

«классического» белка теплового шока HSP70 в ЭП человека не усиливается, а напротив, угнетается при тепловом воздействии, одновременно с увеличением продукции трех других белков, которые идентифицированы как атипичные белки теплового шока [115].

Строение и функции ЭП резко нарушаются под влиянием даже кратковременного действия высоких температур (выше 60 °С) [106]. Гистологические изменения характеризуются клеточным отеком, а при тяжелых поражениях — формированием субэпителиальных пузырей, крыша которых образована базальным слоем ЭП, а дно — собственной пластинкой СОП. Функциональные расстройства проявляются увеличением проницаемости эпителиального пласта (вследствие парацеллюлярного пути), нарушением его барьерной функции и подавлением транспорта ионов. Указанные изменения весьма опасны, поскольку они могут усиливать повреждающее действие кислоты, также распространяющейся по межклеточным пространствам ЭП [64].

Тканевые и клеточные механизмы защиты ЭП от действия алкоголя. Пищевод, как и желудок, считается органом-мишенью, повреждающимся при злоупотреблении алкоголем: риск развития рака пищевода у таких людей по сравнению с непьющими увеличен в 2–6 раз (в зависимости от длительности, степени злоупотребления и вида алкогольного продукта) [76]. Алкоголь вызывает повреждение СОП, которые дозозависимы и в острых случаях обратимы, а также нарушения моторики пищевода, которые способствуют усилению рефлюкса и тем самым (в сочетании со стимулирующим влиянием на секрецию кислоты желудком) индуцируют вторичные повреждения ЭП.

Связь между злоупотреблением алкоголем и раком органов пищеварительного тракта особенно отчетливо выражена у представителей азиатских этносов, у части которых имеется генетически сниженная способность к детоксикации первого продукта окислительного метаболизма алкоголя ацетальдегида, обладающего высокой токсичностью, мутагенностью и канцерогенностью. Показано, в частности, что фермент альдегиддегидрогеназа-2 (АДГ-2), разрушающая ацетальдегид, у 50% японцев неактивен (в том числе в ЭП) вследствие генетического полиморфизма, что определяет исключительно высокий (вплоть до 30-кратного по сравнению с общей популяцией) риск развития рака пищевода у алкоголиков с дефектом АДГ-2 [116].

Резкое усиление риска развития плоскоклеточного рака пищевода при хроническом воздействии

алкоголя связано, в первую очередь, с повреждением и последующей усиленной регенерацией его эпителия при непосредственном контакте со спиртом и ацетальдегидом. Показано, что, независимо от характера алкогольного напитка, само содержание в нем спирта вызывает митогенную реакцию в ЭП [40]. Косвенный механизм повреждения ЭП обусловлен некоторыми неалкогольными компонентами спиртосодержащих напитков (например, янтарной и малеиновой кислотами), которые усиливают секрецию кислоты слизистой оболочкой желудка [90].

Повреждающее действие алкоголя на ЭП связано также с тем, что он блокирует НАД-зависимое образование из витамина А ретиноевой кислоты, необходимой для пролиферации и нормальной дифференцировки клеток [88]. При контакте ЭП с этанолом, как и при воздействии высоких температур, происходит угнетение экспрессии «классического» защитного белка теплового шока HSP70 при одновременном усилении выработки новых протективных белков [115].

Барьерные свойства ЭП отчасти препятствуют проникновению этанола вглубь его пласта, однако, по-видимому, они оказываются недостаточными и быстро нарушаются под влиянием продолжительного контакта с алкоголем, поскольку его мишенью являются межклеточные соединения эпителия. Особенно выраженные нарушения барьерных свойств обнаруживаются под влиянием высоких концентраций (40%) этанола, когда увеличивается как парацеллюлярная, так и трансцеллюлярная проницаемость ЭП [18, 78].

Поскольку алкоголь нарушает барьерные свойства ЭП, он предрасполагает к развитию его тяжелых поражений при последующем воздействии других потенциально повреждающих веществ, например, соляной кислоты и пепсина. Более того, смесь кислоты и этанола вызывает куда более выраженные повреждения ткани, чем каждое из этих веществ по отдельности. Таким образом, этанол, несомненно, является фактором, резко снижающим тканевую резистентность ЭП [17, 78, 89].

Клинически у людей, страдающих алкоголизмом, отмечено частое развитие различных форм эзофагитов. Гистологически: ЭП — неравномерной толщины, разрыхлен, истончен, местами слущивается вплоть до базальной мембраны. Отмечено расширение зоны базальных и парабазальных клеток до 6–8 слоев, ядра в них увеличены, гиперхромны. Часто регистрируются явления дисплазии ЭП с гиперплазией базальных и парабазальных слоев, увеличением размеров

ядер, полиморфизмом клеток и ядер, нарушением полярности клеток, появлением единичных атипичных клеток [10].

Тканевые и клеточные механизмы защиты ЭП от табачного дыма. Курение вызывает хроническое повреждение ЭП и связано с повышенным риском развития его метапластических изменений (пищевода Барретта), дисплазии и рака (плоскоклеточного и аденокарциномы). В настоящее время около 40% случаев аденокарциномы пищевода связывают с курением [33]. По данным эпидемиологического анализа, риск развития рака пищевода у курильщиков увеличен в среднем в 3–5 раз по сравнению с некурящими (в зависимости от длительности стажа). Особенно опасно сочетание курения со злоупотреблением алкоголем, которое увеличивает этот риск в 7–12 раз и обуславливает до 90% случаев плоскоклеточного рака пищевода в Европе и Северной Америке [76, 107].

В клетках ЭП выявлена высокая активность ряда форм УДФ-глюкуронозилтрансферазы (UGT) — суперсемейства ферментов, которые участвуют в детоксикации нескольких главных канцерогенов табачного дыма. При некоторых генетических вариантах аллелей, кодирующих изоформы UGT, сниженная способность к детоксикации канцерогенов табачного дыма обуславливает повышенную предрасположенность к развитию рака пищевода [117].

Среди преканцерогенов табачного дыма особое внимание привлекают нитрозамины, которые способны быстро индуцировать опухоли пищевода в эксперименте [53], причем показано, что этот эффект связан с их активным превращением в канцерогены благодаря ферментам мультигенного семейства цитохрома P450 (CYP), которые присутствуют в ЭП животных и человека [37, 51, 86]. Полиморфизм генов ферментов этой группы может обуславливать резко выраженные индивидуальные различия чувствительности ЭП к действию канцерогенов. Связь алкоголя и курения в патогенезе рака пищевода может отчасти объясняться индукцией алкоголем превращения нитрозаминов в активные канцерогены [34]. Курение приводит к экспрессии в клетках ЭП маркера генотоксичности — микроядер [29].

Курение считается также важным неблагоприятным фактором в патогенезе ГЭРБ вследствие нескольких механизмов. Сам табачный дым (за счет никотина и смол) частично нарушает транспорт ионов в ЭП, но не влияет на его проницаемость [65]. Курение вызывает снижение тонуса нижнего пищеводного сфинктера и тем самым способствует рефлюксу. Помимо этого,

повышенная частота эпизодов рефлюкса связана с частым кашлем и глубокими вдохами. Удаление и нейтрализация рефлюксата замедлены вследствие сниженного отделения слюны, которая менее насыщена бикарбонатами [66].

Тканевые и клеточные механизмы защиты ЭП от действия некоторых лекарственных веществ. Существенный интерес вызывает влияние различных лекарственных препаратов на ЭП, поскольку в настоящее время в мировой литературе опубликованы свыше 1000 клинических наблюдений поражений пищевода более 100 различными лекарствами (антибиотиками, противовирусными препаратами, хлоридом калия, железосодержащими соединениями, нестероидными противовоспалительными препаратами, хинидином и бифосфонатами). Большая часть случаев связана с местным действием препарата на СОП и описывается как «эзофагит, обусловленный таблетками» («pill esophagitis»). На антибиотики приходится почти 50% наблюдений, из них лишь на один (доксикалин — препарат тетрациклинового ряда) — 27% [12]. Антибиотики вызывают повреждение эпителия вследствие резкого местного закисления среды при растворении, а также угнетения белкового синтеза и регенерации ЭП.

Лечение остеопороза алендронатом (одним из бифосфонатов) сопровождается в ряде случаев развитием эрозивного эзофагита. Показано, что в нейтральной среде препарат стимулирует транспорт ионов Na в ЭП без нарушения его барьерных свойств и существенных морфологических повреждений. Однако в кислой среде алендронат вызывает резко выраженные морфологические изменения — диффузный отек ЭП, некроз клеток, которые развиваются в результате либо взаимно потенцирующего повреждающего действия препарата и кислоты, либо образования токсической формы алендроната в кислой среде [30].

Структурные и функциональные нарушения в ЭП возникают не только в результате местного воздействия лекарственных препаратов на СОП, но и при их системном введении. Так, отмечено частое повреждение ЭП при цитостатической терапии с нарушением его пролиферации, дифференцировки и нередким возникновением метапластических изменений [71, 92]. По данным экспериментального анализа, эффект цитостатика зависит от его дозы, кратности и длительности введения, причем, наряду с угнетением митотической активности, в отдельные сроки наблюдается ее усиление. Цитостатические препараты влияют на дифференцировку ЭП, его архитектуру, процессы кератинизации, гистохимические

характеристики, способность взаимодействовать с микроорганизмами [4, 6, 63]. На фоне повреждения ЭП, вызванного лекарственными препаратами, нередко развивается его инфекция [63, 36]. Как указано выше, ЭП содержит ферменты, в частности, некоторые варианты СУР, которые участвуют в метаболическом превращении разнообразных лекарственных веществ [86]. Поэтому активность этих ферментов может определять потенциальную выраженность повреждающего эффекта препаратов.

Тканевые и клеточные механизмы защиты ЭП от действия канцерогенов. СОП постоянно подвергается действию канцерогенных веществ, основная часть которых содержится в пище. Описаны также ряд производственных вредностей, вызывающих повреждение СОП и способствующих развитию рака пищевода [67]. Как отмечено выше, важную роль в резистентности к канцерогенам играет повышение активности ферментов ЭП, осуществляющих их активацию или детоксикацию [93, 117].

Большинство канцерогенов находятся во внешней среде в неактивной форме (в виде преканцерогенов) и для того, чтобы они стали способны инициировать токсические и канцерогенные эффекты, они должны подвергнуться метаболическим изменениям (активации) посредством ферментных механизмов, превращаясь в реактивные промежуточные продукты, которые связываются с ключевыми макромолекулами клеток. В метаболических превращениях различных веществ в организме человека и животных, связанных с процессом канцерогенеза, участвуют ферменты группы СУР: некоторые из них активируют проканцерогены, другие участвуют в детоксикации канцерогенов. Эти ферменты обнаруживаются в клетках ЭП (главным образом, в базальном слое) [51, 86] и характеризуются полиморфизмом экспрессии отдельных форм, который определяет генетически обусловленные различия в предрасположенности к раку при воздействии факторов внешней среды. Присутствие нескольких различных ферментов семейства СУР в ЭП указывает на его способность к метаболическому изменению ряда ксенобиотиков, которые воздействуют на СОП человека [37].

Экспрессия форм СУР-ферментов, участвующих в индукции канцерогенов, происходит в ЭП средней и нижней трети пищевода — там, где наиболее часто развивается рак пищевода, причем для некоторых форм (СУР2Е1) характерны 20–40-кратные индивидуальные колебания активности экспрессии [37]. Активность фермен-

та СУР2С19, участвующего в детоксикации канцерогенов, характеризуется отчетливо выраженными индивидуальными колебаниями. Показано, что у людей с низкой активностью СУР2С19, которые значительно чаще встречаются среди азиатов (13–16% населения), чем европейских народов (1–3%), имеется повышенный риск развития некоторых злокачественных опухолей, в частности, рака пищевода [86].

Канцерогены подвергаются детоксикации в ЭП также ферментом глутатион-S-трансферазой (GST). Антиканцерогены (в частности, присутствующие в пище) способны усилить процесс детоксикации путем селективной активации ряда изоформ GST [61, 109]. Индукция GST отмечена также под влиянием нестероидных противовоспалительных препаратов, что объясняет их противоопухолевые свойства [110]. Эффективность указанной защитной системы снижена в пищеводе Барретта [26, 111], что может увеличивать риск развития аденокарциномы. Преодоление эпителиальных механизмов защиты от канцерогенов приводит к развитию опухолевых изменений, ранние стадии которых прослежены на экспериментальных моделях. Как показал морфологический анализ действия канцерогенов на ЭП, на начальных этапах происходит увеличение толщины эпителия и его рогового слоя, удлинение сосочков собственной пластинки слизистой оболочки и утолщение парабазального слоя. В дальнейшем отмечено нарастание митотической активности клеток с усиленным ороговением эпителия и появлением участков паракератоза, нарастанием размеров ядер клеток, в особенности в средней и наружной частях эпителиального пласта. В эпителиоцитах отмечено усиление синтеза РНК, нарушение выработки кератина; в ряде случаев эпителий истончается, становится порозным, возникают очаги вторичной инфекции [1, 96].

Механизмы защиты эпителия от системы комплемента. Важным элементом защитных механизмов ЭП является его способность противостоять повреждающему влиянию системы комплемента, которая, как известно, является главным гуморальным эффекторным звеном защиты от микроорганизмов, паразитов и иммунного ответа на злокачественные опухоли. Это достигается благодаря тому, что на плазмолемме эпителиоцитов экспрессируются три белка, угнетающие активность различных компонентов системы комплемента: распад-ускоряющий фактор (CD55), мембранный кофакторный протеин (CD46) и гомологичный фактор рестрикции 20 (CD59). При этом реакция на CD55 обнаружи-

вается преимущественно в клетках поверхностного и шиповатого слоев ЭП, тогда как клетки базального и парабазального слоев обладают слабой реактивностью. Реакция на CD46, напротив, наиболее интенсивна в клетках базального и парабазального слоев и прогрессивно снижается в направлении к поверхностному слою. Реакция на CD59 широко представлена в клетках всех слоев ЭП [57, 87].

Описанное распределение белков, регулирующих активность системы комплемента (особенно CD55 и CD46), нарушается при развитии плоскоклеточного рака пищевода. Опухолевые клетки практически не содержат CD55, а CD46 и CD59 равномерно экспрессируются на плазмолемме опухолевых клеток [87]. Такие изменения могут отчасти объяснить резистентность клеток рака пищевода к опосредованной комплементом иммунной атаке.

Таким образом, представленный анализ показывает, что в течение всей жизни ЭП подвергается постоянному сочетанному воздействию разнообразных повреждающих факторов, одни из которых могут усугублять эффект других. Нормальная деятельность ЭП осуществляется благодаря наличию высокоэффективных тканевых, клеточных и молекулярных механизмов, которые обеспечивают его защиту от внешних воздействий и восстановление целостности в случае повреждения. Эти механизмы, которые выработались, вероятно, в процессе эволюции, взаимно дополняют, а в отдельных случаях — усиливают друг друга, обладают высокой пластичностью и способны компенсировать утрату одних звеньев усилением других. Реакция ЭП на конкретный внешний фактор включает активацию ряда неспецифических защитных механизмов, однако она обладает и характерными специфическими особенностями, которые зависят от природы повреждающего агента. Структурные и функциональные нарушения ЭП развиваются лишь в тех случаях, когда вследствие высокой интенсивности и/или значительной длительности воздействия повреждающего фактора полностью истощаются возможности имеющихся физиологических защитных механизмов. Возникновение повреждений ЭП под влиянием относительно нерезких внешних воздействий указывает на исходную неполноценность его защитных механизмов, в основе которой в ряде случаев лежат различные генетические нарушения. Дальнейшее изучение механизмов и проявлений повреждающего действия различных внешних факторов, а также тканевых и клеточных защитных систем, противостоящих наруше-

ниям структурной и функциональной целостности ЭП, в том числе, с использованием адекватных экспериментальных моделей, представляет существенный клинический интерес.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бажанов А.Н. Свойства и особенности пищевода эпителия. М., Наука, 1978.
2. Баженов Д.В. Пищевод. В кн.: Руководство по гистологии. СПб., СпецЛит, 2001, т. 2, с. 97–104.
3. Быков В.Л. Экспериментальный кандидоз органов пищеварительного тракта новорожденных. Арх. пат., 1987, т. 49, № 4, с. 45–49.
4. Быков В.Л. Патогенез и морфогенез кандидоза при иммунодепрессии. Арх. пат., 1990, т. 52, № 11, с. 176–181.
5. Быков В.Л. и Величко Е.В. Цитоморфологический анализ адгезии грибов рода *Candida* к эпителиальным клеткам человека и животных. Изв. АН СССР. Сер. биол., 1990, № 1, с. 45–51.
6. Быков В.Л. и Исева Е.А. Морфофункциональные изменения в слизистой оболочке пищевода при введении циклофосфана и после его отмены. В кн.: Материалы 7-го Международн. научн. симпоз. «Применение современных методов анализа в изучении структуры и функции клетки». Архангельск, Изд-во Северн. гос. мед. ун-та, 2005, с. 15–16.
7. Быков В.Л. и Исева Е.А. Функциональная морфология покровного эпителия слизистой оболочки пищевода. Морфология, 2006, т. 129, вып. 3, с. 7–21.
8. Караев З.О., Быков В.Л., Соколова Г.А. и др. Поражения пищевода при хроническом кандидозе кожи и слизистых оболочек. Сов. мед., 1987, № 10, с. 110–113.
9. Сакс Ф.Ф., Медведев М.А., Байтингер В.Ф. и Рыжов А.И. Функциональная морфология пищевода. М., Медицина, 1987.
10. Чижов В.А., Колычева Н.И., Нугманов Д.С. и Бебосунов В.К. Эзофагиты у лиц, страдающих алкоголизмом. Арх. пат., 1981, т. 43, № 1, с. 41–45.
11. Aharinejad S., Franz P. and Fakhari M. Experimental reflux esophagitis in rats. A scanning electron-microscopic investigation. Acta Anat. (Basel), 1990, v. 137, № 2, p. 180–183.
12. Al-Mofarreh M.A. and Al Mofleh I.A. Esophageal ulceration complicating doxycycline therapy. World J. Gastroenterol., 2003, v. 9, № 3, p. 609–611.
13. Asaoka D., Miwa H., Hirai S. et al. Altered localization and expression of tight-junction proteins in a rat model with chronic acid reflux esophagitis. J. Gastroenterol., 2005, v. 40, № 8, p. 781–790.
14. Bateson M.C., Hopwood D., Milne G. and Bouchier I.A. Oesophageal epithelial ultrastructure after incubation with gastrointestinal fluids and their components. J. Pathol., 1981, v. 133, № 1, p. 33–51.
15. Boch J.A., Shields H.M., Antonioli D.A. et al. Distribution of cytokeratin markers in Barrett's specialised columnar epithelium. Gastroenterology, 1997, v. 112, p. 760–765.
16. Bonavina L., Incarbone R., Reitano M. et al. *Candida* colonization in patients with esophageal disease, a prospective clinical study. Dis. Esophagus, 2003, v. 16, № 2, p. 70–72.

17. Bor S., Bor-Caymaz C., Tobey N.A. et al. Esophageal exposure to ethanol increases risk of acid damage in rabbit esophagus. *Dig. Dis. Sci.*, 1999, v. 44, № 2, p. 290–300.
18. Bor S., Caymaz-Bor C., Tobey N.A. et al. Effect of ethanol on the structure and function of rabbit esophageal epithelium. *Am. J. Physiol.*, 1998, v. 274 (*Gastrointest. Liver Physiol.*, 37), p. G819–G826.
19. Bove M., Vieth M., Casselbrant A. et al. Acid challenge to the esophageal mucosa, effects on local nitric oxide formation and its relation to epithelial functions. *Dig. Dis. Sci.*, 2005, v. 50, № 4, p. 640–648.
20. Burd R.S., Furrer J.L., Sullivan J. et al. Murine beta-defensin-3 is an inducible peptide with limited tissue expression and broad-spectrum antimicrobial activity. *Shock*, 2002, v. 18, № 5, p. 461–464.
21. Bykov V.L. Velocity of *Candida albicans* invasion into host tissues. *Mycoses*, 1991, v. 34, p. 293–296.
22. Calabrese C., Bortolotti M., Fabbri A. et al. Reversibility of GERD' ultrastructural alterations and relief of symptoms after omeprazole therapy. *Am. J. Gastroenterol.*, 2005, v. 100, p. 537–542.
23. Carney C.N., Orlando R.C., Powell D.W. and Dotson M.M. Morphologic alterations in early acid-induced epithelial injury of the rabbit esophagus. *Lab. Invest.*, 1981, v. 45, № 2, p. 198–208.
24. Carpizo D.R., Reaka A.J., Glaws W.R. et al. Acute acid exposure increases rabbit esophageal cell proliferation. *J. Lab. Clin. Med.*, 1998, v. 131, № 2, p. 157–162.
25. Christie K. and Thomson C. The distribution of carbonic anhydrase II in human, pig and rat oesophageal epithelium. *Histochem. J.*, 2000, v. 32, № 12, p. 753–757.
26. Cobbe S.C., Scobie G.C., Pohler E. et al. Alteration of glutathione S-transferase levels in Barrett's metaplasia compared to normal oesophageal epithelium. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2003, v. 15, № 1, p. 41–47.
27. De Backer A., Haentjens P. and Willems G. Hydrochloric acid. A trigger of cell proliferation in the esophagus of dogs. *Dig. Dis. Sci.*, 1985, v. 30, № 9, p. 884–890.
28. DeNardi F.G. and Riddell R.H. Esophagus. In: *Histology for Pathologists*. Philadelphia, Pennsylvania, Lippincott-Raven Publishers, 1997, p. 475–477.
29. Dietz J., Diehl A.S., Prolla J.C. et al. Micronuclei research the esophageal mucosa and its relationship with risk factors with cancer of the esophagus. *Rev. Assoc. Med. Bras.*, 2000, v. 46, № 3, p. 207–211.
30. Dobrucali A., Tobey N.A., Awayda M.S. et al. Physiological and morphological effects of alendronate on rabbit esophageal epithelium. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, 2002, v. 283, p. G576–G586.
31. Fitzgerald R.C., Onwuegbusi B.A., Bajaj-Elliott M. et al. Diversity in the oesophageal phenotypic response to gastro-oesophageal reflux, immunological determinants. *Gut*, 2002, v. 50, p. 451–459.
32. Frohm Nilsson M., Sandstedt B., Sorensen O. et al. The human cationic antimicrobial protein (hCAP18), a peptide antibiotic, is widely expressed in human squamous epithelia and colocalizes with interleukin-6. *Infect. Immun.*, 1999, v. 67, № 5, p. 2561–2566.
33. Gammon M.D., Schoenberg J.B., Ahsan H. et al. Tobacco, alcohol, socioeconomic status and adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia. *J. Natl. Cancer Inst.*, 1997, v. 89, p. 1277–1284.
34. Garro A.J. and Lieber C.S. Alcohol and cancer. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 1990, v. 30, p. 219–249.
35. Geboes K. and Desmet V. Histology of the esophagus. *Front. Gastrointest. Res.*, 1978, v. 3, p. 1–17.
36. Gencosmanoglu R., Kurtkaya-Yapicier O., Tiftikci A. et al. Mid-esophageal ulceration and candidiasis-associated distal esophagitis as two distinct clinical patterns of tetracycline or doxycycline-induced esophageal injury. *Clin. Gastroenterol.*, 2004, v. 38, № 6, p. 484–489.
37. Godoy W., Albano R.M., Moraes E.G. et al. CYP2A6/2A7 and CYP2E1 expression in human oesophageal mucosa, regional and inter-individual variation in expression and relevance to nitrosamine metabolism. *Carcinogenesis*, 2002, v. 23, p. 611–616.
38. Goldblum J.R. and Rice T.W. Bcl-2 protein expression in Barrett's metaplasia, dysplasia carcinoma sequence. *Mod. Pathol.*, 1995, v. 8, p. 866–869.
39. Guillem P.G. How to make a Barrett esophagus, pathophysiology of columnar metaplasia of the esophagus. *Dig. Dis. Sci.*, 2005, v. 50, № 3, p. 415–424.
40. Haentjens P., De Backer A. and Willems G. Effect of an apple brandy from Normandy and of ethanol on epithelial cell proliferation in the esophagus of rats. *Digestion*, 1987, v. 37, № 3, p. 184–192.
41. Hirschowitz B.I. Pepsin and the esophagus. *Yale J. Biol. Med.*, 1999, v. 72, № 2–3, p. 133–143.
42. Hopwood D., Logan K.R., Coghill G. and Bouchier I.A. Histochemical studies of mucosubstances and lipids in normal human oesophageal epithelium. *Histochem. J.*, 1977, v. 9, № 2, p. 153–161.
43. Jankowski J.A., Harrison R.F., Perry I. et al. Barrett's metaplasia. *Lancet*, 2000, v. 356, p. 2079–2085.
44. Jankowski J. and Wright N.A. Epithelial stem cells in the gastrointestinal tract, structure, function and adaptation. *Sem. Cell Biol.*, 1992, v. 3, p. 445–456.
45. Jarvis W.R. Epidemiology of nosocomial fungal infections, with emphasis on *Candida* species. *Clin. Infect. Dis.*, 1995, v. 20, p. 1526–1530.
46. Jessurun J., Yardley J.H., Giardiello F.M. and Hamilton S.R. Intracytoplasmic plasma proteins in distended esophageal squamous cells (balloon cells). *Mod. Pathol.*, 1988, v. 1, № 3, p. 175–181.
47. Katada N., Hinder R.A., Smyrk T.C. et al. Apoptosis is inhibited early in the dysplasia-carcinoma sequence of Barrett's esophagus. *Arch. Surg.*, 1997, v. 132, p. 728–733.
48. Kato S., Yamamoto R., Yoshimitsu S. et al. Herpes simplex esophagitis in the immunocompetent host. *Dis. Esophagus*, 2005, v. 18, № 5, p. 340–344.
49. Khalbuss W.E., Alkiek R., Marousis C.G. and Orlando R.C. Potassium conductance in rabbit esophageal epithelium. *Am. J. Physiol.*, 1993, v. 265, p. G28–G34.
50. Khalbuss W., Marousis C.G., Subramanyam M. et al. Effect of HCl on transmembrane potentials and intracellular pH in rabbit esophageal epithelium. *Gastroenterology*, 1995, v. 108, p. 662–672.
51. Labuc, G.E. and Archer, M.C. Esophageal and hepatic microsomal metabolism of N-nitrosomethylbenzylamine and N-nitrosodimethylamine in the rat. *Cancer Res.*, 1982, v. 42, p. 3181–3186.

52. Li Y., Wo J.M., Su R.R. et al. Esophageal injury with external esophageal perfusion. *J. Surg. Res.*, 2005, v. 24, p. 107–113.
53. Lijinsky W. *Chemistry and Biology of N-nitroso Compounds*. Cambridge, Cambridge University Press, 1992.
54. Livstone E.M., Sheahan D.G. and Behar J. Studies of esophageal epithelial cell proliferation in patients with reflux esophagitis. *Gastroenterology*, 1977, v. 73, № 6, p. 1315–1319.
55. Logan K.R., Hopwood D. and Milne G. Ultrastructural demonstration of cell coat on the cell surfaces of normal human oesophageal epithelium. *Histochem. J.*, 1977, v. 9, № 4, p. 495–504.
56. Mader A.M.A.A., Alves M.T.S., Kawakami E. and Patricio F.R.S. Esofagite de refluxo em crianças, estudo histológico e morfométrico. *Arq. Gastroenterol.*, 2002, v. 39, № 2, p. 126–131.
57. Medof M.E., Walter E.I., Rutgers J.L. et al. Identification of the complement decay accelerating factor (DAF) on epithelium and glandular cells and in body fluids. *J. Exp. Med.*, 1987, v. 165, p. 848–864.
58. Monkemuller K.E. and Wilcox C.M. Diagnosis and treatment of esophagitis in AIDS. *Compr. Ther.*, 2000, v. 26, № 3, p. 163–168.
59. Morris G.P., Feldman M.J., Barclay R.L. and Paterson W.G. Esophagitis as the outcome of progressive failures of the defensive repertoire. *Can. J. Gastroenterol.*, 1997, v. 11, Suppl. B, p. 28B–36B.
60. Narayani R., Burton M.P. and Young G.S. Utility of esophageal biopsy in the diagnosis of nonerosive reflux disease. *Dis. Esophagus*, 2003, v. 16, № 3, p. 187–192.
61. Nijhoff W.A. and Peters W.H. Quantification of induction of rat oesophageal, gastric, and pancreatic glutathione and glutathione S-transferases by dietary anticarcinogens. *Carcinogenesis*, 1994, v. 15, p. 1769–1772.
62. Olliver J.R., Hardie L.J., Dexter S. et al. DNA damage levels are raised in Barrett's oesophageal mucosa relative to the squamous epithelium of the oesophagus. *Biomarkers*, 2003, v. 8, № 6, p. 509–521.
63. O'Morchoe P.J., Lee D.C. and Kozak C.A. Esophageal cytology in patients receiving cytotoxic drug therapy. *Acta Cytol.*, 1983, v. 27, № 6, p. 630–634.
64. Orlando R.C. Mechanisms of reflux-induced epithelial injuries in the esophagus. *Am. J. Med.*, 2000, v. 108, № 4, Suppl. 1, p. 104–108.
65. Orlando R.C., Bryson J.C. and Powell D.W. Effect of cigarette smoke on esophageal epithelium of the rabbit. *Gastroenterology*, 1986, v. 91, № 6, p. 1536–1542.
66. Pandolfino J.E. and Kahrilas P.J. Smoking and gastro-oesophageal reflux disease. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2000, v. 12, № 8, p. 837–842.
67. Parent M.E., Siemiatycki J. and Fritschi L. Workplace exposures and oesophageal cancer. *Occup. Environ. Med.*, 2000, v. 57, № 5, p. 325–334.
68. Parkin D.M., Pisani P. and Ferlay J. Estimates of the worldwide incidence of 25 major cancers in 1990. *Int. J. Cancer*, 1999, v. 80, p. 827–841.
69. Parkkila S., Parkkila A.-K., Juvonen T. and Rajaniemi H. Distribution of the carbonic anhydrase isoenzymes I, II and VI in the human alimentary tract. *Gut*, 1994, v. 35, p. 646–650.
70. Pearson R.C. and McCloy R.F. Preference for hot drinks is associated with peptic disease. *Gut*, 1989, v. 30, p. 1201–1205.
71. Peters F.T., Sleijfer D.T., Van Imhoff G.W. and Kleibeuker J.H. Is chemotherapy associated with development of Barrett's esophagus? *Dig. Dis. Sci.*, 1993, v. 38, p. 923–926.
72. Pettit M. Gastroesophageal reflux disease, clinical features. *Pharm. World Sci.*, 2005, v. 27, № 6, p. 417–420.
73. Provenzale D., Kemp J.A., Arora S. and Wong J.B. A guide for surveillance of patients with Barrett's esophagus. *Am. J. Gastroenterol.*, 1994, v. 89, p. 670–680.
74. Ribeiro U., Posner M.C., Safatle-Ribeiro A.V. et al. Risk factors for squamous cell carcinoma of the oesophagus. *Br. J. Surg.*, 1996, v. 83, p. 1174–1185.
75. Rodrigo J., Hernandez C.J., Vidal M.A. and Pedrosa J.A. Vegetative innervation of the esophagus. III. Intraepithelial endings. *Acta Anat. (Basel)*, 1975, v. 92, p. 242–247.
76. Sakata K., Hoshiyama Y., Morioka S. et al. Smoking, alcohol drinking and esophageal cancer, findings from the JACC study. *J. Epidemiol.*, 2005, v. 15, Suppl. 2, p. S212–S219.
77. Salmo J.A., Lehto V.P., Myllarniemi H.S. and Kivilaakso E.O. Morphological alterations in tryptic esophagitis, an experimental light microscopic and scanning and transmission electron microscopic study in rabbits. *J. Surg. Res.*, 1990, v. 49, № 1, p. 14–17.
78. Salo J.A. Ethanol-induced mucosal injury in rabbit esophagus. *Scand. J. Gastroenterol.*, 1983, v. 18, p. 713–721.
79. Salo J.A. and Kivilaakso E. Contribution of trypsin and cholate to the pathogenesis of experimental alkaline reflux esophagitis. *Scand. J. Gastroenterol.*, 1984, v. 19, № 7, p. 875–881.
80. Sarosiek J. and McCallum R.W. Mechanisms of oesophageal mucosal defence. *Bailliere's Clin. Gastroenterol.*, 2000, v. 14, № 5, p. 701–717.
81. Sbarbati A., Faccioli N., Ricci F. et al. Ultrastructural phenotype of «intestinal-type» cells in columnar-lined esophagus. *Ultrastruct. Pathol.*, 2002, v. 26, № 2, p. 107–111.
82. Schönengel B. Vergleichende Untersuchungen zur Struktur und Funktion des Oesophagus-Epithels bei Vertebraten in Bezug zur Ernährungsweise, unter besonderer Berücksichtigung der Haussäugetiere. *Dissertation, Hannover, Tierärztliche Hochschule*, 2005.
83. Seefeld U., Krejs G.J., Siebenmann R.E. and Blum A.L. Esophageal histology in gastroesophageal reflux. Morphometric findings in suction biopsies. *Am. J. Dig. Dis.*, 1977, v. 22, № 11, p. 956–964.
84. Seery J. Stem cells of the oesophageal epithelium. *J. Cell Sci.*, 2002, v. 115, p. 1783–1789.
85. Sharma P. Gastro-oesophageal reflux disease, symptoms, erosions, and Barrett's — what is the interplay? *Gut*, 2005, v. 54, № 6, p. 739–740.
86. Shi W.X. and Chen S.Q. Frequencies of poor metabolizers of cytochrome P450 2C19 in esophagus cancer, stomach cancer, lung cancer and bladder cancer in Chinese population. *World J. Gastroenterol.*, 2004, v. 10, № 13, p. 1961–1963.
87. Shimo K., Mizuno M., Nasu J. et al. Complement regulatory proteins in normal human esophagus and esophageal squamous cell carcinoma. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2004, v. 19, № 6, p. 643–647.
88. Shiraiishi-Yokoyama H., Yokoyama H., Matsumoto M. and Ishii H. The existence of an NAD-dependent pathway for retinoic acid formation from vitamin A (retinol) in rat esophagus and its inhibition by ethanol and histamine 2 (H2) receptor antagonists. *Med. Sci. Monit.*, 2003, v. 9, № 12, p. 403–406.

89. Shirazi S.S. and Platz C.E. Effect of alcohol on canine esophageal mucosa. *J. Surg. Res.*, 1978, v. 25, p. 373–379.
90. Siegmund S.V. und Singer M.V. Wirkungen von Alkohol auf den oberen Gastrointestinaltrakt und das Pankreas-Eine aktuelle Übersicht. *Z. Gastroenterol.*, 2005; Bd. 43, № 8, S. 723–736.
91. Simic A. and Pesko P. Significance of duodenogastric reflux in patients with erosive esophagitis. *Acta Chir. Iugosl.*, 2000, v. 47, № 3 p. 67–72.
92. Slavin R.E., Millan J.C. and Mullins G.M. Pathology of high dose intermittent cyclophosphamide therapy. *Hum. Pathol.*, 1975, v. 6, № 6, p. 693–709.
93. Smith T.J., Liao A. and Wang L.D. Characterization of xenobiotic-metabolizing enzymes and nitrosamine metabolism in the human esophagus. *Carcinogenesis*, 1998, v. 19, № 4, p. 667–672.
94. Snow C.J., Goldstein J.L., Schmidt L.N. et al. Rabbit esophageal cells show regulatory volume decrease, ionic basis and effect of pH. *Gastroenterology*, 1993, v. 105, p. 102–110.
95. Solcia E., Villani L., Luinetti O. et al. Altered intercellular glycoconjugates and dilated intercellular spaces of esophageal epithelium in reflux disease. *Virchows Arch.*, 2000, v. 436, № 3, p. 207–216.
96. Sons H.U., Borchard F. and Kaup F.G. Effect of N-ethyl-N-butyl-nitrosamine on the esophageal mucosa of the rat. *Histometric investigation of early tumor stages. Histol. Histopathol.*, 1987, v. 2, № 3, p. 317–328.
97. Spechler S.J. GERD and its complications. *Mt. Sinai J. Med.*, 2000, v. 67, № 2, p. 106–111.
98. Stein H.J., Barlow A.P., DeMeester T.R. and Hinder R.A. Complications of gastro-esophageal reflux disease. Role of the lower esophageal sphincter, esophageal acid and acid/alkaline exposure, and duodenogastric reflux. *Ann. Surg.*, 1992, v. 216, № 1, p. 35–43.
99. Sutton F.M., Graham D.Y. and Goodgame R.W. Infectious esophagitis. *Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am.*, 1994, v. 4, № 4, p. 713–729.
100. SyrjKnen K.J. HPV infections and oesophageal cancer. *J. Clin. Pathol.*, 2002, v. 55, p. 721–728.
101. Takubo K., Honma N., Aryal G. et al. Is there a set of histologic changes that are invariably reflux associated? *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 2005, v. 129, № 2, p. 159–163.
102. Tanaka S., Chu S., Hirokawa M. et al. Direct measurement of acid permeation into rat oesophagus. *Gut*, 2003, v. 52, p. 775–783.
103. Tobey N.A., Carson J.L., Alkiek R.A. and Orlando R.C. Dilated intercellular spaces, a morphological feature of acid reflux-damaged human esophageal epithelium. *Gastroenterology*, 1996, v. 111, p. 1200–1205.
104. Tobey N.A. and Orlando R.C. Mechanisms of acid injury to rabbit esophageal epithelium. Role of basolateral cell membrane acidification. *Gastroenterology*, 1991, v. 101, p. 1220–1228.
105. Tobey N.A., Reddy S.P., Khalbuss W.E. et al. Na⁺-dependent and -independent Cl⁻/HCO₃⁻ xchangers in cultured rabbit esophageal epithelial cells. *Gastroenterology*, 1993, v. 104, p. 185–195.
106. Tobey N.A., Sikka D., Marten E. et al. Effect of heat stress on rabbit esophageal epithelium *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.*, 1999, v. 276, p. G1322–G1330.
107. Tuyns A.J., Péquignot G. et Jensen O.M. Le cancer de l'oesophage en Ile-et-Villaine en fonction de niveau de consommation d'alcool et de tabac. Des risques qui se multiplient. *Bull. Cancer*, 1977, v. 64, p. 45–60.
108. Vaezi M.F. and Richter J.E. Role of acid and duodenogastric reflux in esophageal mucosal injury, a review of animal and human studies. *Gastroenterology*, 1995, v. 108, p. 1897–1907.
109. van Lieshout E.M., Bedaf M.M., Pieter M. et al. Effects of dietary anticarcinogens on rat gastrointestinal glutathione S-transferase theta 1-1 levels. *Carcinogenesis*, 1998, v. 19, № 11, p. 2055–2057.
110. van Lieshout E.M., Tiemessen D.M., Peters W.H. and Jansen J.B. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on glutathione S-transferases of the rat digestive tract. *Carcinogenesis*, 1997, v. 18, № 3, p. 485–490.
111. van Lieshout E.M., Tiemessen D.M., Witteman B.J. et al. Low glutathione and glutathione S-transferase levels in Barrett's esophagus as compared to normal esophageal epithelium. *Jpn. J. Cancer Res.*, 1999, v. 90, № 1, p. 81–85.
112. Westhoff B., Brotze S., Weston A. et al. The frequency of Barrett's esophagus in high-risk patients with chronic GERD. *Gastrointest. Endosc.*, 2005, v. 61, № 2, p. 226–231.
113. Wetscher G.J., Schwelberger H., Unger A. et al. Reflux-induced apoptosis of the esophageal mucosa is inhibited in Barrett's epithelium. *Am. J. Surg.*, 1998, v. 176, № 6, p. 569–573.
114. Wilcox C.M. and Karowe M.W. Esophageal infections, etiology, diagnosis, and management. *Gastroenterologist*, 1994, v. 2, № 3, p. 188–206.
115. Yagui-Beltran A., Craig A.L., Lawrie L. et al. The human oesophageal squamous epithelium exhibits a novel type of heat shock protein response. *Eur. J. Biochem.*, 2001, v. 268, p. 5343–5355.
116. Yokoyama A., Kato H., Yokoyama T. et al. Genetic polymorphisms of alcohol and aldehyde dehydrogenases and glutathione S-transferase M1 and drinking, smoking, and diet in Japanese men with esophageal squamous cell carcinoma. *Carcinogenesis*, 2002, v. 23, № 11, p. 1851–1859.
117. Zheng Z., Fang J.-L. and Lazarus P. Glucuronidation, an important mechanism for detoxification of benzo[a]pyrene metabolites in aerodigestive tract tissues *Drug Metab. Dispos.*, 2002, v. 30, № 4, p. 397–403.

Поступила в редакцию 10.05.2006 г.

DEFENSE MECHANISMS OF THE SURFACE EPITHELIUM OF HUMAN ESOPHAGEAL MUCOSA

V.L. Bykov and Ye.A. Iseyeva

This review, which is based on the literature data and the results of personal research, contains an analysis of the current concepts on the tissue, cellular and molecular mechanisms, protecting human esophageal epithelium (EE) from gastric juice, bile, hot and rough food, microorganisms, alcohol, carcinogens, drugs and oxidizing agents. The response of EE to concrete environmental factors includes both specific and non-specific components, which depend on the nature of injurious agent. EE is damaged structurally and functionally only when it is exposed to the injurious factors of high intensity and /or long duration, which result in the exhaustion of resources of defense mechanisms. The insufficiency of EE defense mechanisms may be based on various genetic defects.

Key words: *esophagus, mucosa, surface epithelium, defense mechanisms.*

Department of Histology, Cytology and Embryology, I.P. Pavlov State Medical University, St. Petersburg.