

Н.И. Урсова

Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Российская Федерация

Место энтеросорбентов в терапии синдрома эндогенной интоксикации

Contacts:

Ursova Nataliya Igorevna, PhD, professor, leading research scientist of Pediatric Department of MRRCI

Address: build. 5, 61/2, Shchepkin Street, Moscow, RF, 129110, **Tel.:** (495) 681-25-98, **e-mail:** ursovan@mail.ru

Article received: 30.11.2012, **Accepted for publication:** 06.12.2012

Лечение современными энтеросорбентами приобретает особое значение практически при любых острых и хронических заболеваниях, сопровождающихся синдромом эндогенной интоксикации, критическим звеном которого являются дисфункции микробиоценоза и кишечного барьера. Необходимость применения энтеросорбентов остается более чем актуальной ввиду их эффективности, безопасности и широкой доступности. Среди энтеросорбентов природного происхождения стоит обратить внимание на смектит диоктаэдрический (диосмектит), давно и успешно применяющийся в клинической практике. Основное его свойство — восстановление микробиоценоза и барьерной функции кишечника, причем с убедительной доказательной базой эффективности и безопасности.

Ключевые слова: синдром эндогенной интоксикации, кишечная микрофлора, факторы защиты кишечника, энтеросорбенты, смектит диоктаэдрический.

(Вопросы современной педиатрии. 2012; 11 (6): 26–31)

Совершенствование подходов к диагностике и лечению заболеваний, ассоциированных с синдромом эндогенной интоксикации — одна из социально значимых проблем любой области педиатрии. Особое место в структуре синдрома эндогенной интоксикации занимает дисфункция микробиоценозов в тех или иных биотопах детского организма. В последние годы определились области, в которых от состояния микробной флоры, выраженности ее нарушений напрямую зависят успех и сама возможность проведения лечения основного заболевания. Первые места в ряду таких отраслей медицины занимают гастроэнтерология, аллергология, эндокринология, дерматология, хирургия и др.

К настоящему времени получены новые данные, которые в корне меняют устоявшиеся представления о механизмах взаимодействия бактерий-комменсалов и макроорганизма. Появились научные доказательства того, что эти бактерии обладают малой вирулентностью

и патогенностью, но с участием факторов риска и учетом морфофункциональных особенностей органов способны обуславливать различные заболевания [1]. В связи с этим значительный практический интерес представляет феномен бактериальной транслокации, т.е. проникновение бактерий из желудочно-кишечного тракта во внутреннюю среду организма. В настоящее время принято рассматривать транслокацию бактерий как патологический процесс, развивающийся вследствие стресса, иммунодефицита, интоксикации, гематологических заболеваний.

В то же время достижения в области исследования основополагающих механизмов действия спорообразующих пробиотиков позволили сформулировать новую концепцию: транслокация может быть естественным защитным механизмом, который необходимо учитывать в клинической практике [2]. В отвечающих методическим требованиям экспериментальных

N.I. Ursova

M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Russian Federation

The role of enterosorbents in treatment of endogenous intoxication syndrome

Usage of enterosorbents in treatment of almost all types of acute and chronic disorders accompanied with endogenous intoxication syndrome takes on special significance. The critical point of endogenous intoxication pathogenesis is dysfunction of microbiocenosis and intestinal barrier. The necessity of enterosorbents usage is very high due to their efficacy, safety and wide availability. Smectite dioctaedric (diosmectite), which has been successfully used in clinical practice for a long period of time, is of an increased interest among the natural enterosorbents. The main quality of diosmectite is its restoration effect on the microbiocenosis and intestinal barrier function, and with a high degree of evidence-based efficacy and safety.

Key words: endogenous intoxication syndrome, intestinal microflora, intestinal defense factors, enterosorbents, smectite dioctaedric.

(Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics. 2012; 11 (6): 26–31)

и клинических исследованиях авторами были получены неоспоримые данные, свидетельствующие о том, что бактерии-симбионты способны проникать в кровь, лимфу, селезенку, лимфатические узлы, печень, накапливаться в очагах повреждения и выделять биологически активные вещества.

Согласно современным представлениям, сахаролитические бактерии вместе с неперевариваемыми углеводами формируют энтеросорбент с большой адсорбционной мощностью, который аккумулирует большую часть токсинов и удаляет их из организма вместе с кишечным содержимым, параллельно усиливая перистальтику кишечника. Нормальная микрофлора способна к осуществлению обезвреживающей функции в отношении многих токсических субстратов и метаболитов (нитраты, ксенобиотики, гистамин, мутагенные стероиды), предохраняя тем самым энтероциты и отдаленные органы от воздействия повреждающих факторов и канцерогенов. Часть токсинов утилизируется бактериями-комменсалами для собственных нужд [3].

По данным некоторых исследователей, детоксицирующая способность естественных бактерий кишечника вполне сопоставима с аналогичной способностью печени. Внутрикишечная детоксикация с участием микроорганизмов способствует процессам печеночно-кишечной нейтрализации различных органических и неорганических соединений. При этом бактерии-комменсалы первыми вступают во взаимодействие со всеми субстанциями, попадающими в организм естественным путем [4, 5].

Доказано, что в современных условиях негативные изменения микробиоценозов желудочно-кишечного тракта, снижая детоксикационную функцию индигенной флоры, увеличивают функциональную нагрузку на печень. Это нередко ведет к повреждениям гепатоцитов. В перечне патологических процессов, развивающихся в печени и во внепеченочной билиарной системе, обусловленных транслокацией кишечной микрофлоры и ее токсинов во внутреннюю среду макроорганизма, представлены: неалкогольный стеатоз, стеатогепатит, неспецифический реактивный гепатит, внутрипеченочный интралобулярный холестаз, печеночно-клеточная дисфункция, воспалительные процессы и дискинетические нарушения внепеченочного билиарного тракта [6]. Современные исследования показали, что нарушения микробно-тканевого комплекса кишечника являются первичными в формировании не только стеатоза печени, но и поджелудочной железы. Вместе с тем доказано, что комплексная терапия, включающая пребиотики, уменьшает степень выраженности хронического системного воспаления за счет подавления условно-патогенной микрофлоры кишечника, нормализует показатели углеводного и липидного обмена [7].

Имеются сведения о том, что кишечные бактерии, бактериальный эндотоксин и фактор некроза опухолей α (ФНО α) модулируют алкоголь-индуцированное повреждение печени. У животных, в течение 1 месяца получавших комбинированный пробиотик, содержащий 8 пробиотических штаммов в высокой концентрации (VSL#3) или анти-ФНО-антитела, отмечали улучшение морфологического состояния печени и снижение сывороточной активности аланиновой аминотрансферазы. Вместе с тем подавление печеночной экспрессии ФНО α наблюдали только у тех животных, которым вводили анти-ФНО-антитела. Полагают, что естественные бактерии кишечника и ФНО α оказывают влияние на разные звенья патогенеза неалкогольного стеатогепатита [8].

С практических позиций важно также знать, что помимо антагонистического действия сапрофитной флоры определена ее существенная роль в функционировании слизистого фильтрационного барьера против бактерий и контаминирующих агентов, который, как оказалось, имеет 3 линии защиты.

Одним из наиболее значимых компонентов защиты слизистой оболочки является увлажнение ее поверхности слизью (первая линия физиологической защиты). Слизь продуцируется бокаловидными клетками в виде непрерывного гетерогенного слоя высокогликозилированных белков (муциновые гликопротеины и факторы трилистника), покрывает внутреннюю поверхность кишки и действует, с одной стороны, как «смазочный» материал, с другой — как защитный слой на поверхности эпителиоцитов. Активное перемещение слизи вдоль поверхности слизистой оболочки кишечника осуществляется за счет перистальтической активности последнего и способствует дальнейшему удалению патогенных микроорганизмов. Муцины инициируют взаимодействие между стенкой бактериальной клетки и комплементарными галактозидными рецепторами на мембране эпителиальных клеток. Недавно было показано, что существует оптимальная концентрация муцина в слизистом слое желудочно-кишечного тракта, необходимая для полноценного выполнения транспортной, фильтрационной и антибактериальной функции [9].

В ответ на внедрение вирусов или патогенных микробов происходит гиперплазия бокаловидных клеток с увеличением их числа и площади распространения, которые в свою очередь стимулируют чрезмерную продукцию слизистого секрета. Уменьшение содержания кислых и увеличение концентрации нейтральных муцинов в секрете приводит к повышению его вязкости. Этому способствует и возникновение между молекулами муцинов дисульфидных мостиков и водородных связей. Усиливается эффект гидрофобности с увеличением адгезивности [10]. Другими словами, физиологическая защита переходит в патологическую фазу с изменением физиологии образования слизи, ее физико-химических свойств и адгезии. Например, при ряде хронических воспалительных заболеваний кишечника было продемонстрировано изменение функции бокаловидных клеток, а также состава и толщины слизистого слоя.

В последнее время появляется все больше данных о т.н. факторах трилистника, которые представляют собой муцин-ассоциированные пептиды. Известно, что кишечный фактор трилистника практически полностью секретируется бокаловидными клетками, препятствует привлечению воспалительных клеток, участвует в восстановлении слоя кишечной слизи. Как показано в эксперименте с моделью колита у крыс, экспрессия кишечного фактора трилистника в период активного воспаления существенно снижалась, при введении же в толстую кишку масляной кислоты достоверно восстанавливался его нормальный уровень. Исследования последовательных механизмов этого процесса пока не завершены, для более точного описания природы данной взаимосвязи требуется проведение дополнительных исследований.

Специфическим фактором защиты кишечника являются антитела, относящиеся к классу секреторных иммуноглобулинов (sIgA), содержание которых в несколько раз выше, чем иммуноглобулинов других классов. Определена роль sIgA в механизмах специфической защиты. К типичным эффектам относят ограничение микробной

адгезии к эпителиальным клеткам, нейтрализацию токсинов вирусов и усиление совместных действий с другими антибактериальными факторами (лизоцим, лактоферрин, пероксидаза, муцин) [10, 11].

Другую линию защиты слизистой оболочки составляет эпителиальный барьер. Эпителий кишечника, который отделяет просветное содержимое от подлежащей слизистой оболочки, состоит из энтероцитов (93–95% клеток), секретирующих слизь бокаловидных клеток (3–5% клеток) и энтероэндокринных клеток, вырабатывающих желудочно-кишечные гормоны (1–2%). Апикальные поверхности эпителия выступают в качестве защитного механического барьера от патогенных факторов (чужеродные агенты, микроорганизмы, токсины), присутствующих в просвете кишечника. В то же время эпителий с межклеточными соединениями работает как избирательно проницаемый фильтр, сепарирующий молекулы различной массы [12].

В последние годы активно изучают участие кишечного эпителия в образовании межклеточных контактов. К числу последних относятся плотные контакты, десмосомы и адгезионный контакт. Плотные, или замыкающие, контакты (*zonula occludens*) — участки, на которых мембраны двух соседних клеток тесно сближены и образуют барьер. Плотные контакты — это система ветвящихся полосок, состоящих из многочисленных белков. Наиболее изученные из них — клаудины и окклюдины. Плотные контакты выполняют 3 основные функции. Во-первых, механически соединяют клетки эпителия. Во-вторых, обеспечивают барьер для латеральной диффузии белков, благодаря чему сохраняется полярность клеток эпителия. Это означает, что на апикальной поверхности локализованы одни белки, а на базолатеральной — другие: соответственно, будут осуществляться противоположные транспортные процессы (экзо- или эндоцитоз). В-третьих, такое прочное соединение клеток приводит к тому, что большинство веществ транспортируется в организм через мембраны и цитоплазму клеток, минуя замыкающие межклеточные пространства.

Десмосомы — еще один тип межклеточных контактов, обеспечивающих прочное соединение клеток друг с другом. Со стороны цитоплазмы к десмосомам прикрепляются промежуточные филаменты, которые формируют в цитоплазме сеть, обладающую большой прочностью на разрыв. Десмосома состоит из белков клеточной адгезии семейства кадгеринов и соединительных (адапторных) белков, которые связывают их с промежуточными филаментами. Известные к настоящему времени белки клеточной адгезии — десмоглеин и десмоколлин — относятся к трансмембранным белкам, имеют по 5 внеклеточных доменов и являются кальцийсвязывающими. Между собой соединяются 2 одинаковые по строению молекулы белка; таким образом, обеспечивается гомофильное соединение клеток.

Последний вид межклеточных контактов — простой неспециализированный (адгезионный) — образуется за счет элементов гликокаликса — трансмембранных гликопротеинов (кадгеринов) взаимодействующих мембран. Обращенные в сторону межклеточной щели молекулы кадгеринов связываются катионами кальция. Простые контакты не обеспечивают высокой прочности межклеточных взаимодействий, что благоприятствует транссудации высокомолекулярных субстанций.

Полученные данные позволяют сделать однозначный вывод об избирательной проницаемости кишечного

эпителия, которая опосредована через трансклеточный транспорт, управляемый мембранными насосами, ионными каналами и плотными соединениями. При этом необходимо особо отметить, что проницаемость способна адаптироваться к текущим физиологическим потребностям [12, 13]. Если же кишечный эпителий подвергается метаболическому стрессу, происходит дестабилизация белков цитоскелета, участвующих в формировании контактов: последние становятся несостоятельными, а кишечный барьер — проницаемым. Негативно воздействуют на проницаемость кишечного барьера острая эндотоксемия, оксидантный стресс, тканевая гипоксия, провоспалительные цитокины, оксид азота, бактериальные токсины, протеолитические ферменты, массивная кровопотеря и другие патологические состояния.

Еще одна линия защиты включает нормальный кровоток, способствующий удалению ионов водорода, снабжающий энергией метаболические процессы, поддерживающий первую и вторую линию защиты, а также репаративные процессы в слизистой оболочке кишечника. Особая роль в регуляции микроциркуляции толстой кишки через сосудистые сфинктеры отводится пропиевой кислоте, являющейся продуктом бактериальной ферментации, а также другим биологически активным веществам: калликреину, гистамину, ренину.

Помимо вышеперечисленных факторов, секретируются и другие химические вещества, подкрепляющие защитные свойства слизистого барьера [14–16]. Это простагландины E, F и I, которые улучшают продукцию и экскрецию защитной слизи, стимулируют адекватный кровоток в капиллярах слизистой оболочки, усиливают энергетический метаболизм в эпителиальных клетках. Известно также, что энкефалины действуют на прекапиллярные сфинктеры, повышая потребление кислорода и кровотока в слизистой оболочке кишечника. Секретин, энтероглюкагон, гастрин и факторы роста увеличивают внутренний защитный эффект, стимулируя слизистую оболочку. Новый, недавно открытый класс веществ — сульфидрилы (сульфидрильные соединения) — связывают свободные радикалы, такие как супероксид-анион, гидропероксид и гидроксил-ион. Аналогично своему действию в желудке они усиливают внешнюю защиту кишечника.

Представленные данные позволяют сформулировать следующее заключение: кишечная цитопротекция включает большой спектр внутрипросветных и клеточно-тканевых механизмов, взаимодействие которых обеспечивает целостность слизистой оболочки кишечника и ее устойчивость к факторам агрессии. Протективные механизмы являются первичными, действуют постоянно и находятся в тесной взаимосвязи с нормальной микрофлорой кишечника [17].

Потенциальная патогенетическая роль эндотоксемии и других факторов, вызывающих снижение целостности кишечного барьера, может быть компенсирована назначением дополнительной терапии. Уместно подчеркнуть, что в настоящее время в педиатрии преобладают тенденции к использованию топических препаратов, применение которых необходимо начинать как можно раньше. Хорошие перспективы в качестве антимикробной терапии имеют энтеросорбенты. Им свойственно практически полное отсутствие неблагоприятных эффектов, что позволяет назначать эти препараты пациентам различных возрастных групп, включая беременных и детей раннего возраста.

Особый интерес, на наш взгляд, представляет природный глинистый минерал диосмектит (Смекта®[®], производства компании «Ipsern», Франция).

Диоктаэдрический смектит относится к числу сорбентов, высоко стандартизированных по сырью, из которого его получают; имеет прочную полимерную кремнеорганическую основу, содержащую в качестве гетероатомов алюминий и магний, координирующих вокруг себя ОН-группы. Пористая структура обеспечивает «мягкость» действия диосмектита и совместимость при контакте с биологическими средами.

Исследования природного сорбента до и после прохождения им желудочно-кишечного тракта отчетливо указывают на обмен ионами минерального вещества с организмом. Этому способствует наличие двойного электрического слоя, где плоская часть пластинок имеет отрицательный заряд, а внешняя их оболочка — положительный, что существенно влияет на спектр поглощаемых молекул и облегчает коррекцию биологически важных катионов (Na, K, Mg и других). С точки зрения ионообменных свойств, диосмектит обладает более высокой катионообменной емкостью и относится к катионообменникам. Демонстративными в этом плане являются материалы, полученные в экспериментах с крупным рогатым скотом, когда добавление в рацион животных природных глинистых минералов поддерживало нормальный минеральный гомеостаз и ряд показателей специфической и неспецифической иммунной резистентности [18].

В силу своих текстурных характеристик и особенностей химической природы поверхности диоктаэдрический смектит обладает высокой адсорбционной способностью. Это понятие лежит в основе возможности сорбента концентрировать вещества адсорбата на своей поверхности. Биологический смысл адсорбции заключается в том, что она происходит под влиянием молекулярных сил поверхности адсорбента и ведет к уменьшению свободной поверхностной энергии, что отчасти объясняет известные явления дезинтоксикации в медицинской практике. Согласно имеющимся данным, диосмектит обладает адсорбционной способностью по отношению к веществам различной молекулярной массы, поэтому адсорбирует бактерии, вирусы и бактериальные токсины [19–25]. Кроме того, он повышает адсорбционную емкость и реализует обволакивающее действие в отношении слизистой оболочки кишечника [26], а также обеспечивает защитный эффект от развития воспаления кишечника (критическое звено синдрома эндогенной интоксикации), вызванного дисбиотической микрофлорой и ФНО α [27].

Важные результаты были получены при изучении энтеросорбционных возможностей наиболее распространенных энтеросорбентов *in vitro* на моделях адсорбции условно-патогенных микроорганизмов. Установлено, что стандартизированное количество диосмектита и псиллиума обладает наилучшей адсорбционной способностью для штамма *Salmonella enteritidis* и *Escherichia coli* O75. Эти результаты объясняются не только числом адсорбированных клеток, но и остаточной концентрацией клеток в растворе после удаления сорбентов [28]. Полученные в работе данные показывают, что диосмектит и псиллиум раскрывают потенциальные возможности применения Смекты и Мукофалька в патогенетической терапии острых кишечных инфекций у детей. Однако смектит диоктаэдрический имеет немаловажное преимущество:

у него отсутствуют возрастные ограничения к назначению в педиатрической практике.

Согласно экспериментальным данным, диосмектит оказывает адсорбирующий эффект и в отношении других грамотрицательных микроорганизмов и их токсинов (*Vibrio cholerae*, *Campylobacter jejuni*, *Clostridium difficile*), а также ротавируса [29]. Установлено, что препарат уничтожает 90% инокулята ротавируса при минимальной концентрации через 1 мин после их контакта. Исследования лекарственного средства в педиатрии показали, что смектит диоктаэдрический адсорбирует ротавирус и укрепляет слизистую оболочку кишечника, способствуя этиологическому лечению острых диарей (в сочетании с регидратацией и диетой) [30, 31]. В опытах на животных установлена не только интестинальная абсорбция ротавируса, холерного токсина и кампилобактера, но и регулирующее влияние диосмектита на амплитуду перистальтических сокращений гладкой мускулатуры кишечника [32–34].

Особый интерес в качестве подтверждения последней позиции представляют результаты сравнения несистемного и системного действия антидиарейных препаратов при лечении острой неспецифической диареи у взрослых. Исследования способности диосмектита, как и лоперамида, снижать перистальтику и увеличивать время прохождения содержимого по кишечнику выявили немаловажное преимущество изучаемого препарата: у него отсутствуют побочные эффекты, свойственные кишечным ингибиторам [35, 36].

С точки зрения доказательной медицины, важным свойством Смекты является способность нейтрализовать энтеротоксины А и В *C. difficile*, что позволяет использовать препарат в профилактике и лечении антибиотик-ассоциированных диарей у детей [37–39].

В опытах *in vitro* установлено, что диосмектит в течение 10 мин вне зависимости от pH среды элиминирует желчные кислоты [40]. При моделировании хронической диареи у крыс путем перфузии раствора желчных кислот в период проявления клинических признаков были выполнены ультраструктурные исследования. В результате обнаружены выраженные патоморфологические изменения слизистой оболочки тонкой кишки. Спустя 3 сут от начала проведения опыта структурная организация эпителиоцитов тонкой кишки у животных, получавших препарат, была более близкой к норме, чем в контрольной группе [19]. Данные других активных фармакологических исследований также показали, что энтеросорбент имеет возможность элиминировать или блокировать действие повреждающего агента (токсичные желчные кислоты, кишечные газы [41] и непереваренные углеводы [42]). В качестве неоспоримого достоинства препарата необходимо также отметить хорошую переносимость и отсутствие нежелательных эффектов [43].

Таким образом, представленные в настоящем обзоре литературы данные однозначно показывают, что терапия современными энтеросорбентами приобретает особое значение практически при любых острых и хронических заболеваниях, сопровождающихся синдромом эндогенной интоксикации, критическим звеном которого являются дисфункции микробиоценоза и кишечного барьера.

При использовании энтеросорбентов возникает ряд проблем, основными из которых являются выбор препарата, определение суточной дозы и продолжительность лечения. Выбирая препарат, необходимо учитывать

технологии его производства, включая очистку и стандартизацию с использованием современных методик. К сожалению, только единичные энтеросорбенты (например, Смекта, Энтеросгель, Мукофальк, СУМС-1) отнесены к группе высокостандартизированных препаратов. Что касается суточных доз и кратности приема, то они выте-

кают из особенностей фармакодинамики и фармакокинетики энтеросорбента, а продолжительность лечения определяется скоростью регрессии клинических симптомов эндогенной интоксикации. Предпочтение, бесспорно, следует отдавать препаратам с убедительной доказательной базой эффективности и безопасности.

REFERENCES

1. Vollard E.J., Clasener H. et al. Influence of amoxicillin erythromycin and roxitromycin on colonization resistance and appearance of secondary colonization in healthy volunteers. *J. Antimicrob. Chemotherapy*. 1987; 13: 131–138.
2. Nikitenko V.I., Tkachenko E.I., Stadnikov A.A. etc. *Eksperiment. i klin. gastroenterol — Experimental and clinical gastroenterology*. 2004; 1: 48.
3. Metges C.C. Contribution of microbial amino acids to amino acids homeostasis of the host. *J. Nutr.* 2000; 130: 1857–1864.
4. Korshunov V.M., Efimov B.A., Pikina A.P. *Zhurn. mikrobiol — Journal Microbiology*. 2000; 3: 86–91.
5. Yaeshima T. Benefits of bifidobacteria to human health. *Bulletin of the IDF*. 1996; 313: 36–42.
6. Yakovenko E.P. *Consilium Medicum — Consilium Medicum*. 2005: 2–6.
7. Grinevich V.B., Sas E.I., Kravchuk Yu.A., Matyushenko K.V. *Gastroenterologiya Sankt-Peterburga — St. Petersburg gastroenterology*. 2012; 2–3: 6–9.
8. Li Z., Yang S., Lin H. Probiotics and antibodies to TNF inhibit inflammatory activity and improve nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2003; 37: 343–350.
9. Deplancke B., Gaskins H.R. Microbial modulation of innate defense: goblet cell and the intestinal mucus layer. *Am. J. Clin. Nutr.* 2001; 73: 1131–1141.
10. Zheleznyaya L.A. *Ross. zhurn. gastroenterol., gepatol., koloproktol — Russian journal of gastroenterology, hepatology and coloproctology*. 1998; VIII (1): 30–37.
11. Ursova N.I. *RMZh (Detskaya gastroenterologiya i nutritsiologiya) — Russian Medical Journal*. 2004; 12 (16): 957–959.
12. Groshwitz K.R., Hogan S.P. Intestinal barrier function: molecular regulation and disease pathogenesis. *J. Allergy. Clin. Immunol.* 2009; 124: 3–20.
13. Han X., Fink M.P., Delude R.L. et al. Proinflammatory cytokines cause NO-dependent and independent changes in expression and localization of tight junction proteins in intestinal epithelial cells. *Shock*. 2003; 19: 229–237.
14. Bennett A., Hensby C.N. et al. Metabolites of arachidonic acid formed by human gastrointestinal tissues and their actions on the muscle layers. *Br. J. Pharmacol.* 1981; 74: 435–444.
15. Bland P.W. Isolation and purification of human large bowel mucosal lymphoid cells: effect of separation technique on functional characteristics. *Gut*. 1979; 20: 1037–1046.
16. Bukhave K., Madsen R. Prostaglandins E2 in jejunal fluids and its potential diagnostic value for selecting patients with indomethacin-sensitive diarrhea. *Eur. J. Clin. Invest.* 1981; 11: 191–198.
17. Magalhaes J.G., Tattoli I., Girardin S.E. The intestinal epithelial barrier: how to distinguish between the microbial flora and pathogens. *Semin. Immunol.* 2007; 19: 106–115.
18. Bgatov V.I., Bgatov A.V., Van A.V., Panichev A.M. *Prirodnye sorbenty i zhivotnyi mir. Mat-ly mezhdunar. simpoziuma «Problemy sorbtsionnoi detoksikatsii vnutrennei sredy organizma» [Natural Sorbents and the Wildlife. Proceedings of International Congress: "Problems of Sorbet Detoxification of Internal Milieu"]*. Novosibirsk, 1995. pp. 25–28.
19. Rateau J.G., Morgant G., Droy-Priot M.T. A historical, enzymatic and water-electrolyte study of the action of smectite, a mucoprotective clay, on experimental infectious diarrhoea in the rabbit. *Curr. Med. Res. Opin.* 1982; 8 (4): 224–232.
20. Fioramonti J., Fargeas M.J., Bueno L. Action of T-2 toxin on gastrointestinal transit in mice: protective effect of an argillaceous compound. *Toxicol. Lett.* 1987; 36: 227–232.
21. Clark K.J., Sarr A.B., Grant P.G. et al. *In vitro* studies on the use of clay, clay minerals and charcoal to adsorb bovine rotavirus and bovine coronavirus. *Vet. Microbiol.* 1998; 63: 137–146.
22. Fioramonti J., Droy-Lefaix M.T., Bueno L. Changes in gastrointestinal motility induced by cholera toxin and experimental osmotic diarrhea in dogs: effects of treatment with an argillaceous compound. *Digestion*. 1987; 36: 230–237.
23. Leonard A., Droy-Lefaix M.T., Allen A. Pepsin hydrolysis of the adherent mucus barrier and subsequent gastric mucosal damage in the rat: effect of diosmectite and 16, 16 dimethyl prostaglandin E2. *Gastroenterol. Clin. Biol.* 1994; 18: 609–616.
24. More J., Benazet F., Fioramonti J. et al. Effects of treatment with smectite on gastric and intestinal glycoproteins in the rat: a histochemical study. *Histochem. J.* 1987; 19: 665–670.
25. Weese J.S., Cote N.M., deGannes R.V. Evaluation of *in vitro* properties of di-tri-octahedral smectite on clostridial toxins and growth. *Equine. Vet. J.* 2003; 35: 638–641.
26. Dupont C., Moreno J.L., Barau E. et al. Effect of diosmectite on intestinal permeability changes in acute diarrhea: a double-blind placebo-controlled trial. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 1992; 14: 413–419.
27. Mahraoui L., Heyman M., Pique O. et al. Apical effect of diosmectite on damage to the intestinal barrier induced by basal tumor necrosis factor-alpha. *Gut*. 1997; 40: 339–343.
28. Poleyeva E.V., Vakhitov T.Ya., Sitkin S.I. *Gastroenterologiya Sankt-Peterburga — St. Petersburg gastroenterology*. 2012; 2–3: 10–13.
29. Zisis G. Evaluation of the therapeutic effect of smectite rotavirus caused gastroenteritis. *Saint Peter's Hospital, Bruxelles (paraitre)*. 1985.
30. Mainard R. Diarrhees infantiles communes et rehydratation. *Quest. Medical.* 1979; 32: 215–219.
31. Tazi-Makhasassi L. Apport d'une argile naturelle, la Smectite, un complement de la rehydratation orale dans le traitement de l'diarrhee aiguë de l'enfant. *16 eme Congres de l'Union des Societes de Pediatrie du Moyen-Orient et de la mediterranee Marakech*. 1985.
32. Fioramonti J., Bueno L. Perturbations de la motricite intestinale par la toxine cholérique chez le chien et protection par la smectite. *Gastroenterol. Clin. Biol.* 1985; 9 (2): 53.
33. Droy M.T., Fauchere J.I., Moyen E.N. Morphological lesions of intestinal mucosa in *Campylobacter jejuni* infection: protective effect of smectite and erythromycin. *Gastroenterology*. 1985; 88 (5): 1369.

34. Bueno L., Fioramonti J. Medicaments anti-diarrhéiques actuels et futures. *Bulletin des G.T.V.* 1986; 1: 33–38.
35. Buttron O. Treatment of chronic functional diarrhea. *Terapiewoche.* 1987; 37: 2723–2726.
36. de Sola Pool N., Loehle K., Radzik A.J., Kinsley J. A comparison of nonsystemic and systemic anti-diarrheal agents in the treatment of acute nonspecific diarrhea in adults. *Today's Therapeutic Trends.* 1987; 5 (2): 31–38.
37. Dupont C. Effect of diosmectite on intestinal permeability changes in acute diarrhea. *Pediatr. Clin. Digest. Series.* 1993; 4 (3): 13–14.
38. Benhamou P.H., Berlier P., Danjou G. et al. Antibiotic associated diarrhoea in children: a computer monitored double blind outpatients trial comparing a protective and a probiotic agent. *Med. Chir. Dig.* 1999; 28 (4): 163–168.
39. Benhamou P.H., Berlier P., Langue J., Dupont C. Intestinal manifestations during antibiotic treatments in children: a prospective study. *Gut.* 1995; 37 (Suppl. 2): 1329–154.
40. Nguyen-Phuoc B.K., Vatie J. Etude in vitro du pouvoir chelateur de la smectite vis-a-vis des sels buliaires et des lysolecithines. *Gastroenterol. Clin. Biol.* 1984; 8: 877–878.
41. Benhamou P.H., Berlier P., Langue J., Dupont C. Intestinal manifestations during antibiotic treatments in children: a prospective study. *Gastroenterology.* 1995; 108 (Suppl. 4): 273.
42. Droy Lefaix M.T. Smectite et barriere muqueuse intestinale. *Revue. Med. Vet.* 1987; 138: 411–421.
43. Dupont C., Kok Foo J.L., Garnier Ph. etc. *Klin. gastroenterol. i hepatol — Clinical gastroenterology and hepatothology.* 2009; 7: 456–462.