

muscle mass, enhances bone mineral density, and improves the functional state of the cardiovascular and respiratory systems. The combination of these approaches provides a synergistic effect aimed at comprehensive correction of morphofunctional indicators and reduction of the risk of metabolic syndrome and cardiovascular complications. The obtained generalizations give grounds to speak about the prospects of using this strategy in the development of individualized programs for the prevention of age-related changes, physical rehabilitation and preservation of working capacity of men of the second mature age in the system of preventive medicine and physical education. The combination of interval nutrition with systematic strength training creates a synergistic effect that exceeds the effectiveness of their isolated application, contributing to the comprehensive correction of morphofunctional indicators, reducing the risk of developing metabolic syndrome and cardiovascular pathology. The materials of the article can be used in the development of individualized programs for recovery, prevention of premature aging and improving the quality of life of men of the second mature age in the system of physical rehabilitation, preventive medicine and sports science.

**Key words:** physical exercise, muscle, energy, metabolism, sport, cardiorespiratory function

### ORCID and contributionship / ORCID кожного автора та їх внесок до статті:

Petrushchenkova M. S.: <https://orcid.org/0009-0005-2641-9947><sup>ABD</sup>

Ilyin V. M.: <https://orcid.org/0000-0001-7140-0659><sup>DEF</sup>

Khmelnyska Yu. K.: <https://orcid.org/0000-0002-0231-1879><sup>BDE</sup>

Varvaynets A. O.: <https://orcid.org/0009-0003-4098-9968><sup>DE</sup>

### Conflict of interest / Конфлікт інтересів:

The authors declare no conflict of interest / Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

### Corresponding author / Адреса для кореспонденції

Petrushchenkova Mariia Serhiivna / Петрущенкова Марія Сергіївна  
National University of Ukraine on Physical Education and Sport / Національний університет фізичного виховання і спорту України  
Ukraine, 02000, Kyiv, 1 Fizkultury str. / Україна, 02000, м. Київ, вул. Фізкультури 1  
Tel.: +380677697645 / Тел.: +380677697645  
E-mail: [informania@ukr.net](mailto:informania@ukr.net)

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis, C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article, E – Critical review, F – Final approval of the article / A – концепція роботи та дизайн, B – збір та аналіз даних, C – відповідальність за статичний аналіз, D – написання статті, E – критичний огляд, F – остаточне затвердження статті.

This article is distributed under the terms of the **Creative Commons Attribution (CC-BY) License**, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited © All authors, 2026 / Ця стаття розповсюджується на умовах ліцензії **Creative Commons Attribution (CC-BY)**, яка дозволяє необмежене використання, поширення та відтворення в будь-якому форматі за умови належного цитування оригінальної роботи © Всі автори, 2026

Received 29.10.2025 / Стаття надійшла 29.10.2025 року

Accepted 27.02.2026 / Стаття прийнята до друку 27.02.2026 року

Published 27.03.2026 / Опубліковано 27.03.2026 року

DOI 10.29254/2077-4214-2026-1-180-95-103

UDC 616.24-002-036.12:616.36-003.826:612.017

<sup>1</sup>Pivtorak K. V., <sup>1,2</sup>Shevchuk T. V.

## EPITHELIAL BARRIER DISORDERS AS A COMMON PATHOGENETIC MECHANISM OF CHRONIC BRONCHOPULMONARY DISEASES AND METABOLIC-ASSOCIATED STEATOTIC LIVER DISEASE

<sup>1</sup>National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya (Vinnytsya, Ukraine)

<sup>2</sup>Vinnytsya Pirogov Memorial Regional Clinical Hospital (Vinnytsya, Ukraine)

[ek3727@gmail.com](mailto:ek3727@gmail.com)

*Epithelial barrier disruption has been considered a universal mechanism for the development of chronic inflammatory and metabolic diseases in the last decade. The increasing prevalence of chronic obstructive pulmonary disease, bronchial asthma, and metabolic-associated steatohepatitis disease has prompted the search for common pathogenetic links that could explain their comorbidity and systemic nature of the course. One of these links is the dysfunction of tight junctions of the respiratory tract and intestinal epithelium, which contributes to increased permeability, translocation of microbial components, and maintenance of chronic systemic inflammation. Analysis of studies over the past 10 years demonstrates significant progress in understanding the role of the microbiota and the gut–lung–liver axis. Modern meta-analyses confirm the presence of increased intestinal permeability in IBD, and experimental studies prove the influence of dysbiosis on the immune response in the lungs. Studies of molecu-*

lar mechanisms of regulation of tight junctions (claudins, occludin, zonulin), TLR4-dependent signaling and NF- $\kappa$ B activation have deepened the understanding of the relationship between barrier dysfunction and the progression of inflammation. At the same time, the mechanisms of interorgan communication, the role of epigenetic changes in the epithelium, as well as the possibilities of targeted correction of barrier permeability as a universal therapeutic strategy for combined lung and liver pathology remain insufficiently understood. The aim of the work is to systematize modern scientific data on the role of epithelial barrier dysfunction in the pathogenesis of chronic bronchopulmonary diseases and metabolic-associated steatotic liver disease. The study is aimed at analyzing common molecular mechanisms and interorgan relationships within the “gut–lung–liver” axis. The obtained generalizations are intended to substantiate the prospects for the development of personalized approaches to diagnosis and treatment.

**Key words:** epithelial permeability, COPD, MASLD, bronchial asthma, microbiota.

#### Connection of the publication with planned research work.

This work is a fragment of the research project “Optimization of pharmacotherapy in pathology of internal organs by assessing the benefits and risks of using drugs”. State registration number: 0125U000803.

#### Introduction.

Epithelial barriers of the respiratory and gastrointestinal tracts are dynamic structures that provide physical protection, immune regulation and control of the translocation of microbial and toxic agents [1, 2]. A key role in maintaining the barrier function is played by intercellular contacts, which include the proteins claudin, occludin and zonulin, the disruption of the interaction of which leads to increased epithelial permeability [3, 4, 5].

Chronic bronchopulmonary diseases, including chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and bronchial asthma, are accompanied by structural and functional changes in the airway epithelium, including damage to intercellular junctions, decreased expression of specific proteins, and increased transepithelial permeability. These abnormalities are associated with the progression of inflammation, airway remodeling, and increased susceptibility to infections [6].

In patients with metabolic-associated steatohepatitis (MASLD, nonalcoholic fatty liver disease NAFLD) there is strong evidence of increased intestinal permeability, dysbiosis, and systemic endotoxemia, which play an important role in the development of inflammation and liver fibrosis [7,8,9]. The concept of the gut–lung–liver axis is actively developing in the current literature, which explains the mutual influence of these organs through common immune and metabolic mechanisms [10, 11].

#### The aim of the study.

To analyze current data on the role of epithelial barrier function impairment in the pathogenesis of chronic bronchopulmonary diseases and metabolic-associated steatotic liver disease.

#### Object and research methods.

To achieve the stated objective, data from contemporary scientific literature were analyzed and summarized. The search for sources was conducted in the international scientometric databases PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, and Google Scholar. Original studies, systematic reviews, and meta-analyses published predominantly in recent years in peer-reviewed scientific journals were included in the analysis.

The selected sources were analyzed using methods of systematic analysis, comparison, generalization, and interpretation of scientific data, which made it possible to form a contemporary understanding of the pathogenetic mechanisms underlying epithelial barrier dis-

ruption and its role in the development of the studied pathological conditions.

#### Main part.

The airway epithelium is an active participant in innate immunity and plays a key role in the regulation of local inflammation [9]. Patients with COPD have been shown to have significantly reduced expression of claudin-1, claudin-5, and occludin, leading to increased epithelial permeability and facilitated entry of pathogens [6, 8]. Tobacco smoke is one of the main factors in epithelial barrier damage, as it induces oxidative stress, activation of nuclear factor kappa-B (NF- $\kappa$ B), and degradation of intercellular junction proteins [12]. Morphological studies of COPD lungs demonstrate epithelial disorganization, loss of ciliated cells, and impaired mucociliary clearance [6]. Since the chromium in tobacco smoke contains over 7000 chemicals, including oxidizing gases, heavy metals, and carcinogens, the burden of toxic particles is particularly high in smokers [13], of whom approximately 25% develop COPD. The structure and biology of the alveolar epithelium are significantly altered in COPD, showing significant changes in terms of barrier structure, cell differentiation, inflammation, and cell polarity, which may affect its essential functions. Normal human alveolar epithelium includes ciliated cells (50–90% of the cells), secretory cells, which are predominantly goblet cells in the large airways and club cells in the small airways, basal cells, which are airway progenitors, and rare subsets including neuroendocrine cells, ionocytes, and fascicular cells [13]. Recent studies have shown that in COPD basal cells exhibit impaired stemness [14] and altered transcriptional programming [15]. Second, and similar to asthma, COPD patients exhibit goblet cell hyperplasia (in the large airways) and metaplasia (in the small airways, where goblet cells are virtually absent in healthy individuals) [16]. This feature is driven by the transcription factors SPDEF and FOXA3 [17]. This secretory feature is perhaps more directly related to smoking than to COPD itself, as it is already observed in smokers without functional signs of the disease, i.e. with normal lung function. Third, a decrease in the number of ciliated cells in the alveolar epithelium is observed in COPD [18], and the remaining cells exhibit dysfunctional abnormalities, reduced ciliary beat frequency and shortening [19]. Interestingly, the altered differentiation of alveolar epithelial cell lines observed in lung tissue from COPD patients can be reproduced in vitro after restoration of epithelial structure by ALI culture of primary human bronchial epithelial cells from COPD patients [16], suggesting a form of “epithelial memory” of the disease that remains imprinted in the epithelium [20], likely through epigenetic marks.

Moreover, there is a strong epidemiological link between prenatal and postnatal exposure to cigarette smoke and the prevalence of asthma in children [21, 22]. Recent studies have shown that cigarette smoke affects the lung epithelium by directly disrupting tight junctions and modulating protein expression, as well as by enhancing egg white protein-induced inflammation in asthmatic mouse models [23]. Cigarette smoke exposure also alters epigenetic marks involved in the immune response. This includes increased methylation of CpG islands in genes such as IL-10 in human samples [24], which favors Th2 responses, for example by reducing methylation of IL-4, IL-13 genes or increasing methylation of FOXP3 after dust mite infection [25].

Other components of the exosome may also alter the lung epithelium and contribute to the development of respiratory allergic diseases. Based on this idea, inhalation of airborne microplastics has been reported to induce pulmonary inflammatory cell infiltration, bronchoalveolar macrophage aggregation, and increased levels of tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) in both healthy and asthmatic mice [26]. Viral infections in infancy and early childhood have been shown to contribute to the development of asthma and later stages of development [27].

In bronchial asthma, barrier dysfunction contributes to increased permeability to allergens and microbial components, which activates a Th2-mediated immune response and maintains chronic inflammation [28]. Decreased expression of epithelial cadherin and claudin-18 correlates with asthma severity and the degree of airway remodeling [29].

The various epithelial barriers of the human body constitute the first line of defense against harmful agents, pathogens, or even allergens. A growing body of evidence supports the “epithelial barrier hypothesis,” which states that the integrity and function of the epithelial barrier are crucial for maintaining homeostasis in the body, and that a dysfunctional barrier may underlie allergic and other inflammatory diseases and explain their increasing prevalence [30].

Although each epithelium has a different role and morphology, they share many common physiological and structural-mechanical features. Epithelial cell adhesion complexes are one of the main components that maintain the integrity of epithelial barriers, as they regulate intercellular adhesion, cell polarity, and paracellular permeability to exogenous elements. These complexes are composed of two main structures: tight junctions and adherens junctions [31, 32, 33]. Tight junctions are formed by the extracellular domains of transmembrane proteins (such as the occludin and claudin protein families), which form strong bonds between themselves and connect to the actin and tubulin cytoskeleton through scaffold proteins [34]. Tight junction formation is regulated by the expression and phosphorylation of their components or by the expression of disruptor proteins (e.g., claudin-2) [35]. Allergen tolerance is directly linked to the integrity of tight junctions: IL-17 and IL-22 induce the expression of zonulin and claudin, but in people with atopy this pathway is disrupted by the presence of Th2 cytokines that promote allergen penetration.

The intestinal epithelial barrier provides selective permeability between the intestinal lumen and the internal environment of the body, preventing excessive translocation of microbial products [35]. A systematic re-

view and meta-analysis by De Munck et al. showed that patients with IBD have significantly increased intestinal permeability compared with healthy individuals [36].

Probiotics and synbiotics demonstrate a potentially positive effect on the composition of the microbiota and liver parameters, but the results of clinical studies remain heterogeneous [12]. However, it is known that the features of pharmacotherapy of IBD are the justified use of agents that affect the leading links in the pathogenesis of the disease, namely, insulin resistance, chronic systemic inflammation and dysregulation of lipid and carbohydrate metabolism. The therapeutic strategy should be aimed not only at reducing the degree of hepatic steatosis, but also at correcting metabolic disorders and pro-inflammatory mechanisms, emphasizing the need for a personalized approach to pharmacotherapy considering body mass index, comorbidities and cardiometabolic risk [37].

Increased intestinal permeability in IBD is accompanied by increased levels of zonulin, a lipopolysaccharide-binding protein in the blood, which correlates with the degree of inflammation and liver fibrosis [38]. Mechanistically, this is associated with disruption of the structure of tight junctions and a decrease in the expression of zonulin and occludin proteins in the small intestine.

Translocation of bacterial products activates TLR4-dependent signaling pathways in the liver, which leads to activation of Kupffer cells, production of pro-inflammatory cytokines and stimulation of fibrogenesis. The intestinal dysbiosis characteristic of IBD further exacerbates these processes by reducing the production of short-chain fatty acids necessary to maintain barrier integrity [38].

Recent studies support the existence of a gut–lung–liver axis, in which the gut microbiota and barrier function influence the immune response in the lung [10, 11].

Experimental models demonstrate that intestinal barrier disruption and dysbiosis are associated with increased susceptibility to respiratory infections and increased pulmonary inflammation [14].

Cellular and molecular mechanisms of this interaction include the exchange of microbiota metabolites (e.g., short-chain fatty acids), circulating proinflammatory cytokines, dysbiosis symptoms, and lipopolysaccharide production, which may affect both the intestinal mucosa and local immunity in the lung. Patients with COPD have altered microbiota composition, which may contribute to an imbalance in the immune response in the lung and intestinal tract and increased systemic inflammation [38].

Chronic pulmonary inflammation, in turn, is accompanied by a systemic increase in IL-6 and TNF- $\alpha$  levels, which negatively affects lipid metabolism and insulin sensitivity in the liver [39]. Thus, a violation of barrier function in one organ can initiate pathological changes in other components of the gut–lung–liver axis.

Common pathogenetic mechanisms for bronchopulmonary diseases and IBD include: dysfunction of tight junctions and the proteins claudin, occludin and zonulin in the respiratory and intestinal epithelium [2]; oxidative stress and activation of NF- $\kappa$ B with subsequent production of IL-1 $\beta$ , IL-6 and TNF- $\alpha$ . TLR-mediated immune response to lipopolysaccharides and microbial patterns [31, 35], disruption of the microbiota composition and deficiency of short-chain fatty acids [40].

Impaired intestinal barrier function results in the translocation of lipopolysaccharides from the intestinal lumen into the systemic circulation, where lipopolysaccharides interact with TLR4/CD14 receptors on immune cells, activating the NF- $\kappa$ B signaling pathway, a key mechanism for initiating and maintaining systemic inflammation. This, in turn, may affect hepatic metabolism, contribute to hepatocyte injury, and promote fibrosis progression in IBD, as confirmed by a number of clinical and experimental studies.

These studies also demonstrate that gut bacteria, by producing lipopolysaccharides and other metabolites, can modulate immune activity in distant organs, particularly the lungs and liver, thereby contributing to pathological processes within the gut–lung–liver axis [41].

Smoking cessation is associated with reduced airway inflammation and partial restoration of epithelial barrier function. Weight loss and dietary modification in patients with IBD contribute to improved intestinal permeability and reduced systemic inflammation [20-42].

The results obtained are consistent with the current concept of common pathogenetic mechanisms of metabolic-associated steatohepatitis and chronic bronchopulmonary diseases.

#### Conclusions.

Epithelial barrier dysfunction is a key mechanism in the pathogenesis of both chronic bronchopulmonary diseases (asthma, COPD) and metabolic-associated steatohepatitis. Disruption of tight junctions, dysbiosis of the microbiota, translocation of bacterial metabolites, and activation of signaling pathways such as NF- $\kappa$ B provide the basis for interactions within the lung-gut-liver

axis and contribute to systemic inflammation, chronic oxidative stress, and disease progression.

An integrated approach to the diagnosis and management of patients with multisystem manifestations, including assessment of barrier function, intestinal permeability markers, and multidisciplinary coordination, has the potential to improve understanding of disease mechanisms and facilitate the development of personalized treatment strategies.

#### Prospects for further research.

Further research should be aimed at in-depth study of the molecular mechanisms of epithelial barrier disruption within the gut–lung–liver axis, in particular the role of epigenetic changes, regulation of tight junction proteins (claudins, occludin, zonulin) and signaling pathways. The search for specific biomarkers of barrier dysfunction, which will allow early stratification of the risk of progression of both bronchopulmonary diseases and metabolic-associated liver lesions, is promising.

Prospective clinical studies are needed to assess the relationship between changes in the gut and lung microbiota with systemic inflammation and metabolic disorders. Special attention should be paid to studying the therapeutic potential of probiotics, synbiotics, postbiotics, as well as agents that restore the integrity of the epithelial barrier.

A promising direction is the development of personalized treatment strategies taking into account the disease phenotype, microbiota status, intestinal permeability indicators, and cardiometabolic risk, which may contribute to increasing the effectiveness of prevention and treatment of comorbid pathology.

DOI 10.29254/2077-4214-2026-1-180-95-103

УДК 616.24-002-036.12:616.36-003.826:612.017

<sup>1</sup>Півторак К. В., <sup>2</sup>Шевчук Т. В.

## ПОРУШЕННЯ ЕПІТЕЛІАЛЬНОГО БАР'ЄРА ЯК СПІЛЬНИЙ ПАТОГЕНЕТИЧНИЙ МЕХАНІЗМ ХРОНІЧНИХ БРОНХОЛЕГЕНЕВИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ТА МЕТАБОЛІЧНО-АСОЦІЙОВАНОЇ СТЕАТОТИЧНОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ

<sup>1</sup>Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова (м. Вінниця, Україна)

<sup>2</sup>Вінницька обласна клінічна лікарня ім. М.І. Пирогова ВОР (м. Вінниця, Україна)

ek3727@gmail.com

*Порушення епітеліального бар'єра в останнє десятиліття розглядається як універсальний механізм розвитку хронічних запальних та метаболічних захворювань. Зростання поширеності хронічного обструктивного захворювання легень, бронхіальної астми та метаболічно-асоційованої стеатотичної хвороби печінки актуалізує пошук спільних патогенетичних ланок, що можуть пояснити їх коморбідність і системний характер перебігу. Однією з таких ланок є дисфункція щільних контактів епітелію дихальних шляхів і кишечника, яка сприяє підвищеній проникності, транслокації мікробних компонентів і підтриманню хронічного системного запалення. Аналіз досліджень останніх 10 років демонструє суттєвий прогрес у розумінні ролі мікробіоти та осі «кишка-легені-печінка». Сучасні мета аналізи підтверджують наявність підвищеної кишкової проникності при МАСХП, а експериментальні роботи доводять вплив дисбіозу на імунну відповідь у легенях. Дослідження молекулярних механізмів регуляції щільних контактів (клаудини, оклюдин, зонунін), TLR4-залежного сигналізу та активації NF- $\kappa$ B поглибили розуміння взаємозв'язку між бар'єрною дисфункцією і прогресуванням запалення. Водночас залишаються недостатньо з'ясованими механізми міжорганної комунікації, роль епігенетичних змін епітелію, а також можливості таргетної корекції бар'єрної проникності як універсальної терапевтичної стратегії при поєднаній патології легень і печінки. Метою роботи є систематизація сучасних наукових даних щодо ролі епітеліальної бар'єрної дисфункції у патогенезі хронічних бронхолегеневих захворювань та метаболічно-асоційованої стеатотичної хвороби печінки. Дослідження спрямоване на аналіз спільних молекулярних механізмів і міжорганних взаємозв'язків у межах осі «кишка-легені-печінка». Отримані узагальнення мають на меті обґрунтувати перспективи розробки персоналізованих підходів до діагностики та лікування.*

**Ключові слова:** епітеліальна проникність, ХОЗЛ, МАСХП, бронхіальна астма, мікробіота.

**Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами.**

Дана робота є фрагментом НДР «Оптимізація фармакотерапії при патології внутрішніх органів шляхом оцінки користі та ризиків при застосуванні лікарських засобів». Номер державної реєстрації: 0125U000803.

**Вступ.** Епітеліальні бар'єри дихального та шлунково-кишкового трактів є динамічними структурами, що забезпечують фізичний захист, імунну регуляцію та контроль транслокації мікробних і токсичних агентів [1, 2]. Ключову роль у підтримці бар'єрної функції відіграють міжклітинні контакти, до складу яких входять білки клаудин, оклюдин та зонулін, порушення взаємодії яких призводить до підвищення епітеліальної проникності [3, 4, 5].

Хронічні бронхолегеневі захворювання, зокрема хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) та бронхіальна астма, супроводжуються структурними та функціональними змінами епітелію дихальних шляхів, включно з ушкодженням міжклітинних контактів, зниженням експресії специфічних білків і підвищеною трансепітеліальною проникністю. Ці порушення асоціюються з прогресуванням запалення, ремоделюванням дихальних шляхів та підвищеною чутливістю до інфекцій [6].

Паралельно з цим, у пацієнтів із метаболічно-асоційованою стеатотичною хворобою печінки (МАСХП, неалкогольною хворобою печінки НАЖХП) накопичено переконливі докази підвищеної кишкової проникності, дисбіозу та системної ендотоксемії, які відіграють важливу роль у розвитку запалення і фіброзу печінки [7, 8, 9]. У сучасній літературі активно розвивається концепція вісі «кишка-легені-печінка», яка пояснює взаємний вплив цих органів через спільні імунні та метаболічні механізми [10, 11].

**Мета дослідження.**

Аналіз сучасних даних щодо ролі порушення епітеліальної бар'єрної функції у патогенезі хронічних бронхолегневих захворювань і метаболічно-асоційованої стеатотичної хвороби печінки з урахуванням інтегративної вісі «кишка-легені-печінка».

**Об'єкт і методи дослідження.**

Для досягнення поставленої мети було проаналізовано та узагальнено дані сучасної наукової літератури. Пошук джерел здійснювали в міжнародних наукометричних базах даних PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science та Google Scholar. До аналізу включали оригінальні дослідження, систематичні огляди та метааналізи, опубліковані переважно протягом останніх років у фахових наукових виданнях.

Аналіз відібраних джерел здійснювали із застосуванням методів системного аналізу, порівняння, узагальнення та інтерпретації наукових даних, що дозволило сформулювати сучасне уявлення про патогенетичні механізми порушення епітеліального бар'єра та його роль у розвитку досліджуваних патологічних станів.

**Основна частина.**

Епітелій дихальних шляхів є активним учасником вродженого імунітету та відіграє ключову роль у регуляції локального запалення [9]. У пацієнтів із ХОЗЛ виявляють значне зниження експресії білків клаудин-1, клаудин-5 та оклюдин, що призводить до підвищеної проникності епітелію та полегшення проникнення патогенів [6, 8]. Тютюновий дим є одним із головних

чинників ушкодження епітеліального бар'єра, оскільки індукує окиснювальний стрес, активацію ядерного фактора каппа-бе (NF- $\kappa$ B) та деградацію білків міжклітинних контактів [12]. Морфологічні дослідження легень при ХОЗЛ демонструють дезорганізацію епітелію, втрату війчастих клітин та порушення мукоциліарного кліренсу [6]. Оскільки хром, який міститься в тютюновому димі містить понад 7000 хімічних речовин, включаючи окислювальні гази, важкі метали та канцерогенні речовини, навантаження токсичними частинками особливо високе у курців [13] серед яких приблизно у 25% розвивається ХОЗЛ. Структура та біологія альвеолярного епітелію суттєво змінюються при ХОЗЛ, демонструючи значні зміни з точки зору бар'єрної структури, диференціації клітин, запалення та полярності клітин, що може впливати на його основні функції. Нормальний людський альвеолярний епітелій включає війчасті клітини (50-90% клітин), секреторні клітини, які переважно є келихоподібними клітинами у великих дихальних шляхах та булавоподібними клітинами у малих дихальних шляхах, базальними клітинами, що представляють собою прогенітори дихальних шляхів, а також рідкісні підмножини, включаючи нейроендокринні клітини, іоноцити та пучкові клітини [13]. Недавні дослідження показали, що при ХОЗЛ базальні клітини демонструють порушену стовбуровість [14] та змінене транскрипційне програмування [15]. По-друге, і подібно до астми, у пацієнтів з ХОЗЛ спостерігається гіперплазія келихоподібних клітин (у великих дихальних шляхах) та метаплазія (у малих дихальних шляхах, де у здорових осіб келихоподібні клітини практично не виявляються) [16]. Ця особливість зумовлена транскрипційними факторами SPDEF та FOXA3 [17]. Ця секреторна особливість, можливо, більш безпосередньо пов'язана з курінням, ніж власне з ХОЗЛ, оскільки вона вже спостерігається у курців без функціональних ознак захворювання, тобто з нормальною функцією легень. По-третє, зменшення кількості війчастих клітин альвеолярного епітелію спостерігається при ХОЗЛ [18], а решта клітин демонструють дисфункціональні порушення, знижену частоту биття війок та їх вкорочення [19]. Цікаво, що змінена диференціація ліній клітин альвеолярного епітелію, що спостерігається в тканині легень хворих на ХОЗЛ, може бути відтворена *in vitro* після відновлення структури епітелію шляхом культивування методом AI1 первинних клітин бронхіального епітелію людини від пацієнтів з ХОЗЛ [16], що свідчить про певну форму «епітеліальної пам'яті» захворювання, яка залишається відбитою в епітелії [20], ймовірно, через епігенетичні мітки.

Більше того, існує сильний епідеміологічний зв'язок між пасивним впливом сигаретного диму до або після народження та поширеністю астми у дітей [21, 22]. Нещодавні дослідження виявили вплив сигаретного диму на легеневий епітелій, безпосередньо порушуючи щільні контакти та модулюючи експресію білків, а також посилюючи запалення, індукованого білком курячого яйця у моделей астматичних мишей [23]. Вплив сигаретного диму також змінює епігенетичні мітки, що беруть участь в імунній відповіді. Це і збільшення метилювання CpG-острівців у генах, таких як IL-10, у зразках людини [24], що сприяє Th2-відповідям, наприклад, шляхом зменшення метилювання

генів IL-4, IL-13 або збільшення метилювання FOXP3 після зараження пиловими кліщами [25].

Інші компоненти експосом також можуть змінювати легеневої епітелій та сприяти розвитку респіраторних алергічних захворювань. Виходячи з цієї ідеї, повідомлялося, що вдихання мікропластику, що переноситься повітрям, викликає інфільтрацію легневих запальних клітин, агрегацію бронхоальвеолярних макрофагів та підвищення рівня фактора некрозу пухлини- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) як у здорових, так і у астматичних мишей [26]. Доведено, що вірусні інфекції в немовлят та ранньому дитячому віці сприяють розвитку астми та більш пізніх етапах розвитку [27].

При бронхіальній астмі бар'єрна дисфункція сприяє підвищеній проникності для алергенів і мікробних компонентів, що активує Th2-опосередковану імунну відповідь та підтримує хронічне запалення [28]. Зниження експресії епітеліального кадгерину та клаудину-18 корелює з тяжкістю астми та ступенем ремоделювання дихальних шляхів [29].

Різні епітеліальні бар'єри людського організму становлять першу лінію захисту від шкідливих агентів, патогенів або навіть алергенів. Зростаюча кількість доказів підтверджує «гіпотезу епітеліального бар'єру», яка стверджує, що цілісність і функція епітеліального бар'єра є ключовими для підтримки гомеостазу організму, і що дисфункціональний бар'єр може лежати в основі алергічних та інших запальних захворювань і пояснювати їх зростання поширеності [30].

Хоча кожен епітелій має різну роль і морфологію, вони мають багато спільних фізіологічних та структурно-механічних особливостей. Комплекси адгезивних контактів епітеліальних клітин є одним з основних компонентів, що підтримують цілісність епітеліальних бар'єрів, оскільки вони регулюють міжклітинну адгезію, клітинну полярність та парацелюлярну проникність екзогенних елементів. Ці комплекси складаються з двох основних структур: щільних контактів та адгезивних контактів [31, 32, 33]. Щільні контакти утворюються позаклітинними доменами трансмембранних білків (таких як родини білків оклюдинів та клаудинів), які утворюють міцні зв'язки між собою та з'єднуються з актиновим та тубуліновим цитоскелетом через каркасні білки [34]. Формування щільних контактів регулюється експресією та фосфорилуванням їх компонентів або експресією білків-дисрупторів (наприклад, клаудин-2) [35]. Толерантність до алергенів безпосередньо пов'язана з цілісністю щільних контактів: IL-17 та IL-22 індукують експресію зонуліну та клаудину, але у людей з atopією цей шлях порушений через наявність цитокінів Th2, що сприяють проникненню алергенів

Кишковий епітеліальний бар'єр забезпечує селективну проникність між просвітом кишечника та внутрішнім середовищем організму, запобігаючи надмірній транслокації мікробних продуктів [35]. Систематичний огляд і метааналіз De Munck та співавторів показали, що пацієнти з МАСХП мають достовірно підвищену кишкову проникність порівняно зі здоровими особами [36].

Пробіотики та синбіотики демонструють потенційно позитивний вплив на склад мікробіоти та печінкові показники, однак результати клінічних досліджень залишаються неоднорідними [12]. Але відомо,

що особливості фармакотерапії МАСХП полягають в обґрунтовані застосування засобів, що впливають на провідні ланки патогенезу захворювання, а саме, інсулінорезистентність, хронічне системне запалення та дисрегуляція ліпідного й вуглеводного обміну. Терапевтична стратегія повинна бути спрямована не лише на зменшення ступеня стеатозу печінки, але й на корекцію метаболічних порушень і прозапальних механізмів, акцентується увага на необхідності персоналізованого підходу до фармакотерапії з урахуванням індексу маси тіла, супутньої патології та кардіометаболічного ризику [37].

Підвищення кишкової проникності при МАСХП супроводжується зростанням рівнів зонуліну, ліпополісахариду-зв'язувального білка в крові, що корелює зі ступенем запалення і фіброзу печінки [38]. Механістично це пов'язано з порушенням структури щільних контактів і зниженням експресії білків зонуліну та оклюдину в тонкій кишці.

Транслокація бактеріальних продуктів активує TLR4-залежні сигнальні шляхи в печінці, що призводить до активації купферівських клітин, продукції прозапальних цитокінів і стимуляції фіброгенезу. Дисбіоз кишечника, характерний для МАСХП, додатково посилює ці процеси шляхом зменшення продукції коротколанцюгових жирних кислот, необхідних для підтримки бар'єрної цілісності [38].

Останні дослідження підтверджують існування вісі «кишка–легені–печінка», в межах якої кишкова мікробіота і бар'єрна функція впливають на імунну відповідь у легенях [10, 11].

Експериментальні моделі демонструють, що порушення кишкового бар'єра та дисбіоз асоціюються з підвищеною сприйнятливістю до респіраторних інфекцій і посиленням легеневого запалення [14].

Клітинні та молекулярні механізми цієї взаємодії включають обмін метаболітами мікробіоти (наприклад, коротколанцюгові жирні кислоти), циркулюючі прозапальні цитокіни, симптоми дисбіозу та продукцію ліпополісахаридів, які можуть впливати як на слизову кишечника, так і на локальний імунітет в легенях. У пацієнтів із ХОЗЛ спостерігається зміна складових мікробіоти, що може сприяти дисбалансу імунної відповіді у легенях та кишковому тракту й посилення системного запалення [38].

Хронічне легеневе запалення, у свою чергу, супроводжується системним підвищенням рівнів IL-6 і TNF- $\alpha$ , що негативно впливає на метаболізм ліпідів та інсулінову чутливість у печінці [39]. Таким чином, порушення бар'єрної функції в одному органі може ініціювати патологічні зміни в інших компонентах осі «кишка–легені–печінка».

Спільними патогенетичними механізмами для бронхолегневих захворювань і МАСХП є: дисфункція щільних контактів і білків клаудину, оклюдину та зонуліну з дихальному й кишковому епітелію [2]; окиснювальний стрес та активація NF- $\kappa$ B з подальшою продукцією IL-1 $\beta$ , IL-6 та TNF- $\alpha$ . TLR-опосередковано імунна відповідь на ліпополісахариди і мікробні патерни [31, 35], порушення складу мікробіоти та дефіцит коротколанцюгових жирних кислот [40].

Порушена бар'єрна функція кишечника спричиняє транслокацію ліпополісахаридів із просвіту кишечника в системний кровообіг, де ліпополісахариди взаємодіють з рецепторами TLR4/CD14 на імунних

клітинах, активуючи сигнальний шлях NF-κB – ключовий механізм ініціації та підтримки системного запалення. Це, у свою чергу, може впливати на печінковий метаболізм, сприяти пошкодженню гепатоцитів і прогресуванню фіброзу при МАСХП, що підтверджено низкою клінічних та експериментальних досліджень.

Дані досліджень також демонструють, що кишкові бактерії, продукуючи ліпопідсахариди та інші метаболіти, можуть модулювати імунну активність у віддалених органах, зокрема в легенях та печінці, тим самим сприяючи патологічним процесам у межах вісі «кишка-легені-печінка» [41].

Відмова від паління асоціюється зі зменшенням запалення дихальних шляхів та частковим відновленням епітеліальної бар'єрної функції. Зниження маси тіла та модифікація харчування у пацієнтів із МАСХП сприяють покращенню кишкової проникності та зменшенню системного запалення [20-42].

Отримані результати узгоджуються з сучасною концепцією єдиних патогенетичних механізмів метаболічно-асоційованої стеатотичної хвороби печінки та хронічних бронхолегеневих захворювань.

#### Висновки.

Епітеліальна бар'єрна дисфункція виступає ключовим механізмом у патогенезі як хронічних бронхолегеневих захворювань (астма, ХОЗЛ), так і метаболічно-асоційованої стеатотичної хвороби печінки. Порушення щільних контактів, дисбіоз мікробіоти, транслокація продуктів бактеріального метаболізму та активація сигнальних шляхів, таких як NF-κB, створюють основу для взаємодій у межах вісі «легені-кишка-печінка» та сприяють системному запален-

ню, хронічному оксидативному стресу та прогресуванню захворювання.

Інтегрований підхід до діагностики та ведення пацієнтів із мультисистемними проявами, що включає оцінку бар'єрної функції, маркерів кишкової проникності та мультидисциплінарну координацію, має потенціал поліпшити розуміння механізмів захворювання та сприяти розробці персоналізованих стратегій лікування.

#### Перспективи подальших досліджень.

Подальші дослідження мають бути спрямовані на поглиблене вивчення молекулярних механізмів порушення епітеліального бар'єра в межах осі «кишка-легені-печінка», зокрема ролі епігенетичних змін, регуляції білків щільних контактів (клаудинів, окюліну, зонліну) та сигнальних шляхів. Перспективним є пошук специфічних біомаркерів бар'єрної дисфункції, які дозволять ранню стратифікацію ризику прогресування як бронхолегеневих захворювань, так і метаболічно-асоційованих уражень печінки.

Необхідними є проспективні клінічні дослідження, спрямовані на оцінку взаємозв'язку змін мікробіоти кишечника і легень із системним запаленням та метаболічними порушеннями. Особливу увагу слід приділити вивченню терапевтичного потенціалу пробіотики, синбіотики, постбіотики, а також засобів, що відновлюють цілісність епітеліального бар'єра.

Перспективним напрямом є розробка персоналізованих лікувальних стратегій з урахуванням фенотипу захворювання, стану мікробіоти, показників кишкової проникності та кардіометаболічного ризику, що може сприяти підвищенню ефективності профілактики й лікування коморбідної патології.

### References / Література

1. Neurath MF, Artis D, Becker C. The intestinal barrier: a pivotal role in health, inflammation, and cancer. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2025;10(6):573-592. DOI: [10.1016/S2468-1253\(24\)00390-X](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(24)00390-X).
2. Peterson LW, Artis D. Intestinal epithelial cells: regulators of barrier function and immune homeostasis. *Nat Rev Immunol.* 2014;14(3):141-53. DOI: [10.1038/nri3608](https://doi.org/10.1038/nri3608).
3. Marchiando AM, Graham WV, Turner JR. Epithelial barriers in homeostasis and disease. *Annu Rev Pathol.* 2010;5:119-44. DOI: [10.1146/annurev.pathol.4.110807.092135](https://doi.org/10.1146/annurev.pathol.4.110807.092135).
4. Bischoff SC, Barbara G, Buurman W, Ockhuizen T, Schulzke JD, Serino M, et al. Intestinal permeability – a new target for disease prevention and therapy. *BMC Gastroenterol.* 2014;14:189. DOI: [10.1186/s12876-014-0189-7](https://doi.org/10.1186/s12876-014-0189-7).
5. Mohammadi-Kordkhayli M, Mousavi MJ, Camara-Lemarrooy CR, Noorbakhsh F, Saboor-Yaraghi AA. Elucidating the significance of zonulin in the pathogenesis of chronic inflammatory disorders: emphasis on intestinal barrier function and tight junction regulation. *Curr Med Chem.* 2025;32(30):6547-6562. DOI: [10.2174/0109298673335863240829060545](https://doi.org/10.2174/0109298673335863240829060545).
6. Benowitz NL. Pharmacology of nicotine: addiction, smoking-induced disease, and therapeutics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2009;49:57-71. DOI: [10.1146/annurev.pharmtox.49.113006.094742](https://doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.49.113006.094742).
7. De Munck TJI, Xu P, Verwijns HJA, Masclee AAM, Jonkers D, Verbeek J, et al. Intestinal permeability in human nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Liver Int.* 2020;40(12):2906-16. DOI: [10.1111/liv.14696](https://doi.org/10.1111/liv.14696).
8. Liu L, Yin M, Gao J, Yu C, Lin J, Wu A, et al. Intestinal barrier function in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Transl Hepatol.* 2023;11(2):452-8. DOI: [10.14218/JCTH.2022.00089](https://doi.org/10.14218/JCTH.2022.00089).
9. Leung C, Rivera L, Furness JB, Angus PW. The role of the gut microbiota in NAFLD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2016;13(7):412-25. DOI: [10.1038/nrgastro.2016.85](https://doi.org/10.1038/nrgastro.2016.85).
10. Long C, Zhou X, Xia F, Zhou B. Intestinal barrier dysfunction and gut microbiota in non-alcoholic fatty liver disease: assessment, mechanisms, and therapeutic considerations. *Biology (Basel).* 2024;13(4):243. DOI: [10.3390/biology13040243](https://doi.org/10.3390/biology13040243).
11. Budden KF, Gellatly SL, Wood DL, Cooper MA, Morrison M, Hugenholtz P, et al. Emerging pathogenic links between microbiota and the gut-lung axis. *Nat Rev Microbiol.* 2017;15(1):55-63. DOI: [10.1038/nrmicro.2016.142](https://doi.org/10.1038/nrmicro.2016.142).
12. Ma YY, Li L, Yu CH, Shen Z, Chen LH, Li YM. Effects of probiotics on nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2013;19(40):6911-8. DOI: [10.3748/wjg.v19.i40.6911](https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i40.6911).
13. Moon HG, Kim SJ, Jeong JJ, Han SS, Jarjour NN, Lee H, et al. Airway epithelial cell-derived colony stimulating factor-1 promotes allergen sensitization. *Immunity.* 2018;49:275-87.e5.
14. Staudt MR, Buro-Auremma LJ, Walters MS, Salit J, Vincent T, Shaykhiev R, et al. Airway basal stem/progenitor cells have diminished capacity to regenerate airway epithelium in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;190:955-8. DOI: [10.1164/rccm.201406-1167LE](https://doi.org/10.1164/rccm.201406-1167LE).
15. Crystal RG. Airway basal cells. The “smoking gun” of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;190:1355-62. DOI: [10.1164/rccm.201408-1492PP](https://doi.org/10.1164/rccm.201408-1492PP).
16. Gohy S, Carlier FM, Fregimilicka C, Detry B, Lecocq M, Ladjemi MZ, et al. Altered generation of ciliated cells in chronic obstructive pulmonary disease. *Sci Rep.* 2019;9:17963.
17. Chen G, Korfhagen TR, Karp CL, Impey S, Xu Y, Randell SH, et al. Foxa3 induces goblet cell metaplasia and inhibits innate antiviral immunity. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;189:301-13. DOI: [10.1164/rccm.201306-1181OC](https://doi.org/10.1164/rccm.201306-1181OC).
18. Perotin JM, Coraux C, Lagonotte E, Birembaut P, Delepine G, Polette M, et al. Alteration of primary cilia in COPD. *Eur Respir J.* 2018;52:1800122. DOI: [10.1183/13993003.00122-2018](https://doi.org/10.1183/13993003.00122-2018).

19. Yaghi A, Dolovich MB. Airway epithelial cell cilia and obstructive lung disease. *Cells*. 2016;5:40. DOI: [10.3390/cells5040040](https://doi.org/10.3390/cells5040040).
20. Yeung-Luk BH, et al. Epigenetic reprogramming drives epithelial disruption in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2024;70(3):165-177.
21. Burke H, Leonardi-Bee J, Hashim A, Pine-Abata H, Chen Y, Cook DG, et al. Prenatal and passive smoke exposure and incidence of asthma and wheeze: systematic review and meta-analysis. *Pediatrics*. 2012;129(4):735-44. DOI: [10.1542/peds.2011-2196](https://doi.org/10.1542/peds.2011-2196).
22. Jin Y, Seiber EE, Ferketich AK. Secondhand smoke and asthma: what are the effects on healthcare utilization among children? *Prev Med*. 2013;57(2):125-8. DOI: [10.1016/j.ypmed.2013.04.009](https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2013.04.009).
23. Sun YB, Liu M, Fan XS, Zhou LP, Li MW, Hu FY, et al. Effects of cigarette smoke on the aggravation of ovalbumin-induced asthma and the expressions of TRPA1 and tight junctions in mice. *Mol Immunol*. 2021;135:62-72. DOI: [10.1016/j.molimm.2021.04.006](https://doi.org/10.1016/j.molimm.2021.04.006).
24. Wu CC, Hsu TY, Chang JC, Ou CY, Kuo HC, Liu CA, et al. Paternal tobacco smoke correlated to offspring asthma and prenatal epigenetic programming. *Front Genet*. 2019;10:471. DOI: [10.3389/fgene.2019.00471](https://doi.org/10.3389/fgene.2019.00471).
25. Lu K, Lai KP, Stoeger T, Ji S, Lin Z, Lin X, et al. Detrimental effects of microplastic exposure on normal and asthmatic pulmonary physiology. *J Hazard Mater*. 2021;416:126069. DOI: [10.1016/j.jhazmat.2021.126069](https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2021.126069).
26. Sly PD, Kusel M, Holt PG. Do early-life viral infections cause asthma? *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(6):1202-5. DOI: [10.1016/j.jaci.2010.01.024](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.01.024).
27. Mackenzie KJ, Anderton SM, Schwarze J. Viral respiratory tract infections and asthma in early life: cause and effect? *Clin Exp Allergy*. 2014;44(1):9-19. DOI: [10.1111/cea.12246](https://doi.org/10.1111/cea.12246).
28. Boursier J, Mueller O, Barret M, Machado M, Fizanne L, Araujo-Perez F, et al. The severity of nonalcoholic fatty liver disease is associated with gut dysbiosis and shift in the metabolic function of the gut microbiota. *Hepatology*. 2016;63(3):764-75. DOI: [10.1002/hep.28356](https://doi.org/10.1002/hep.28356).
29. Koh A, De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, Bäckhed F. From dietary fiber to host physiology: short-chain fatty acids as key bacterial metabolites. *Cell*. 2016;165(6):1332-45. DOI: [10.1016/j.cell.2016.05.041](https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.05.041).
30. Peng L, Li ZR, Green RS, Holzman IR, Lin J. Butyrate enhances the intestinal barrier by facilitating tight junction assembly via activation of AMP-activated protein kinase in Caco-2 cell monolayers. *J Nutr*. 2009;139(9):1619-25. DOI: [10.3945/jn.109.104638](https://doi.org/10.3945/jn.109.104638).
31. Ulluwishewa D, Anderson RC, McNabb WC, Moughan PJ, Wells JM, Roy NC. Regulation of tight junction permeability by intestinal bacteria and dietary components. *J Nutr*. 2011;141(5):769-76. DOI: [10.3945/jn.110.135657](https://doi.org/10.3945/jn.110.135657).
32. Lee SH. Intestinal permeability regulation by tight junction: implication on inflammatory bowel diseases. *Intest Res*. 2015;13(1):11-8. DOI: [10.5217/ir.2015.13.1.11](https://doi.org/10.5217/ir.2015.13.1.11).
33. Niewiem M, Grzybowska-Chleboczyk U. Intestinal barrier permeability in allergic diseases. *Nutrients*. 2022;14(9):1893. DOI: [10.3390/nu14091893](https://doi.org/10.3390/nu14091893).
34. Heinemann U, Schuetz A. Structural features of tight-junction proteins. *Int J Mol Sci*. 2019;20(23):6020. DOI: [10.3390/ijms20236020](https://doi.org/10.3390/ijms20236020).
35. Buckley A, Turner JR. Cell biology of tight junction barrier regulation and mucosal disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2018;10(1):a029314. DOI: [10.1101/cshperspect.a029314](https://doi.org/10.1101/cshperspect.a029314).
36. Tilg H, Moschen AR. Evolution of inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: the multiple parallel hits hypothesis. *Hepatology*. 2010;52(5):1836-46. DOI: [10.1002/hep.24001](https://doi.org/10.1002/hep.24001).
37. Pivtorak KV. Osoblyvosti farmakoterapii NAZHP u khvorykh z nadlysokovoiu masoiu tila ta ozhyrinniam. *Zaporizkyi Medychnyi Zhurnal*. 2017;19(4):520-4. [in Ukrainian].
38. Carlier FM, de Fays C, Pilette C. Epithelial barrier dysfunction in chronic respiratory diseases. *Front Physiol*. 2021;12:691227. DOI: [10.3389/fphys.2021.691227](https://doi.org/10.3389/fphys.2021.691227).
39. Rinella ME. Nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review. *JAMA*. 2015;313(22):2263-73. DOI: [10.1001/jama.2015.5370](https://doi.org/10.1001/jama.2015.5370). Erratum in: *JAMA*. 2015;314(14):1521. DOI: [10.1001/jama.2015.12071](https://doi.org/10.1001/jama.2015.12071).
40. Yang Z, Mao W, Wang J, Yin L. The gut-lung axis in asthma: microbiota-driven mechanisms and therapeutic perspectives. *Front Microbiol*. 2025;16:1680521. DOI: [10.3389/fmicb.2025.1680521](https://doi.org/10.3389/fmicb.2025.1680521).
41. Parrón-Ballesteros J, Gordo RG, López-Rodríguez JC, Olmo N, Villalba M, Batanero E, et al. Beyond allergic progression: from molecules to microbes as barrier modulators in the gut-lung axis functionality. *Front Allergy*. 2023;4:1093800. DOI: [10.3389/falgy.2023.1093800](https://doi.org/10.3389/falgy.2023.1093800).
42. Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, Torres-Gonzalez A, Gra-Oramas B, Gonzalez-Fabian L, et al. Weight loss through lifestyle modification significantly reduces features of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2015;149(2):367-78. DOI: [10.1053/j.gastro.2015.04.005](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.04.005).

## ПОРУШЕННЯ ЕПІТЕЛІАЛЬНОГО БАР'ЄРА ЯК СПІЛЬНИЙ ПАТОГЕНЕТИЧНИЙ МЕХАНІЗМ ХРОНІЧНИХ БРОНХОЛЕГЕНЕВИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ТА МЕТАБОЛІЧНО-АСОЦІЙОВАНОЇ СТЕАТОТИЧНОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ

Півторак К. В., Шевчук Т. В.

**Резюме.** У статті розглянуто порушення епітеліального бар'єра як універсальний механізм розвитку хронічних бронхолегеневих захворювань і метаболічно-асоційованої стеатотичної хвороби печінки (МАСХП). Епітелій дихальних шляхів і кишечника виконує ключову захисну та імунорегуляторну функції. Пошкодження щільних контактів (клаудини, оклюдин, зонулін) зумовлює підвищену проникність, транслокацію мікробних продуктів і формування системного запалення. Зростає значення концепції осі «кишка-легені-печінка» як інтегративної моделі патогенезу.

Мета – узагальнити сучасні наукові дані щодо ролі епітеліальної бар'єрної дисфункції у розвитку хронічного обструктивного захворювання легень, бронхіальної астми та МАСХП з урахуванням міжорганної взаємодії.

При ХОЗЛ і бронхіальній астмі встановлено зниження експресії білків щільних контактів, ушкодження в'язкого епітелію, гіперплазію келихоподібних клітин та активацію NF-κB-залежного запалення під впливом тютюнового диму й інших чинників експозиції. Бар'єрна дисфункція сприяє проникненню алергенів і патогенів та підтримує Th2-опосередковану імунну відповідь. При МАСХП доведено підвищену кишкову проникність, дисбіоз і ендотоксемію, що активують TLR4-сигналінг у печінці, стимулюючи запалення та фіброгенез. Спільними механізмами є окиснювальний стрес, цитокін-опосередковане запалення (IL-6, TNF-α), порушення мікробіоти та дефіцит коротколанцюгових жирних кислот. Взаємодія в межах осі «кишка-легені-печінка» зумовлює взаємне потенціювання патологічних процесів.

Епітеліальна бар'єрна дисфункція є спільною патогенетичною ланкою бронхолегеневих і метаболічних захворювань. Інтегрований підхід до діагностики та лікування, спрямований на відновлення бар'єрної цілісності та модифікацію мікробіоти, відкриває перспективи персоналізованої терапії.

**Ключові слова:** епітеліальна проникність, ХОЗЛ, МАСХП, бронхіальна астма, мікробіота.

## EPITHELIAL BARRIER DISORDERS AS A COMMON PATHOGENETIC MECHANISM OF CHRONIC BRONCHOPULMONARY DISEASES AND METABOLIC-ASSOCIATED STEATOTIC LIVER DISEASE

Pivtorak K. V., Shevchuk T. V.

**Abstract.** The article examines epithelial barrier disruption as a universal mechanism underlying the development of chronic bronchopulmonary diseases and metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). The airway and intestinal epithelium perform key protective and immunoregulatory functions. Damage to tight junction proteins (claudins, occludin, zonulin) leads to increased permeability, translocation of microbial products, and the development of systemic inflammation. The concept of the “gut-lung-liver axis” is gaining importance as an integrative model of pathogenesis.

Aim is to summarize current scientific evidence regarding the role of epithelial barrier dysfunction in the development of chronic obstructive pulmonary disease, bronchial asthma, and MASLD, taking into account interorgan interactions.

In chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and bronchial asthma, decreased expression of tight junction proteins, damage to ciliated epithelium, goblet cell hyperplasia, and activation of NF- $\kappa$ B-dependent inflammation under the influence of tobacco smoke and other exposome factors have been established. Barrier dysfunction facilitates the penetration of allergens and pathogens and sustains a Th2-mediated immune response. In MASLD, increased intestinal permeability, dysbiosis, and endotoxemia have been demonstrated, activating hepatic TLR4 signaling and promoting inflammation and fibrogenesis. Common mechanisms include oxidative stress, cytokine-mediated inflammation (IL-6, TNF- $\alpha$ ), microbiota imbalance, and deficiency of short-chain fatty acids. Interactions within the “gut-lung-liver axis” contribute to mutual potentiation of pathological processes.

Epithelial barrier dysfunction represents a shared pathogenetic link between bronchopulmonary and metabolic diseases. An integrated diagnostic and therapeutic approach aimed at restoring barrier integrity and modulating the microbiota opens new prospects for personalized therapy.

**Key words:** epithelial permeability, COPD, MASLD, bronchial asthma, microbiota.

**ORCID and contributionship: / ORCID кожного автора та його внесок до статті:**

Pivtorak K. V.: <https://orcid.org/0000-0001-9187-7964><sup>AEF</sup>

Shevchuk T. V.: <https://orcid.org/0000-0002-4802-8753><sup>BD</sup>

**Conflict of interest / Конфлікт інтересів:**

The authors declare no conflict of interest. / Автори декларують відсутність конфлікту інтересів.

**Corresponding author / Адреса для кореспонденції**

Pivtorak Kateryna Volodymyrivna / Півторак Катерина Володимирівна  
National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya / Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова МОЗ України  
Ukraine, 21018, Vinnytsia, 56 Pirogova str. / Україна, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова 56  
Tel.: +380962703224 / Тел.: +380962703224  
E-mail: [ek3727@gmail.com](mailto:ek3727@gmail.com)

**A** – Work concept and design, **B** – Data collection and analysis, **C** – Responsibility for statistical analysis, **D** – Writing the article, **E** – Critical review, **F** – Final approval of the article / **A** – концепція роботи та дизайн, **B** – збір та аналіз даних, **C** – відповідальність за статичний аналіз, **D** – написання статті, **E** – критичний огляд, **F** – остаточне затвердження статті.

This article is distributed under the terms of the **Creative Commons Attribution (CC-BY) License**, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited © All authors, 2026 / Ця стаття розповсюджується на умовах ліцензії **Creative Commons Attribution (CC-BY)**, яка дозволяє необмежене використання, поширення та відтворення в будь-якому форматі за умови належного цитування оригінальної роботи © Всі автори, 2026

Received 29.10.2025 / Стаття надійшла 29.10.2025 року  
Accepted 04.03.2026 / Стаття прийнята до друку 04.03.2026 року  
Published 27.03.2026 / Опубліковано 27.03.2026 року

DOI 10.29254/2077-4214-2026-1-180-103-115

UDC 615.825:612.015.12

<sup>1</sup>Sobko I. I., <sup>2</sup>Babak S. V.

### THE ROLE OF DOPAMINE IN BODY BALANCING IN SPACE

<sup>1</sup>National University of Ukraine on Physical Education and Sport (Kyiv, Ukraine)

<sup>2</sup>National Defence University of Ukraine (Kyiv, Ukraine)

[s.babak.s.1234@gmail.com](mailto:s.babak.s.1234@gmail.com)

*A systematic analysis of modern scientific data on the role of dopamine as a key neuromodulator in maintaining human postural stability, as well as the mechanisms by which the dopaminergic system influences motor coordination in normal and pathological conditions, particularly under chronic stress, has been conducted. It has been established that dopamine plays a critical role in the functioning of the basal ganglia "motor loop", where it provides movement initiation and automatic postural reflexes through direct (D1-receptors) and indirect (D2-receptors) pathways. It has been found that dopamine deficiency (in Parkinson's disease, Segawa syndrome, etc.) leads to the loss*