрит с поражением желез без атрофии у $\frac{2}{3}$ больных. *Helicobacter pylori* определяли по уреазному тесту и микроскопически в мазках, окрашенных по Граму. У всех больных с хроническим эрозивным гастритом на фоне СД1 были выявлены единичные эрозии в антральном отделе желудка в количестве от 2 до 4, размером от 2 до 4 мм, покрытые белым налетом фибрина. *Helicobacter pylori* был отрицательный. Всем пациентам с хроническим эрозивным гастритом на фоне СД1 проводилась базис-болюсная инсулинотерапия в индивидуально подобранной дозе. Все пациенты с хроническим эрозивным гастритом на фоне СД1 получали курсовое лечение ребамипидом (препарат Ребагит, PRO.MED.CS.Praha a.s.) в дозе 100 мг 3 раза в сутки в течение 3 нед. [9–11].

Для оценки функционального состояния надэпителиального слизистого слоя желудка выявляли состав структурных гликопротеинов слизи и концентрацию деградированных гликопротеинов. Для этого проводили разделение структурных и деградированных компонентов гликопротеинов слизи. После центрифугирования пробы слизи подвергали процедуре очистки и выделения структурных гликопротеинов путем кратковременной гомогенизации в пятикратном избытке физиологического раствора. При этом нековалентно связанные компоненты нативной слизи переходят в раствор, а структурные гликопротеины, благодаря их полимерной природе, остаются в осадке.

Проводили биохимический анализ состава структурных гликопротеинов. Структурные гликопротеины слизи состоят из белковой и углеводной части [12–17]. Белковую часть определяли методом осаждения полипептидов амидо-черным, поскольку метод Лоури не мог быть применен из-за присутствия в пробе гексозаминов. Для определения концентрации моносахаров перед биохимическим анализом проводился ступенчатый кислотный

гидролиз для выделения моносахаров из состава олигосахаридных цепочек: для определения N-ацетилнейраминной кислоты по методу L. Warren [18]. Для определения галактозы, фукозы и гексозаминов ступенчатый гидролиз выполнялся по методу д. Кука [19]. В полученных гидролизатах определяли концентрацию гексозаминов методом G. Blix, галактозы – методом D.V. Handel, W. Kittlak и фукозы – методом Z. Diche, L.B. Shettles [20]. Для характеристики состава структурных гликопротеинов рассчитывали суммарную концентрацию всех моносахаров и ее отношение на миллиграмм белка, что позволяет определить степень гликозирования гликопротеина. Для характеристики строения олигосахаридных цепочек рассчитывали парциальный состав отдельных моносахаров – процентное содержание того или иного моносахара в общей сумме всех моносахаров.

Проводили определение антирадикальной активности надэпителиального слизистого слоя желудка у больных с хроническим эрозивным гастритом на фоне СД1. Исследования проводились на 2-канальном хемилюминиметре Lumat LB 9507 (Berthold Technologies) со спектральной чувствительностью в интервале от 390 до 620 nm. Интенсивность хемилюминесценции определялась в условных единицах (фотонах/мл/с) в течение 5 мин. Антиоксидантную активность определяли с помощью индуцированной люминолом хемилюминесценции методом гашения интенсивности люминолзависимой хемилюминесценции (CL) в радикалопродуцирующей системе (состав радикалопродуцирующей системы в 1 мл H_2O : 30 мкл 0,01 М раствора люминола в фосфатном буфере pH 8,5, 20 мкл раствора 0,05 М FeSO_4 и 10 мкл раствора 0,1 М H_2O_2) после добавления пробы нативной слизи в количестве 10 мкл [7, 8]. 1 мл радикал-продуцирующей системы вносили в две кюветы Lumat LB 9507, в первую кювету добавляли 10 мкл H_2O , во вторую кювету – 10 мкл нативной слизи. Интенсивность CL определяли в обеих кюветах параллельно в течение 5 мин. Разница между интенсивностью CL радикал-продуцирующей системы (1-я кювета) и радикал-продуцирующей системы при гашении CL путем добавления пробы (2-я кювета) использовалась для построения кривой, характеризующей антирадикальную активность (APA). Светосумма CL APA определялась как площадь под кривой с помощью Microsoft Excel. Результаты CL APA представлены в фотонах/мл/с.

С помощью программного обеспечения Statistica 8.0 проводилась статическая обработка полученных результатов. Использовались методы непараметрической статистики. В виде $M \pm m$ представлены данные исследования, где M – среднеарифметическое значение, m – ошибка среднего. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проведен анализ состава гликопротеинов надэпителиального слизистого слоя желудка при хроническом эрозивном гастрите у 12 больных с СД1 и у 11 здоровых лиц.

● **Таблица.** Состав гликопротеинов слизи желудка при хроническом эрозивном гастрите у больных СД1 (А, n = 12) и у здоровых лиц (Б, n = 11), М ± m

● **Table.** Composition of gastric mucus glycoproteins in chronic erosive gastritis in patients with type 1 diabetes (A, n = 12) and in healthy individuals (B, n = 11), M ± m

Объект исследования	Гексозамины	Галактоза	Фукоза	N-ацетилнейраминовая кислота	Сумма моносахаров
полимеризованные гликопротеины, мкМ/мг белка					
А	11,1 ± 2,2	11,7 ± 5,8	3,4 ± 1,4	0,2 ± 0,05	26,4 ± 9,3
Б	11,8 ± 1,8	7,1 ± 1,7	11,4 ± 2,7	0,05 ± 0,01	25,6 ± 2,2
	p > 0,05	p > 0,01	p < 0,01	p < 0,01	p > 0,05
деградированные гликопротеины, отмывок слизи, мкМ/мл сока					
А	36,4 ± 4,3	32,1 ± 5,5	28,3 ± 10,6	0,67 ± 0,18	97,5 ± 14,3
Б	6,4 ± 0,9	4,3 ± 0,9	5,3 ± 1,4	0,11 ± 0,02	16,1 ± 2,2
	p < 0,01	p < 0,01	p < 0,01	p < 0,01	p < 0,01

Примечание. p – уровень статистической значимости различий между средними значениями анализируемых показателей в группе пациентов при хроническом эрозивном гастрите с СД1 и в контрольной группе.

Было выявлено, что нет разницы в сумме моносахаридов гликопротеинов.

При хроническом эрозивном гастрите у больных СД1 происходят нарушения в процессе биосинтеза гликопротеинов за счет изменения активности гликозилтрансфераз, о чем свидетельствуют снижение относительной концентрации фукозы и увеличение n-ацетилнейраминовой кислоты (табл.). В результате этого секретируются т. н. незрелые гликопротеины, более подверженные деградации, что иллюстрируется тем, что сумма деградированных моносахаров при хроническом эрозивном гастрите у больных СД1 в 6 раз выше, чем у здоровых лиц (табл.). Соответственно, при этом снижается и концентрация полимеризованных гликопротеинов в слизи желудка (у здоровых этот показатель равен 80%, а при хроническом эрозивном гастрите у больных СД1 – 21%).

Антирадикальная активность нативной слизи у здорового человека составила $4\ 362 \cdot 10^6 \pm 534 \cdot 10^6$ фотонов/мл/с, у больных лиц до лечения – $39\ 771 \cdot 10^6 \pm 1\ 364,2 \cdot 10^6$ фотонов/мл/с, после лечения – $7\ 521 \cdot 10^6 \pm 973 \cdot 10^6$ фотонов/мл/с. Следовательно, антирадикальная активность нативной слизи при хроническом эрозивном гастрите у больных СД1 значительно превышает таковую у здоровых лиц, а после лечения ребамипидом этот показатель снижается и приближается к нормальным показателям. Нативная слизь полости желудка состоит из полимеризованных и деградированных гликопротеинов. Полимеризованные гликопротеины могут участвовать в ингибировании радикальных процессов за счет пространственной организации молекул и терминального расположения N-ацетилнейраминовой кислоты. Было установлено, что концентрация N-ацетилнейраминовой кислоты в полимеризованных гликопротеинах при хроническом эрозивном гастрите у больных СД1 в 4 раза превышает таковую у здоровых лиц (табл.). Корреляционная зависимость между антиоксидантной активностью и концентрацией и N-ацетилнейраминовой кислоты в полимеризованных гликопротеинах, по-видимому,

определяется терминальным положением этого моносахарида и его реакционной доступностью, в то время как антирадикальная активность деградированных гликопротеинов в отмытках нативной слизи связана с радикалами на выделенных при деградации моносахарах, что было показано и в опытах на животных [7, 8]. Таким образом, механизм цитопротекторного действия ребамипида, по-видимому, осуществляется через влияние как на активность гликозилтрансфераз, т. е. на состояние биосинтеза и секреции гликопротеинов слизи, так и на процессы деградации гликопротеинов, которые проявляются повышением антирадикальной активности слизи желудка. При хроническом эрозивном гастрите у больных СД1 антирадикальная активность слизи значительно повышена, что совпадает со значительным ростом суммы моносахаров деградированных гликопротеинов (табл.). Применение ребамипида способствует нормализации биосинтеза гликопротеинов, секреции полимеризованных гликопротеинов, что снижает скорость их деградации. Соответственно, антирадикальная активность нативной слизи приближается к показателям у здоровых лиц.

После курсового лечения ребамипидом в дозе 100 мг 3 раза в сутки в течение 3 нед. при проведении контрольной ФГДС отмечалась полная эпителизация эрозий антрального отдела желудка при хроническом эрозивном гастрите у всех больных СД1.

ВЫВОДЫ

Нарушение слизиобразующей функции и повышенная антирадикальная активность надэпителиального слизистого слоя желудка у больных СД1 приводят к эрозивным изменениям слизистой оболочки. Ребамипид оказывает цитопротективное влияние и способствует эпителизации эрозий антрального отдела желудка у больных СД1. 

Поступила / Received 07.11.2022
Поступила после рецензирования / Revised 28.11.2022
Принята в печать / Accepted 29.11.2022

Список литературы / References

- Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинко-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021. *Сахарный диабет*. 2021;24(3):204–221. <https://doi.org/10.14341/DM12759>.
- Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K., Zheleznyakova A.V., Isakov M.A. Epidemiological characteristics of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical analysis according to the Federal diabetes register data of 01.01.2021. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(3):204–221. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM12759>.
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Майорова А.Ю. (ред.). Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 10-й выпуск. *Сахарный диабет*. 2021;24(1 Suppl.):1–148. <https://doi.org/10.14341/DM12802>.
- Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. (eds.). Standards of specialized diabetes care. 10th ed. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(1 Suppl.):1–148. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM12802>.
- Самойлова Ю.Г., Новоселова М.В., Олейник О.А. Анализ эпидемиологических показателей сахарного диабета 1 типа по данным регистра города Томска и Томской области. *Бюллетень сибирской медицины*. 2014;(2):49–53. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2014-2-49-53>.
- Samoilova Yu.G., Novosyolova M.V., Oleynik O.A. Analysis of epidemiological indicators of type 1 diabetes according to the register of Tomsk and Tomsk region. *Bulleten' Sibirskoj Mediciny*. 2014;13(2):49–53. (In Russ.) <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2014-2-49-53>.
- Ибрагимова Л.И., Колпакова Е.А., Дзагакхова А.В., Егшатын Л.В., Покровская Е.В., Деревянко О.С., Никонова Т.В. Роль микробиоты кишечника в развитии сахарного диабета 1 типа. *Сахарный диабет*. 2021;24(1):62–69. <https://doi.org/10.14341/DM10326>.
- Ibragimova L.I., Kolpakova E.A., Dzagakhova A.V., Egshatyan L.V., Pokrovskaya E.V., Derevyanko O.S., Nikonova T.V. The role of the gut microbiota in the development of type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(1):62–69. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM10326>.
- Vador N., Jagtap A.G., Damle A. Vulnerability of Gastric Mucosa in Diabetic Rats, Its Pathogenesis and Amelioration by Cuminum cyminum. *Indian J Pharm Sci*. 2012;74(5):387–396. <https://doi.org/10.4103/0250-474X.108413>.
- Zheng S., Ma J. A Systematic Review of Gastrointestinal Manifestations in Diabetic Nephropathy. *Explor Res Hypothesis Med*. 2019;4(3):52–61. <https://doi.org/10.14218/ERHM.2019.00014>.
- Кривова Н.А., Заева О.Б., Лаптева Т.А., Светличны В.А. Исследование взаимосвязей между составом гликопротеинов и антиоксидантной активностью пристеночной слизи желудочно-кишечного тракта. *Российский физиологический журнал имени И.М. Сеченова*. 2008;94(11):1316–1324. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=12828416>.
- Krivova N.A., Zaeva O.B., Lapteva T.A., Svetlichny V.A. Study of interactions between the glycoprotein composition and the antioxidant activity of parietal mucus of the gastrointestinal tract. *Russian Journal of Physiology*. 2008;94(11):1316–1324. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=12828416>.
- Кривова Н.А., Заева О.Б., Павленко О.А. Недооцененная барьерная функция слизистого слоя. *Вестник Евразийского национального университета имени Л.Н. Гумилева. Серия: Бионаука*. 2022;(1):94–113.
- Krivova N.A., Zaeva O.B., Pavlenko O.A. The under-researched barrier function of the mucus layer. *Bulletin of L.N. Gumilyov Eurasian National University. Bioscience Series*. 2022;(1):94–113. (In Russ.)
- Ивашкин В.Т., Трухманов А.С., Гоники М.И. Применение ребамипида в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Терапевтический архив*. 2020;92(4):98–104. <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.04.000568>.
- Ivashkin V.T., Trukhmanov A.S., Gonik M.I. Rebamipide using in gastroesophageal reflux disease treatment. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2020;92(4):98–104. <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.04.000568>.
- Мороз Е.В. Ребамипид: эффективная медикаментозная профилактика НПВП-энтеропатии возможна. *Современная ревматология*. 2016;10(4):97–105. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2016-4-97-105>.
- Moroz E.V., Karateev A.E. Rebamipide: effective drug prevention of nsaid enteropathy is possible. *Sovremennaya Revmatologiya*. 2016;10(4):97–105. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2016-4-97-105>.
- Симаненков В.И., Лутаенко Е.А., Никогосян А.А. Клинико-фармакологические особенности применения ребамипида при заболеваниях желудочно-кишечного тракта литературный обзор. *Медицинский совет*. 2016;(19):88–95. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-19-88-95>.
- Simanenkova V.I., Lutaenko E.A., Nikogosyan A.A. Clinical and pharmacological characteristics of the use of rebamipide in diseases of the gastrointestinal tract literature review. *Meditsinskiy Sovet*. 2016;(19):88–95. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-19-88-95>.
- Cone R.A. Barrier properties of mucus. *Adv Drug Deliv Rev*. 2009;61(2):75–85. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2008.09.008>.
- Carlson T.L., Lock J.Y., Carrier R.L. Engineering the Mucus Barrier. *Annu Rev Biomed Eng*. 2018;20:197–220. <https://doi.org/10.1146/annurev-bioeng-062117-121156>.
- Moniaux N., Escande F., Porchet N., Aubert J.P., Batra S.K. Structural organization and classification of the human mucin genes. *Front Biosci*. 2001;6:D1192–206. <https://doi.org/10.2741/moniaux>.
- Porchet N., Aubert J.P. MUC genes: mucin or not mucin? That is the question. *Med Sci (Paris)*. 2004;20(5):569–574. <https://doi.org/10.1051/medsci/2004205569>.
- Hinks T.S.C., Zhang X.W. MAIT Cell Activation and Functions. *Front Immunol*. 2020;11:1014. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01014>.
- Gupta M.K., Mohan M.L., Naga Prasad S.V.G. Protein-Coupled Receptor Resensitization Paradigms. *Int Rev Cell Mol Biol*. 2018;339:63–91. <https://doi.org/10.1016/bs.ircmb.2018.03.002>.
- Warren L. The thiobarbituric acid assay of sialic acids. *J Biol Chem*. 1959;234(8):1971–1975. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13672998>.
- Кук Дж. Методы анализа углеводов мембран. В: Мэдди Э. (ред.). *Биохимическое исследование мембран*. М.: Мир; 1979. С. 254–312.
- Cook G. Techniques for the analysis of membrane carbohydrates. In: Maddy A.H. (ed.). *Biochemical analysis of membranes*. London; New York; 1976. 513 p.
- 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. <https://doi.org/10.1152/jpgi.2001.280.5.G922>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Павленко О.А.

Концепция и дизайн исследования – Павленко О.А.

Написание текста – Трынченкова Н.Н.

Сбор и обработка материала – Павленко О.А.

Обзор литературы – Олейник О.А.

Перевод на английский язык – Олейник О.А.

Анализ материала – Ворожцова И.Н.

Статистическая обработка – Харахулах М.И.

Редактирование – Самойлова Ю.Г.

Утверждение окончательного варианта статьи – Павленко О.А., Ворожцова И.Н.

Contribution of authors:

Concept of the article – Olga A. Pavlenko

Study concept and design – Olga A. Pavlenko

Text development – Natalia N. Trynchenkova

Collection and processing of material – Olga A. Pavlenko

Literature review – Oksana A. Oleynik

Translation into English – Oksana A. Oleynik

Material analysis – Irina N. Vorojcova

Statistical processing – Marina I. Kharakhulakh

Editing – Iuliia G. Samoilova

Approval of the final version of the article – Olga A. Pavlenko, Irina N. Vorojcova

Информация об авторах:

Павленко Ольга Алексеевна, д.м.н., профессор, профессор кафедры факультетской терапии с курсом клинической фармакологии, Сибирский государственный медицинский университет; 634050, Россия, Томск, Московский тракт, д. 2; <https://orcid.org/0000-0001-6766-3974>; pavlenko.51@mail.ru

Трынченкова Наталья Николаевна, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии с курсом клинической фармакологии, эксперт центра клинических исследований, Сибирский государственный медицинский университет; 634050, Россия, Томск, Московский тракт, д. 2; <https://orcid.org/0000-0002-7338-1540>; natalya@yandex.ru

Ворожцова Ирина Николаевна, д.м.н., профессор, профессор кафедры факультетской терапии с курсом клинической фармакологии, Сибирский государственный медицинский университет; 634050, Россия, Томск, Московский тракт, д. 2; <https://orcid.org/0000-0002-0424-4825>; abv1953@mail.ru

Олейник Оксана Алексеевна, к.м.н., доцент, доцент кафедры факультетской терапии с курсом клинической фармакологии, эксперт центра клинических исследований, Сибирский государственный медицинский университет; 634050, Россия, Томск, Московский тракт, д. 2; <https://orcid.org/0000-0002-2915-384X>; oleynikoa@mail.ru

Самойлова Юлия Геннадьевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии с курсом эндокринологии, Сибирский государственный медицинский университет; 634050, Россия, Томск, Московский тракт, д. 2; <https://orcid.org/0000-0002-2667-4842>; samoilova_y@inbox.ru

Харахулах Марина Ивановна, к.м.н., главный внештатный эндокринолог Департамента здравоохранения Томской области, заведующая эндокринологическим отделением клинко-диагностической поликлиники, Томская областная клиническая больница; 634063, Россия, Томск, ул. И. Черных, д. 96; diabetokb2011@mail.ru

Information about the authors:

Olga A. Pavlenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Intermediate Level Therapy Department with Clinical Pharmacology Course, Siberian State Medical University; 2, Moskovsky Trakt, Tomsk, 634050, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6766-3974>; pavlenko.51@mail.ru

Natalia N. Trynchenkova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Intermediate Level Therapy Department with Clinical Pharmacology Course, Expert of Centre for Clinical Research, Siberian State Medical University; 2, Moskovsky Trakt, Tomsk, 634050, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7338-1540>; natalya@yandex.ru

Irina N. Vorjtcova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Intermediate Level Therapy Department with Clinical Pharmacology Course, Siberian State Medical University; 2, Moskovsky Trakt, Tomsk, 634050, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0424-4825>; abv1953@mail.ru

Oksana A. Oleynik, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Intermediate Level Therapy Department with Clinical Pharmacology Course, Expert of Centre for Clinical Research, Siberian State Medical University; 2, Moskovsky Trakt, Tomsk, 634050, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2915-384X>; oleynikoa@mail.ru

Iuliia G. Samoilova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pediatrics with Endocrinology Course, Siberian State Medical University; 2, Moskovsky Trakt, Tomsk, 634050, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2667-4842>; samoilova_y@inbox.ru

Marina I. Kharakhulakh, Cand. Sci. (Med.), Chief External Endocrinologist of the Department of Health for Tomsk Region, Head of Endocrinology Department, Clinical Diagnostic Polyclinic, Tomsk Regional Clinical Hospital; 96, I. Chernykh St., Tomsk, 634063, Russia; diabetokb2011@mail.ru