

Г.М. Могильная и В.Л. Могильная

ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫЙ ЗАЩИТНЫЙ БАРЬЕР

Кафедра гистологии (зав. — проф. Г.М. Могильная) Кубанского государственного медицинского университета; Российский центр функциональной хирургической гастроэнтерологии (зав. — проф. В.И. Оноприев), г. Краснодар

Современные представления о защитной функции гастроинтестинального барьера связаны со способностью его покровных и железистых эпителиоцитов к синтезу муцинов. Наиболее значимые типы гелеформирующих муцинов: MUC 5 AC, MUC 5 B, MUC 6 и MUC 2. Тип муцина специфичен и определяется характером клеточного фенотипа. Изменение типа муцина может явиться ведущим фактором в развитии патологии. Защитная функция муцинов реализуется при участии трефиловых пептидов. Обсуждается вопрос о механизме формирования макромолекулярного комплекса муцин — трефиловый пептид в норме и патологии.

Ключевые слова: гастроинтестинальный барьер, гелеформирующие муцины, трефиловые пептиды.

Протективная функция гастроинтестинального барьера всегда привлекала к себе пристальное внимание исследователей, о чем свидетельствует значительное число посвященных этому вопросу обзоров [1, 4, 5, 8, 13, 15, 20, 24, 53]. Один из них принадлежит W. Davenport [20], автор озаглавил его «Почему желудок не переваривает себя сам?», обозначив проблему, затронутую в этом обзоре. Позже появились обзоры A. Allen [11], A. Allen и A. Garner [13], A. Allen и J. Pearson [14], J.V. Modlin [39] и др. Авторы выдвинули ряд важных положений о механизме формирования защитной функции слизистой оболочкой желудка (СОЖ) и двенадцатиперстной кишки (ДПК) от таких факторов агрессии, как пищеварительные ферменты, соляная кислота и желчь. Все сходится в одном: нормальное функционирование — это результат баланса сил агрессии и факторов защиты, среди последних одним из важнейших следует считать покровный эпителий, секретирующий слизистые гликопротеины, или муцины [2, 7, 53]. Они представляют собой группу высокомолекулярных веществ, являющихся также важными элементами экстрацеллюлярного матрикса, участвующего в процессах клеточной адгезии, миграции, дифференцировки и малигнизации.

Современные представления о гастроинтестинальном барьере связаны со способностью покровных и железистых эпителиоцитов к синтезу муцинов [3, 8, 14, 21, 27, 30, 53]. При этом эпителиальные муцины — это большая группа секретруемых, а также встроенных в плазмолемму гликопротеинов, продуцируемых эпителиоцитами. В эпителиальной ткани человека выделены 13 типов

муцинов, которые формируют 2 класса соединений: 1) трансмембранные муцины и 2) секреторные муцины.

Одним из трансмембранных муцинов клеток пищеварительного тракта является MUC 1, он распределяется на клеточной поверхности и выступает в качестве сигнальных молекул. Имеющиеся в этих же клетках MUC 3 и MUC 4 рассматриваются как исходная форма для секреторных муцинов.

К гелеформирующим муцинам пищеварительного тракта относятся: MUC 2, MUC 5AC, MUC 5B и MUC 6 [59, 60, 63, 64]. Они активно экспрессируются эпителиоцитами и характеризуются как варибельный ряд пептидов, богатых серином, треонином и пролином, связанных с большим числом олигосахаридных цепей.

Секреторные муцины в пищеварительном тракте выполняют ряд важнейших функций. Во-первых, они обеспечивают «смазывание» поверхности, а во-вторых, находясь на внутренней поверхности пищеварительного тракта, формируют вязко-эластический слой, являющийся протективным барьером, препятствующим повреждению слизистой оболочки [6, 19, 21, 56, 62]. Муцины обладают высокой молекулярной массой, состоят из центрально локализованной белковой молекулы, соединенной с олигосахаридами. Белковый центр содержит различные типы аминокислот и имеет «высокогликозилированную» зону, а также участки с небольшим количеством углеводных остатков [4]. Эта зона включает богатые цистеином домены, аналогичные D-доменам в факторе Виллебранда. Белковый центр всех известных муцинов типизируется по числу повторяемых по-

следовательностей, или варибельному числу tandemных повторений (Variable Number Tandem Repeats — VNTR). В нем выявляются повторяющиеся аминокислотные остатки, среди которых в наиболее высоких концентрациях выявлены серин и треонин, соединенные с помощью О-гликозидных связей с олигосахаридами [43, 54]. Этот участок белкового кода относится к высокогликозилированной зоне. Гликозилированные участки составляют от 60 до 80% общей массы молекулы, при этом степень гликозилирования определяет многие свойства муцинов. Принципиальное значение имеет и тип присоединения ацетилгалактозамина к серину или треонину с помощью О- или N- гликозидной связи. Сегмент белкового центра состоит из такого количества углеводородных цепей, что напоминает ершик для мытья бутылок. Углеводные компоненты в нем имеют вид прямых или разветвленных структур, они могут быть кислыми (содержащими сиаловую кислоту или сульфатные группы) или нейтральными. Здесь возможно огромное число вариаций. При этом олигосахариды имеют отношение к формированию трех различных зон. Одна из них — это участок, где углеводы присоединены прямо к пептиду, затем идет зона центра и, наконец, периферическая зона, которая обычно содержит сиаловую кислоту, вещества группы крови или сульфатированные вещества.

Характер и степень гликозилирования муцинов пищеварительного тракта варьируют [40]. Образование олигосахаридных цепей регулируется серией гликозилтрансфераз, каждая из которых специфична для одной из них. В условиях развития воспалительного процесса муцины претерпевают ряд важных преобразований, которые связаны прежде всего с гликозилированием и сульфатированием, при этом если степень сульфатирования макромолекулы снижается, то эффект сиалирования — увеличивается. Сульфатирование и сиалирование играют важную роль в обеспечении степени резистентности муцина, прежде всего к бактериальному разрушению [49]. Интерес к муцинам и их роли в обеспечении резистентности гастроинтестинального барьера привел к изучению генов, кодирующих эти муцины; их оказалось 9 [47]. Большинство генов для гелеформирующих муцинов располагаются на хромосоме 11 p 15.5. Это гены таких муцинов, как MUC 2, MUC 5AC, MUC 5B и MUC 6. При картировании нормальной слизистой оболочки желудка оказалось, что она экспрессирует MUC 5AC и MUC 6 [29, 46]. При этом MUC 5AC в большом количестве экспрессируется эпителиоцитами желудочных ямок в теле его желудка и его пилорической части [29], тогда

как MUC 6 — мукопептическими клетками шеек желез тела желудка и клетками пилорических желез [16, 46].

Изучение распределения MUC 6 в структурах СОЖ показало, что при использовании соответствующих антител положительную реакцию дают мукопептические клетки, где муцин выявляется в виде гранул [28], а также эпителиоциты желез пилорической части желудка и мукоциты шеек фундальных желез. Реакцию обнаруживает обычно перинуклеарная зона цитоплазмы. Обработка нейраминидазой не влияет на распределение продукта реакции в описанных микроструктурах. При этом авторы отмечают, что положительную реакцию с антителами к MUC 6 дают также дуоденальные железы и цитоплазма единичных клеток ацинусов поджелудочной железы.

Изучение распределения муцинов в структурах нормальной СОЖ и в слизистой оболочке ДПК показало, что определенному типу муцина соответствует свой клеточный фенотип. Так, MUC 5AC [29] выявляется в эпителии ямок, MUC 6 — в мукопептических клетках, а MUC 2 — в бокаловидных клетках кишечника [17]. Тот факт, что MUC 5AC избирательно синтезируется как эпителиоцитами ямок, так и клетками шеек желез нормальной СОЖ, позволил сделать заключение о том, что клетки шеек желез могут быть отнесены к продуцирующим слизь [26].

Для типирования муцинов используются и гистохимические тесты с привлечением сложных классификационных схем с ферментативными и аналитическими обработками, это привело к выделению следующих трех типов муцинов: первый тип — это сформированный макромолекулярный комплекс, сочетающий в себе нейтральные, сиало- и сульфомуцины — завершенная форма, второй и третий типы — «незавершенный» комплекс в виду отсутствия в 1-м случае сульфомуцинов, а во 2-м — сиаломуцинов [25]. Для нормальной СОЖ завершенная форма (первый тип) интерпретируется как MUC 2, а незавершенные формы (второй и третий тип) соответствуют MUC 1 и MUC 5AC.

Изучение распределения муцинов и их свойств привело к заключению, что резистентность СОЖ и тонкой кишки связана с наличием в местах локализации муцинов трефоиловых пептидов (TFF). Последние представляют собой семейство пептидов, синтезируемых и секретируемых мукоцитами, выстилающими пищеварительный тракт. Они имеют отношение к обеспечению резистентности слизистого защитного барьера, а также принимают участие в процессе регенерации [65]. Вместе с тем, молекулярные механизмы, лежащие

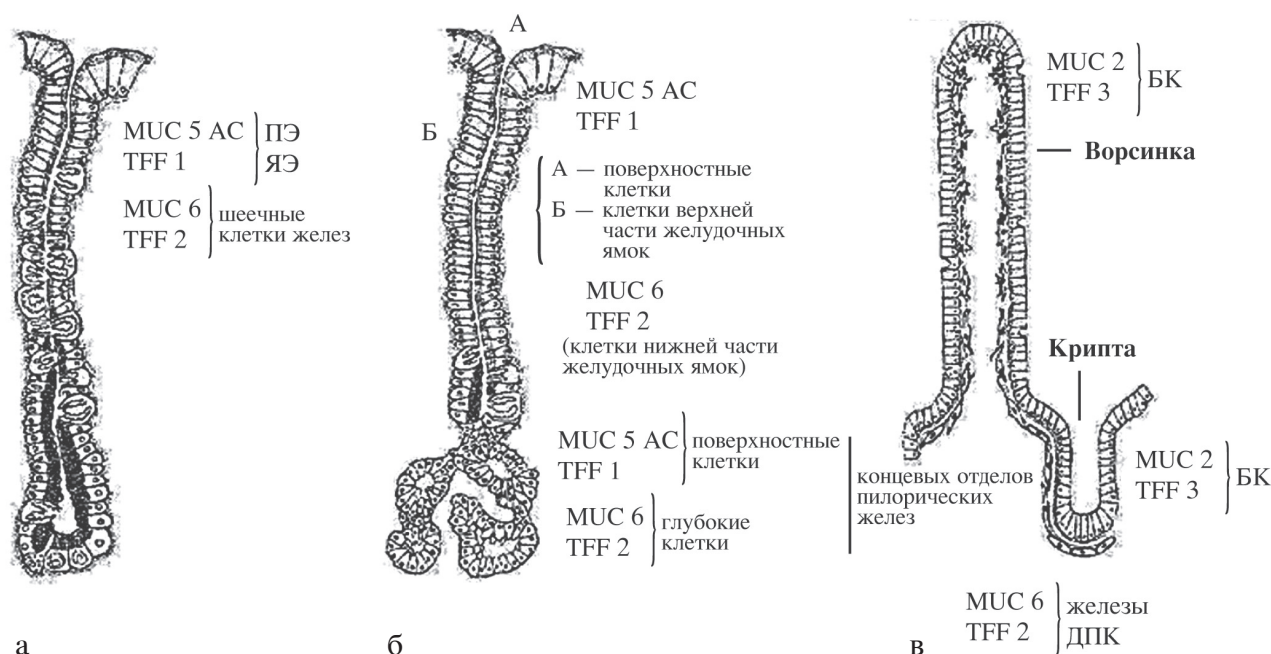
в основе реализации упомянутых свойств TFF, еще не достаточно хорошо изучены [18, 32, 35]. Считают, что TFF 1 (ранее известный как спазмолитический полипептид) продуцируется, главным образом, в желудке поверхностными эпителиоцитами его тела и пилорической части. TFF 2 выявлен в шейчных мукоцитах фундальных желез, а также в железах пилорической части желудка. Распределение конкретных типов муцинов и TFF представлено на рисунке.

При этом TFF 2 был типирован в клетках как ацинусов, так и верхнего отдела протоков дуоденальных желез [28, 38]. TFF 3 характерен для клеток кишечника, было показано также, что он входит и в состав секрета клеток слюнных желез [44]. Выявленный факт наличия в шейчных мукоцитах в теле желудка TFF 1 и TFF 2 позволил еще раз подтвердить мнение о том, что эти клетки схожи с клетками UACL (Ulcer-Associated Cell Lineage), которые интерпретируются как клетки-регуляторы репаративной регенерации, поскольку они появляются в слизистой оболочке при хроническом воспалении и эрозивно-язвенных повреждениях, чем и объясняется их номенклатурное обозначение (клеточная линия, ассоциированная с язвой) [48, 66].

Сочетание TFF с муцинами наводит на мысль об участии их в процессе стабилизации слизистого защитного слоя, формируемого пищеварительным трактом. Сейчас известно [37, 41], что все три TFF являются мотогенными и обеспечивают

процессы миграции клеток без ускорения клеточного деления, что позволяет говорить о влиянии их на процессы реституции [22, 42, 58]. Механизм протекции СОЖ за счет TFF изучен недостаточно. Согласно одной из теорий, TFF включаются в процесс олигомеризации молекулы муцинового гликопротеина, о чем свидетельствуют корреляция этого процесса и увеличение вязкости муцина [34, 51, 57]. In vitro все три TFF стимулируют клеточную миграцию, кроме того, установлено, что TFF 2 при взаимодействии с желудочным муцином уменьшает проникновение протонов через слой слизи in vitro и in vivo [55].

В последнее время появились ряд работ, проливающих свет на формирование макромолекулярного комплекса муцин — TFF [22, 35]. Так, считают [44], что TFF включаются в полимеризацию муцина. Это предположение основано на том, что между экспрессией TFF и продукцией муцинов можно провести параллели. Более того, установлено, что TFF обычно сочетаются только с определенным муцином [15, 34, 45]. Так, TFF 1 ассоциируется с MUC 5AC, TFF 2 — с MUC 6, а TFF 3 — с MUC 2. Не исключено, что результатом такой ассоциации является установление прямой связи между TFF и муцинами [36, 57], при этом первые взаимодействуют с боковыми участками олигосахаридных цепей или с боковым белком в менее «защищенных» его участках, хотя прямых доказательств такой связи еще нет. Недавно показано, что добавление TFF к очищен-



Сочетанная локализация муцинов (MUC) и треофиловых пептидов (TFF) в желудке и двенадцатиперстной кишке (ДПК).

а — тело желудка; б — пилорическая часть желудка; в — двенадцатиперстная кишка. ПЭ — поверхностный эпителий; ЯЭ — ямочный эпителий; БК — бокаловидные клетки.

ному муцину приводит к быстрому увеличению его плотности и вязкости [56]. Н. Kindon и соавт. [34] и L. Thim и соавт. [56] пришли к заключению, что TFF принимают непосредственное участие в стабилизации мукозного геля, расположенного на поверхности эпителиоцитов пищеварительного тракта, и в определенных условиях даже усиливают этот эффект.

Итак, нормальная слизистая оболочка пищеварительного тракта характеризуется сочетанной продукцией муцинов и TFF, варианты их сочетания вошли в современную литературу как «фактор солокализации». В микроструктурах гастроинтестинального барьера эти сочетания выглядят следующим образом: TFF 1 сочетается с MUC 5AC, и эта сочетанная локализация характерна для поверхностных эпителиоцитов, эпителиоцитов ямок тела желудка и клеток поверхностной части пилорических желез. TFF 2 сочетается с MUC 6, эта сочетанная локализация выявлена в шейечных клетках желез тела и глубоких железах пилорической части желудка, а также в клетках ацинусов дуоденальных желез. В бокаловидных клетках тонкой и толстой кишки TFF 3 солокализуется с MUC 2. По данным R. Longman и соавт. [36], перечисленные сочетания муцинов и TFF иногда могут нарушаться, но это, скорее, является исключением: в качестве такого примера описывают UACL-клетки, в которых имеется TFF 3, однако характерный для этого пептида муцин MUC 2 не выявляется. Аналогичный факт описан и для MUC 5B, причем последний экспрессируется в UACL-клетках и в теле желудка, но не ассоциируется с каким-нибудь TFF. MUC 5B сам по себе экспрессируется и клетками желчного пузыря, однако его появление имеет место и в случае развития хронического воспаления. Эти аномалии пока не могут быть объяснены, но авторы считают, что описанные факты в будущем могут привести к открытию TFF, ассоциированных именно с MUC 5B [36]. Не исключено, что выявленные различия зон локализации муцинов и TFF могут указывать на неоднородность процессов формирования их макромолекулярного комплекса или на различия клеточного фенотипа и степени зрелости клеток. Причиной выявленной гетерогенности муцина и TFF может быть и характер гликозилирования муцина. Во всяком случае, сказанное позволяет предположить возможность наличия различных функциональных типов эпителиоцитов, например, среди бокаловидных экзокриноцитов, а также различие фенотипа для любой эпителиальной клетки гастроинтестинальной выстилки [43]. С другой стороны, сочетанная локализация муцина и TFF может быть

условием их нормального функционирования со стабилизацией формируемого ими муцинового геля [34]. TFF могут контролировать процесс биосинтеза муцина, степень его гликозилирования, расположение пузырьков, секрецию муцина, а также защищать его от разрушения внутри полости пищеварительного тракта. Вместе с тем, вопрос о молекулярных взаимоотношениях TFF и гликопротеинового муцина остается открытым — это может быть взаимодействие пептид/углевод или пептид/пептид.

Не умаляя значения современных данных литературы о распределении муцинов и их типировании, а также результатов идентификации TFF, отметим, что вопрос о сочетанной локализации этих веществ оказался еще более клинически значимым, поскольку известно, что варианты сочетанной локализации этих веществ имеют отношение к формированию различных видов патологии. Так, показано [67], что сочетание муцинов и спазмолитического полипептида (TFF 2) характерно для метаплазии: псевдопилорической метаплазии желудка, метаплазии пищевода Барретта и раннего диффузного рака желудка. Сочетание MUC 5AC и TFF 1 было обнаружено при колоректальных аденомах. Сочетания муцин/TFF координируют характер и темп синтеза секреторных веществ при метаплазиях и на ранних стадиях неоплазий, это позволяет высказаться в пользу того, что изменение регуляции соотношения между участками хромосом 11 p 15.5 и 21 q22.3, кодирующими синтез этих веществ, может привести к предотвращению патологического синтеза.

Поскольку роль муцинов и TFF в формировании гастроинтестинального барьера очевидна [23, 52, 55], представляется целесообразным изучение статуса этого барьера в условиях язвообразования. Первые сообщения о выявлении TFF при язвенной болезни принадлежат А. Handy и соавт. [28], которые сообщили, что на участках метаплазии, а также в эпителиоцитах дуоденальных желез при хронической язве ДПК выявляется TFF 1. Роль TFF в клетках упомянутых зон была неясна, пожалуй, за исключением того, что они принимают участие в процессе репаративной регенерации. Несколько позднее эти же авторы [28] описали в эпителиоцитах желудочных ямок и в клетках поверхностного эпителия присутствие TFF 1 и TFF 2. При этом оказалось, что наиболее высоким содержанием TFF 2 при язвенной болезни характеризуются пилорические железы. S. Khulusi и соавт. [33], изучая распределение и экспрессию TFF в участках метаплазии, локализованной по краям язвы ДПК, установили, что спазмолитический полипептид экспрессируется, прежде

всего метапластическими клетками. М. Alison и соавт. [10] продолжили изучение распределения и экспрессии TFF, но уже в условиях экспериментального ульцерогенеза, при этом ими были типированы как крысиный спазмолитический полипептид (r SP), так и крысиный кишечный трефоиловый фактор (r ITF). Было показано, что в условиях язвообразования первоначально происходит активация экспрессии r SP, а затем и r ITF. Авторы выявили, что содержание r SP в некоторых типах желудочных клеток при экспериментальной язве увеличивалось, в частности, в шеечных мукоцитах, регенерирующем эпителии и, что оказалось неожиданным, в мышечных клетках. При этом, спустя 30 мин после криоапликации, иммунореактивность клеток мышечной пластинки слизистой оболочки к r SP интерпретировалась как эффект ингибирования сократительной способности гладких миоцитов [31]. Авторы не исключают, что такая роль TFF для мышечной ткани может иметь большое значение в условиях заживления ран.

В результате работ последних лет установлено, что в процессе хронизации язвы ДПК появляются особые клетки, ассоциированные с язвой — UACL, они содержат муцины и обладают способностью к синтезу TFF. Эти клетки впервые были описаны N. Wright и соавт. [66] в пищеводе Барретта, при атрофическом гастрите, язве ДПК, а также при болезни Крона. Помимо муцинов и TFF, эти клетки способны синтезировать эпидермальный фактор роста и лизоцим, им приписывают важную роль в процессе регенерации [67].

Согласно данным литературы, UACL-клетки экспрессируют различные муцины, среди которых были типированы MUC 5AC, MUC 5B и MUC 6. J. Roberts и R. Stoddart [50] изучали эти клетки с помощью лектинов и пришли к заключению, что лектин типа А соответствует MUC 6, а лектин типа В — MUC 5AC. Оказалось, что UACL-клетки могут встречаться в различных участках слизистой оболочки и формировать железы, в которых выделяют ацинарный отдел и отходящий от него проток. При язве ДПК UACL-клетки, расположенные у основания крипт, формируют в собственной пластинке слизистой оболочки новые железы, которые, в конечном счете, открываются протоком, несущим секрет на поверхность. Эпителиоциты выводных протоков могут мигрировать на ворсинки, восстанавливая эпителиальную выстилку [66]. Ранее эти клетки интерпретировали как клетки «пилорических» и/или «бруннеровых» желез, рассматривая их в качестве элемента метаплазии с типичными морфологическими и гистохимическими свойствами [26, 28].

Сейчас же известно, что UACL-клетки повторяют программу дифференцировки дуоденальных желез и приобретают структуры, свойственные пролиферирующим железам желудка [9].

Считают, что UACL-клетки развиваются *de novo* и не являются элементом метаплазии. Секрет UACL-клеток по своей природе относится к нейтральным муцинам, и поэтому эти клетки не могут считаться бокаловидными, секрет которых обычно содержит кислые муцины [66].

М. Buisine и соавт. [17] показали, что UACL-клетки экспрессируют иРНК MUC 1, а также MUC 3 и MUC 4, известных как крупные «якорные» муцины. UACL-клетки экспрессируют различные муцины в зависимости от места расположения. Так, MUC 5AC синтезируется поверхностными эпителиоцитами и верхней части протоков, а MUC 6 — эпителиоцитами ацинусов и глубокой части протоков. Изучение распределения иРНК MUC 5AC показало, что она отсутствует в поверхностных UACL-клетках тогда, как сам муцин выявляется в них с помощью иммуноцитохимического метода [52, 59]. Этот факт получил следующее объяснение: UACL-клетки, мигрирующие из зоны пролиферации к поверхности, еще сохраняют иРНК MUC 5AC, но по мере миграции клеток к поверхности экспрессия иРНК прекращается, и поверхностные клетки не синтезируют этот муцин сами, а лишь обнаруживают его присутствие.

Типирование TFF в UACL-клетках, проведенное R. Poulson [45], R. Chinery и R. Playbord [18], показало, что TFF 1 синтезируется поверхностными клетками — эпителиоцитами верхней части протоков, TFF 2 — ацинусами и клетками глубокой части протоков [9], а TFF 3 — бокаловидными клетками.

Многие авторы считают, что UACL-клетки относятся к группе уникальных клеток, поскольку они экспрессируют 3 секреторных муцина, а также 3 известных TFF [9, 50, 65]. Схемы сочетанной локализации TFF и муцинов, свойственных нормальной слизистой оболочке пищеварительного тракта, прослеживаются и в UACL-клетках, для которых также выявлены такие сочетания, как TFF 1 и MUC 5AC; TFF 2 и MUC 6, и, наконец, TFF 3 и MUC 2. Более того, хорошо известно, что и в бокаловидных клетках тонкой и толстой кишки имеет место сочетание TFF 3 и MUC 2 [12, 45, 65].

Вместе с тем, участки локализации MUC 5B в UACL-клетках и секреторных клетках желудка и TFF, местами частично перекрываются. Сходные сочетания имеют место при развитии гастроинтестинальной патологии. Различие зон локализации

TFF и муцинов особенно отчетливо прослеживается при изучении UACL-клеток. Так, для клеток формируемых ацинусов характерна сочетанная локализация MUC 6 и TFF (в виде TFF 2), тогда как MUC 5AC и TFF 1 чаще локализуются в протоках и в поверхностных клетках, что касается TFF 3 и MUC 2, то иРНК MUC 2 здесь имеется, и она выявляется иммуноцитохимическими тестами, однако MUC 2 здесь отсутствует.

Таким образом, секреторные продукты покровных и железистых эпителиоцитов, или муцины, принимают активное участие в формировании гастроинтестинального защитного барьера. Современные исследования вносят много нового в схему макромолекулярных взаимоотношений компонентов этого барьера. Доказано участие муцинов в клеточной адгезии, миграции, дифференцировке и малигнизации. Среди выделенных и идентифицированных — 13 типов муцинов, для 9 — описаны гены, кодирующие бóровый белок. Оказалось, что большинство генов для гелъформирующих муцинов находятся в виде кластера на хромосоме 11 p 15.5. Выявленные муцины картированы по микроструктурам СОЖ и ДПК, причем не только в норме, но и в условиях патологии. Так, если в нормальной СОЖ покровные эпителиоциты и эпителиоциты желез синтезируют MUC 5AC и MUC 6, и в небольшом количестве MUC 2, то при наличии рака желудка MUC 5AC и MUC 6 исчезают из состава секрета, тогда как продукция MUC 2 увеличивается, кроме того, дополнительно выявляется MUC 5B. Смена типа синтезируемого муцина служит доказательством участия этих веществ в процессе пролиферации и дифференцировки эпителиоцитов СОЖ. Эти данные, несомненно, имеют важное клиническое значение. Наряду с муцинами, в составе секрета эпителиоцитов СОЖ и ДПК выявлены и описаны TFF. При этом в формируемом макромолекулярном комплексе тип муцина и TFF взаимосвязаны. Не исключено, что TFF могут контролировать процесс биосинтеза муцинов, степень их гликозилирования, расположение пузырьков, темп секреции, а также защищать их от разрушения внутри полости пищеварительного тракта. Вопрос о новых сочетаниях муцинов и TFF имеет отношение к развитию патологии. Так, оказалось, что MUC 5AC и TFF 1 характерны для колоректальных аденом, MUC 2 и TFF 2 — для псевдопилорической метаплазии желудка и раннего диффузного рака. При этом не исключено, что изменение соотношения между участками хромосом 11 p 15.5 и 21q 22.3, кодирующими бóровый белок муцина и TFF, может привести к ингибированию патологического синтеза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аруин Л.И., Капулпер Л.Л. и Исаков В.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. М., Триада-Х, 1998.
2. Могильная В.Л. К вопросу о влиянии ваготомии на эпителиоциты зоны регенерации СОЖ. Юж.-Рос. мед. журн., 2004, № 3, с. 74–75.
3. Могильная В.Л. Сравнительная характеристика слизистой оболочки желудка после корригирующих операций. Изв. вузов Сев.-Кавк. региона, Естеств. науки, 2006, с. 126–127.
4. Могильная Г.М., Шубич М.Г., Дудецкий В.И. и Богатырь Л.Я. Гистохимическая характеристика секрета покровных эпителиоцитов желудка в сравнительном аспекте. Арх. анат., 1978, т. 75, вып. 9, с. 43–51.
5. Могильная Г.М. и Шубич М.Г. Проблема ulcerogenezа в свете эволюционно обусловленной нестойкости защитного барьера желудка. Успехи соврем. биол., 1984, т. 98, № 5, с. 235–245.
6. Успенский В.М. Функциональная морфология желудка. Л., Наука, 1986.
7. Циммерман Я.С., Михайловская Л.В., Фрейнд Г.Г. и Зиннатулин М.Р. Повышение защитных потенций слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки — перспективный путь лечения язвенной болезни. Пермск. мед. журн., 1994, № 1–4, с. 34–42.
8. Шубич М.Г. и Могильная Г.М. Гистохимия желудка позвоночных в таксономическом и эволюционном аспекте. Журн. общей биол., 1981, т. 52, № 2, с. 276–288.
9. Ahnen D., Poulsom R., Stamp G. et al. The ulceration-associated cell lineage (UACL) reiterates the Brunner's gland differentiation but acquires the proliferative organization of the gastric glands. J. Pathol., 1994, v. 173, p. 317–326.
10. Alison M., Chiney R., Poulsom R. et al. Experimental ulceration trefoil factor and transforming growth factor alpha mRNAs in rat stomach. J. Pathol., 1995, v. 175, p. 405–414.
11. Allen A. Gastrointestinal mucus. Jn: Hanbook of Physiology. Gastrointestinal Physiology. Salivary, Gastric, Pancreatic, and Hepatobiliary Secretion. Bethesda, MD: Am. Physiol. Soc. 1989. sect. 6, v. 3, chapt. 19, p. 359–382.
12. Allen A. and Flemstrom G. Gastrointestinal mucus bicarbonate barrier: protection against acid and pepsin. Am. J. Physiol. Cell Physiol., 2005, v. 288, p. 1–43.
13. Allen A. and Garner A. Gastric mucus and bicarbonate secretion and their possible role in mucosal protection. Gut, 1980, v. 21, p. 249–262.
14. Allen A. and Pearson J. Mucus glycoproteins of the normal gastrointestinal tract. Eur. J. Gastroenterol. Hepatol., 1993, v. 5, p. 193–199.
15. Atuma C. Gastrointestinal mucosal protective mechanisms. Acta Univer. Upsal., 2000.
16. Bartman A., Busine M.-P., Aubert J.-P. et al. The MUC 6 secretory mucin gene is expressed in a wide variety of epithelial tissues. J. Pathol., 1998, v. 186, p. 398–405.
17. Buisine M.-P., Desreumaux P., Leteurtre E. et al. Mucin gene expression in intestinal epithelial cells in Crohn's disease. Gut, 2001, v. 49, p. 544–551.
18. Chinery R. and Playford R. Combined intestinal trefoil factor and epidermal growth factor are prophylactic against indomethacin-induced gastric damage in the rat. Clin. Sci. (Colch), 1995, v. 88, p. 401–403.

19. Chu S., Tanaka S., Kaunitz J. et al. Dynamic regulation of gastric surface pH by luminal pH. *J. Clin. Invest.*, 1999, v. 103, p. 605–612.
20. Davenport W. Why the stomach does not digest itself? *Sci. Am.*, 1972, v. 1, p. 87–93.
21. Engel E., Guth P., Nishizaki I. et al. Barrier function of the gastric mucins gel. *Am. J. Physiol.*, 1995, v. 269, p. 994–999.
22. Farrell J., Taupin D., Koh T. et al. TFF2/SP-deficient mice show decreased gastric proliferation, increased acid secretion, and increased susceptibility to NSAID injury. *J. Clin. Invest.*, 2002, v. 109, p. 193–204.
23. Figura N. *Helicobacter pylori* factors involved in the development of gastroduodenal mucosal damage and ulceration. *J. Clin. Gastroenterol.*, 1997, v. 25, suppl.1, p. 149–163.
24. Filipe M.J. Mucins in the human gastrointestinal epithelium. A review. *Invest. Cell Pathol.*, 1979, 2, p. 195–216.
25. Filipe M. and Ramachandra S. The histochemistry of intestinal mucins; changes in disease. In: *Gastrointestinal and oesophageal pathology*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1995, p. 73–95.
26. Fiocca R., Villani L., Tenti P. et al. Characterisation of four main cell types in gastric cancer: foveolar, mucopituitary intestinal columnar and goblet cells. A histopathologic, histochemical and ultrastructural study of «early» and «advanced» tumours. *Pathol. Res. Pract.*, 1987, v. 182, p. 308–325.
27. Gum J. Human mucin glycoproteins: varied structures predict diverse properties and specific functions. *Biochem. Soc. Trans.*, 1995, v. 23, p. 795–799.
28. Hanby A., Poulsom R., Elia G. et al. The expression of the trefoil peptides pS2 and human spasmolytic polypeptide (hSP) in «gastric metaplasia» of the proximal duodenum implications for the nature of «gastric metaplasia». *J. Pathol.*, 1993, v. 169, p. 355–360.
29. Ho S., Anway R. and Khalil Z. Spatial organization of MUC 5 AC and MUC 6 mucins within the surface mucous layer of the stomach. DDW Meeting of the Amer. Gastroenterol. Assoc., San Diego, USA, 2000, abstr. 1396.
30. Johanson M., Synnerstad J. and Holm L. Acid transport through channels in the mucin layer of rat stomach. *Gastroenterology*, 2000, v. 119, p. 1297–1304.
31. Jorgensen K., Thim L. and Jacobsen H. Pancreatic spasmolytic polypeptide (PSP): 1. reparation and initial chemical characterization of a new polypeptide from porcine pancreas. *Regul. Pept.*, 1982, v. 250, p. 85–90.
32. Katoh M. Trefoil factors and human gastric cancer. *Int. J. Mol. Med.*, 2003, v. 12, p. 3–9.
33. Khulusi S., Hanby A., Marrero J. et al. Expression of trefoil peptides pS2 and human spasmolytic polypeptide in gastric metaplasia at the margin of duodenal ulcers. *Gut*, 1995, v. 37, p. 205–209.
34. Kindon H., Pothoulakis C., Thim L. et al. Trefoil peptide protection of intestinal epithelial barrier function: cooperative interaction with mucin glycoprotein. *Gastroenterology*, 1995, v. 109, p. 516–523.
35. Kouznetsova I., Peitz U., Vieth M. et al. A gradient of TFF3 (trefoil factor family 3) peptide synthesis within the normal human gastric mucosa. *Cell Tissue Res.*, 2004, v. 316, p. 155–165.
36. Longman R., Douthwaite J., Sylvester R. et al. Coordinated localisation of mucins and trefoil peptides in the ulcer associated cell lineage and the gastrointestinal mucosa. *Gut*, 2000, v. 47, p. 792–800.
37. Mashimo U., Wu D., Podolsky D. et al. Impaired defense of intestinal mucosa in mice lacking intestinal trefoil factor. *Science*, 1996, v. 274, p. 262–265.
38. May F., Sempl J., Newton J. et al. The human two domain trefoil protein, TFF2, is glycosylated in vivo in the stomach. *Gut*, 2000, v. 46, p. 454–459.
39. Modlin J.V. From prout to proton pump. Konstanz, Sohneizior-Verlag GmbH, 1995.
40. Nentra M. and Forstner J. Gastrointestinal mucus: synthesis, secretion, function. In: *Physiology of the gastrointestinal tract*. New York, Raven Press, 1987, p. 975–1009.
41. Otto W., Rao J., Cop U. et al. Effects of spasmolytic polypeptide on epithelial cell function. *Eur. J. Biochem.*, 1996, v. 35, p. 64–72.
42. Playford R., Marchbank T., Chinery R. et al. Human spasmolytic polypeptide is a cytoprotective agent that stimulates cell migration. *Gastroenterology*, 1995, v. 108, p. 106–116.
43. Podolsky D. Mechanisms of regulatory peptide action in the gastrointestinal tract: trefoil peptides. *J. Gastroenterol.* 2000, v. 35, suppl.12, p. 69–74.
44. Podolsky D., Lynch-Devaney K., Stow J. et al. Identification of human intestinal trefoil factor: goblet cell-specific expression of a peptide targeted for apical secretion. *J. Biol. Chem.*, 1993, v. 268, p. 6694–6702.
45. Poulsom R. Trefoil peptides. *Bailliers Clin., Gastroenterol.*, 1996, v. 10, p. 113–134.
46. Reis C., David L., Nielsen P. et al. Immunohistochemical study of MUC 5 AC expression in human gastric carcinomas using a novel monoclonal antibody. *Int. J. Cancer*, 1997, v. 74, p. 112–121.
47. Rhodes J. Mucins and inflammatory bowel disease. *J. Med.*, 1997, v. 90, p. 79–82.
48. Rio M., Chenard M., Wolf C. et al. Induction of pS2 and hSP genes as markers of mucosal ulceration of the digestive tract. *Gastroenterology*, 1991, v. 100, p. 375–379.
49. Robertson A. and Corfield A. Mucin degradation and its significance in inflammatory conditions of the gastrointestinal tract. In: *Medical importance of the normal microflora*. Dordrecht, Kluwer Acad. Publ., 1998, p. 222–261.
50. Roberts I. and Stoddart R. Ulcer-associated cell lineage («Pyloric metaplasia») in Crohn's disease: a lectin histochemical study. *J. Pathol.*, 1993, v. 171, p. 13–19.
51. Sands B. and Podolsky D. The trefoil peptide family. *Ann. Rev. Physiol.*, 1996, v. 110, p. 489–497.
52. Schmid R. and Ader G. NF-KB/Ree/LKB: Implications in gastrointestinal diseases. *Gastroenterology*, 2000, v. 118, p. 1208–1228.
53. Shubich M.G. and Mogilnaya G.M. Comparative histochemistry of carbohydrate containing biopolymers in the stomach of vertebrates. *Zool. Jb. Anat.*, 1987, Bd. 116, S. 387–398.
54. Strous G. and Dekker J. Mucin-type glycoproteins. *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.*, 1992, v. 27, p. 57–92.
55. Tanaka S., Podolsky D., Engel E. et al. Human spasmolytic polypeptide decreases proton permeation through gastric mucus in vivo and in vitro. *Am. J. Physiol.*, 1997, v. 35, p. 1473–1480.

56. Thim L., Madsen F. and Poulsen S. Effect of trefoil factors on the viscoelastic properties of mucus gels. *Eur. J. Clin. Invest.*, 2002, v. 32, p. 519–527.
57. Tomasetto C., Masson R., Linares J.-L. et al. pS2/ TFF1 interacts directly with the VWFC cysteine-rich domains of mucins. *Gastroenterology*, 2000, v. 118, p. 70–80.
58. Tran C., Cook G., Jeomans N. et al. Trefoil peptide TFF2 (spasmolytic polypeptide) potently accelerates healing and reduces inflammation in a rat model of colitis. *Gut*, 1999, v. 44, p. 636–642.
59. Van den Brink G., Tytgat K., Van der Hulst R. et al. H. pylori colocalises with MUC 5 AC in the human stomach. *Gut*, 2000, v. 46, p. 601–607.
60. Van Klinken B., Dekker J., Bullee H. and Finerhand A. Mucin gene structure and expression: protection vs adhesion. *Am. J. Physiol.*, 1995, v. 269, p. 613–627.
61. Walker M., Smolka A., Waller J. et al. Identification of parietal cells in gastric body mucosa with HMFG-2 monoclonal antibody. *J. Clin. Pathol.*, 1995, v. 48, p. 832–834.
62. Wallace J. and Granger D. The cellular and molecular basis of gastric mucosal defense. *FASEB J.*, 1996, v. 10, p. 731–740.
63. Weiss A., Babyatsky M., Otaga S. et al. Expressions of MUC2 and MUC3 in human normal, malignant and inflammatory intestinal tissues. *J. Histochem. Cytochem.*, 1996, v. 44, p. 1161–1166.
64. Williams S., McGuckin M., Gotley D. et al. Two novel mucin genes down-regulated in colorectal cancer identified by differential display. *Cancer Res.*, 1999, v. 59, p. 4083–4089.
65. Wong W., Poulsom R. and Wright N. Trefoil peptides. *Gut*, 1999, v. 44, p. 890–895.
66. Wright N., Pike C. and Elia G. Induction of a novel epidermal growth factor-secreting cell lineage by mucosal ulceration in human gastrointestinal stem cell. *Nature*, 1990, v. 343, p. 82–85.
67. Wright N., Poulsom R., Stamp G. et al. Epidermal growth factor (EgF/VRO) induces expression regulatory peptides in damaged human gastrointestinal tissues. *J. Pathol.*, 1990, v. 162, p. 279–284.

Поступила в редакцию 19.02.07
Получена после доработки 02.05.07

GASTROINTESTINAL PROTECTIVE BARRIER

G.M. Mogilnaya and V.L. Mogilnaya

Current views on the protective function of the gastrointestinal barrier are based on the capacity of its surface and glandular epitheliocytes to synthesize the mucins. The most significant types of gel-forming mucins are MUC 5AC, MUC 5B, MUC 6 and MUC 2. The type of the mucin is cell-specific and is determined by the character of cell phenotype. The change of the mucin type may be the major factor in the development of pathology. The protective mucin function is realized with the participation of trefoil peptides. The problem of the mechanism of mucin-trefoil peptide macromolecular complex formation in normal and pathological states is discussed.

Key words: *gastrointestinal barrier, gel-forming mucins, trefoil peptides.*

Department of Histology, Kuban State Medical University, Russian Center of Functional Surgical Gastroenterology, Krasnodar.