



Е.Ф. Барінов, О.М. Сулаєва,
П.Г. Кондратенко, Є.Є. Раденко, В.Ю. Делій
Донецький національний медичний університет
імені Максима Горького

Фактори захисту слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки

Ключові слова

Гастроудоденальна зона, слизова оболонка.

Провідним фактором ульцерогенезу є порушення системи захисту слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки (ДПК), яка представлена структурами гастроінтестинального бар'єра (ГІБ) [11, 28]. Система захисту слизової оболонки гастроудоденальної зони (ГДЗ) є багатокомпонентною і складається з трьох рівнів: хімічного, представленого слизово-бікарбонатним буфером (СББ); клітинного, утвореного шаром покривного епітелію, який формує бар'єр на шляху мікроорганізмів, чия чисельність у шлунково-кишковому тракті (ШКТ) досягає 10^8 – 10^{10} ; сполучнотканинний рівень, що визначає регуляцію, трофіку, контроль кінетики покривного епітелію, реакції неспецифічного і специфічного імунного захисту організму [7, 24]. Параметри ГІБ залежать від низки чинників і змінюються за умов дії мікробної флори, внаслідок зсуву імунологічної реактивності організму, перерозподілу регіонарного кровотоку, порушення механізмів локальної регуляції, зсуву балансу між факторами агресії (кислота, ферменти, пероксинітрит, жовч та ін.) та захисту [9, 16, 19]. Отже, ГІБ відіграє провідну роль у підтримці структурного гомеостазу слизової оболонки (СО) шлунка та ДПК.

Визначення стратегії профілактики та відновлення ГІБ, наприклад, при виразковій хворобі (ВХ), є складним завданням. Це зумовлено не лише багаторівневою організацією ГІБ, варіабельністю конституційно-морфологічних характеристик і регуляції структурних елементів СО ГДЗ, а й відсутністю комплексного підходу до аналізу компенсаторно-приспосувальних процесів у межах ГДЗ, нечіткістю трактування причинно-наслідкових зв'язків у патогенезі ульцero-

генезу, що стримує розробку адекватних методів профілактики і терапії патології ГДЗ.

Мета огляду — аналіз структурної і молекулярної організації ГІБ.

Слизово-бікарбонатний буфер

Цей компонент формує передепітеліальний рівень захисту СО від дії екзогенних та пептичних факторів. СББ утворений товстою плівкою слизу на поверхні покривного епітелію. Інфікування *H. pylori* або прийом нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ) спричиняє зниження продукції слизу і бікарбонатів та асоційоване зі зменшенням товщини плівки слизового гелю на поверхні СО та резистентності клітин покривного епітелію до дії пептичних факторів [1, 28]. З огляду на це головним чинником, який запобігає пошкодженню СО та ульцерогенезу, вважається підтримка СББ.

Реологічні дослідження довели, що слизова плівка, яка покриває поверхню шлунка, ДПК і товстої кишки, являє собою нерозчинний в'язко-еластичний гель. У ньому виділяють дві фази: нижню — постійну, яка не видаляється за умов дії кислотно-пептичних факторів і в процесі моторики, та верхню — лабільну фазу [24]. Основним джерелом формування нижньої фази в шлунку є покривний ямковий епітелій (ПЯЕ). На утворення та склад верхньої фази впливає кількісний і якісний склад слини. Зі слиною в шлунок надходять білки, ферменти, нейромедіатори, фактори росту, глікопротеїни слизу. У формуванні цієї фази також бере участь секрет кардіальних і пілоричних залоз шлунка, брунєрових залоз ДПК. Секретовані залозами і епітелієм шлунка компоненти слизу блокують тран-

спорт макромолекул, дифузію пепсину з просвіту до епітелію. У складі СББ описано фосфоліпідний компонент [30], представлений одним чи кількома шарами фосфоліпідів, які забезпечують поглинання протонів. Різке зниження кількості фосфоліпідів у слизовому гелі відбувається за умов дії НПЗЗ, жовчних кислот, інфікування *H. pylori* [29].

Ефективність бар'єрної функції слизового гелю визначається двома параметрами: структурою гелю, від якої залежить стабільність і проникність шару слизу, і товщиною слизової плівки. У стані спокою товщина слизу зберігається постійною. Видалення слизу (принаймні її поверхневої рідкої фази) призводить до посилення її продукції і накопичення в шлунку. Причому швидкість утворення плівки слизу є вищою в антральному відділі шлунка порівняно з тілом. Збільшення секреції слизу відбувається у відповідь на локальні фактори, наприклад, під дією іритантів. Так, наявність кислоти в просвіті ДПК збільшує швидкість накопичення слизу після видалення слизової плівки [19]. Експозиція ізольованого шлункового слизового гелю в розчині з рН 1–8, гіпертонічними солями (у тому числі з 2 М NaCl) або жовцю не супроводжується дисперсією гелю і зміною його реологічних властивостей. Розчинення слизового гелю можливе лише в результаті протеолізу, що призводить до порушення мультимерної структури муцинів. Це свідчить про стабільність слизового гелю та важливе значення муцинів у підтриманні структури плівки слизу.

Сьогодні муцини розглядають як ключові хімічні компоненти, які визначають бар'єрні властивості слизу в шлунку та ДПК. Вони не лише забезпечують змочування поверхні СО, а й формують в'язко-еластичний шар, який є потужним захисним бар'єром. Гель-формуєчі муцини є дуже великими молекулами (з молекулярною масою $5 \cdot 10^6$ – $45 \cdot 10^6$ Da), які складаються з мультимерів муцинових одиниць ($2 \cdot 10^6$ – $3 \cdot 10^6$ Da). Муцини можуть бути кислими (за наявності у складі сілової кислоти або сульфатних груп) або нейтральними. У структурі молекули муцину розрізняють центрально розташований білок, а також високоглікозильовану зону. Причому глікозильовані ділянки становлять від 50 до 80 % загальної маси молекули муцину, а ступінь глікозилювання визначає ключові властивості муцину. Під час запального процесу муцини зазнають перетворень, пов'язаних зі зміною ступеня глікозилювання і сульфатування [11]. Існує спряженість між процесами і ступенем сульфатування і сіалювання молекул муцинів. Останні процеси відіграють важливу роль у забезпеченні резистентності муцину до бактеріальної агресії.

Застосування ферментативної та аналітичної обробки для типування муцинів дало змогу виділити 13 типів, які об'єднані у 2 класи: трансмембранні і секреторні. Одним з трансмембранних муцинів клітин ШКТ є MUC1, розташований на клітинній поверхні. Він бере участь у сигнальних взаємодіях. У клітинах ШКТ є також MUC3 і MUC4 — вихідні форми для секреторних муцинів. Важливе значення мають гель-формуєчі секреторні муцини ШКТ: MUC2, MUC5AC, MUC5B, MUC6 [18]. При картуванні нормальної слизової оболонки шлунка з'ясувалося, що епітеліоцити шлунка мають MUC5AC і MUC6. При цьому MUC5AC експресується епітеліоцитами ПЯЕ в тілі шлунка та його пілоруса, тоді як MUC6 — шийковими мукоцитами власних та пілоричних залоз. Стійкість муцинів СО шлунка та ДПК багато в чому залежить від наявності та спектра трефоліових пептидів (ТФП). Останні представлені сімейством пептидів, які синтезуються і секретуються мукоцитами ШКТ. ТФП1 (раніше відомий як спазмолітичний пептид) продукується ПЯЕ спільно з MUC5AC переважно у тілі і пілоричному відділі шлунка. Типовим місцем експресії ТФП2 є шийкові мукоцити залоз. ТФП2 також виявлено в клітинах ацинусів і верхніх відділах проток дуоденальних залоз. ТФП3, разом з MUC2, є компонентом секрету келихоподібних клітин кишечника, а також входить до складу секрету клітин слинних залоз [34].

Поєднання ТФП з певними муцинами наводить на думку, що вони беруть участь у стабілізації слизового захисного шару. Встановлено, що *in vivo* ТФП2 при взаємодії зі шлунковими муцинами зменшує проникнення протонів крізь шар слизу [31]. ТФП можуть контролювати процес біосинтезу муцинів, ступінь їхнього глікозилювання, розташування секреторних гранул, секрецію муцинів, а також захищають їх від руйнування у просвіті ШКТ. Передбачається, що ТФП залучають до процесу олігомеризації молекули муцинового глікопротеїну і підсилюють щільність і в'язкість слизового гелю. Крім підтримання резистентності СББ, ТФП беруть участь у регенерації СО [34]. Доведено, що всі ТФП здатні стимулювати процеси міграції клітин без прискорення клітинного ділення, що є важливим чинником епітеліальної реституції після пошкодження ГДЗ [33].

Вивчення асоціації муцину з ТФП за різних варіантів гастродуоденальної патології наштовхнуло на думку про можливість використання цього комплексу як біомаркера метаблазії й неопластичного процесу. Це пов'язано з тим, що муцини і ТФП є виявом диференціювання клітин ГДЗ. Порушення програми органоспецифічного

диференціювання супроводжується зміною спектра продукції цих молекул. Так, у ділянках метаплазії та в епітелії ДПК з'являється ТФП1. І навпаки, в крайовій зоні виразок шлунка виявлено експресію ТФП2, асоційовану переважно з метаплазованими клітинами [1].

Регуляція секреції слизу забезпечується нейральними, гуморальними і паракринними факторами [14, 26]. За фізіологічних умов підтримується баланс між швидкістю секреції слизу та її розщепленням люмінальними протеазами. Найважливішими координаторами секреторної функції шлунка та ДПК, як і потужними активаторами продукції слизу, багатого на муцини, є ацетилхолін (АХ), простагландини (ПГ) та оксид азоту (NO) [33]. Пригнічення утворення NO і ПГ призводить до зниження накопичення слизу на 20 і 35 % відповідно. Шлунковий патоген *H. pylori* спричиняє зниження швидкості оновлення плівки слизу. Це відбувається за рахунок зменшення відсотка полімерних муцинів щодо мономерів, результатом цього є зниження в'язкості і стабільності СББ [11, 34].

Також важливим елементом захисту від дії соляної кислоти при рН нижче за 1,5 є HCO_3^- , який секретується клітинами покривного епітелію [24].

Структурні та молекулярні основи захисної функції покривного епітелію ГДЗ

Виконання захисної функції покривного епітелію шлунка та ДПК пов'язане з трьома провідними факторами: високою швидкістю оновлення (зумовленою наявністю епітеліальних стовбурових клітин (СК)), здатністю до секреції HCO_3^- і потужною системою міжклітинних контактів [1, 4, 7].

Найважливішим фактором захисту слизової оболонки ГДЗ є висока швидкість оновлення клітин покривного епітелію, джерелом якого є СК, розташовані на дні шлункових ямок і кишкових крипт. При цьому клітини, які утворюються в результаті проліферації, мігрують на поверхню, що супроводжується їх диференціюванням і посиленням транспортної активності, утворенням слизу і секреції бікарбонатів.

При гострому пошкодженні в зоні, де відсутній слизово-епітеліальний бар'єр, формується шапочка з фібрину і слизу. Зона ерозивного дефекту епітелізується протягом 15–30 хв. У разі великих дефектів СО, які поєднуються з хронічним запаленням, СК формують особливий «репаративний пул клітин» — виразково-асоційовану клітинну лінію (ВАКЛ) [10]. Уперше таку клітинну популяцію було описано при хворобі Крона. Ці клітини мають інтенсивну ШИК-реакцію, формують дрібні тубулярні або ацинарні структури, які зливаються у великі залози, що поширюються в просвіт орга-

на, покриваючи зону грануляційної тканини. При цьому експресія муцинів і ТФП змінюється: муцин MUC5AC і ТФП1 виявляють у дистальних відділах і клітинах ямки, а MUC6 і ТФП2 — у клітинах, які покривають грануляції, та у ВАКЛ [11]. Подібні морфогенетичні зміни при виразковому процесі в різних регіонах ШКТ сприяли розумінню того, що репарація дефектів слизової оболонки реалізується за рахунок стереотипних механізмів, незалежно від природи шкідливого чинника. Було розроблено нову стратегію корекції дизрегуляторних захворювань ШКТ — виділення і трансплантація гастроінтестинальних СК, яка ґрунтується на даних молекулярної біології, які дали змогу визначити маркери і властивості епітеліальних СК. Наприклад, клітини, виділені з дна крипт ДПК, мають низку специфічних маркерів: бета-катенін; сімейство трансдукторів Wnt; Musashi-1, який регулює здатність СК до самовідновлення; Notch-сигналізація та її основний транскрипційний фактор Hes-1, що визначає розвиток клітин абсорбтивного типу; Math-1, який стимулює утворення клітин із секреторним фенотипом; Neurogenin-3 та BETA2 neuroD, які модулюють кількість і фенотип ендокринних клітин [11].

Важливо вирішити не лише проблему щодо кількості клітин, здатних закрити дефект, а й щодо їхньої якості, що дає змогу відновити СББ. Це потребує розробки стратегії управління диференціюванням клітин покривного епітелію шлунка та ДПК, яка забезпечить адекватну продукцію слизу та бікарбонатів.

Незважаючи на важливу роль секреції HCO_3^- у захисті СО, молекулярні механізми, відповідальні за транспорт цього аніону до СББ, досі незрозумілі [15]. Обговорюється роль двох основних родин у механізмі секреції HCO_3^- : SLC4 (обмінника $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ і котранспортеру $\text{Na}^+-\text{HCO}_3^-$) та SLC26 (аніонні обмінники, включаючи обмінники $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$). Гіпотеза щодо ролі обмінника $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ дуже приваблива, особливо щодо шлунка, оскільки дифузія H^+ та Cl^- до слизового гелю одночасно забезпечує нейтралізацію кислоти і транспорт у клітину хлору, який є основною рушійною силою для обміну $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$. Ця гіпотеза отримала підтвердження в експериментах з використанням інгібітора електронейтрального обмінника $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ і пов'язаних з ним транспортерів. Обмінник $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ із сімейства SLC4 називають 4-ю ізоформою аніонного обмінника — AE4 [25]. Останній опосередковує електронейтральний обмін $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$, не бере участі у транспорті Na^+ і забезпечує секрецію HCO_3^- . Вивчення розподілу мРНК AE4 у ШКТ виявило наявність цього транспортера в шлунку і ДПК. Нещодавні дослідження показали, що

АЕ4 може також працювати як електронейтральний котранспортер $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$ і як апікальний обмінник $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$, сприяючи нейтралізації кислоти в шлунку. Секреція її компонентів у просвіт шлунка забезпечується спільною роботою H^+/K^+ -АТФази та апікальних Cl^- -каналів парієтальних клітин. Секретований Cl^- обмінюється на внутрішньоклітинний HCO_3^- через обмінник $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ та АЕ4, розташований на апікальній поверхні ПЯЕ. Сумарним ефектом цих процесів є секреція HCl парієтальними клітинами і пропорційна секреція HCO_3^- клітинами покривного епітелію, що забезпечує захист від пошкодження кислотою. При використанні інгібіторів протонної помпи пригнічення продукції кислоти супроводжується зниженням генерації HCO_3^- , що, своєю чергою, спричиняє зменшення виходу HCO_3^- крізь базолатеральну поверхню парієтальних клітин, обмежує захоплення HCO_3^- клітинами покривного епітелію і мукоцитами і, як результат, зменшує вміст HCO_3^- у слизовому гелі на поверхні органа [15, 24].

Ідентифіковано групу аніонних обмінників, які належать до сімейства SLC26A, яке включає як мінімум 10 окремих генів. До них належать SLC26A3 (down-регульований при аденомі ДРА), SLC26A4 (pendrin) і SLC26A6 (putative anion transporter 1 (PAT1), або обмінник хлоридного формату (CFEX)), які розташовані апікально в обмеженій кількості епітеліальних клітин і забезпечують обмін $\text{Cl}^-/\text{OH}^-/\text{HCO}_3^-$ [25]. Порівняльний аналіз експресії різних обмінників уздовж ШКТ дав змогу з'ясувати, що у ДПК домінуючим варіантом є PAT1, рідше трапляються ДРА і АЕ4. При цьому PAT1 є головним джерелом секреції HCO_3^- (або абсорбції Cl^-). Наявність кількох обмінників в апікальній мембрані епітелію ДПК припускає можливість диференційного регулювання транспорту HCO_3^- у просвіт ДПК у фізіологічних і патологічних умовах.

Не менш важливим фактором є висока активність у клітинах покривного епітелію карбоангідраз (цитоплазматичних і мембранних), які забезпечують утворення бікарбонатних аніонів. Епітелій кишечника багатий на карбоангідразу 1-го типу (КА1). Проте в ГДЗ поширенішою ізоформою є КА2. Стимулятором КА2 є гістамін, який зв'язується з активним центром ферменту і бере участь у човниковому механізмі руху протонів між активною ділянкою молекули і рідким середовищем [27]. Крім того, гістамін може стимулювати транскрипцію гена КА2. Потужними неконкурентними інгібіторами КА1 і КА2 є солі жовчних кислот — дезоксихолат, холат, глікохолат, таурохолат [1, 11]. Під впливом цих солей в організмі відбувається обмеження активності

зазначених ізоензимів, що може призвести до зменшення секреції бікарбонатів.

У цілому секреція HCO_3^- і H^+ відбувається ритмічно, причому між піками їхньої секреції зафіксовано 8 год різниці. Це свідчить про наявність циркадної регуляції секреторної функції покривного епітелію і парієтальних клітин. Одним з елементів регулювання такої секреції можуть бути ендокринні ЕС-клітини відкритого типу, які мають доступ до просвіту. Ці клітини чутливі до зміни рН та $p\text{CO}_2$ [23]. Вони багато іннервовані — на них є закінчення еферентних нейронів симпатичного і парасимпатичного відділів вегетативної нервової системи (ВНС). Стимуляція норадреналіном ЕС-клітин призводить до зниження в їхній цитоплазмі концентрації серотоніну, про що свідчить посилення секреції цього гормону. Серотонін посилює секрецію бікарбонатів клітинами покривного епітелію ДПК через рецептори 5-НТ4. ЕС-клітини виділяють також урогуанілін (структурний аналог мелатоніну) [14]. При підвищенні рівня H^+ у просвіті відбувається збільшення продукції урогуаніліну і секреції HCO_3^- у ДПК. Загальна кількість мелатоніну, яка продукується в кишечнику, в 400 разів перевищує рівень у мозку. Мелатонінові рецептори широко поширені в ШКТ з максимумом зв'язування в ворсинках кишки. Внутрішньоартеріальна інфузія мелатоніну або агоніста мелатонінових рецепторів у щурів призводить до підвищення секреції HCO_3^- у дуоденальному сегменті. Аналогічний ефект був зареєстрований при люмінальній стимуляції мелатоніном [9] і реалізується через M2-рецептори.

Стимуляція ендокринних клітин супроводжується не лише продукцією гормонів-регуляторів, а й запуском рефлекторної відповіді з боку ВНС, важливим учасником якої є блукаючий нерв, через рясну аферентну та еферентну іннервацію. Ваготомія запобігає підвищенню рівня HCO_3^- , спричиненому периферичною або центральною стимуляцією СО ДПК [15]. Важливу роль у підтримці статусу ГПБ відіграють також центральні ланки рефлекторної регуляції ШКТ. Так, внутрішньошлуночкове введення агоніста α_1 -адренорецепторів (α_1 -АР) — фенілефрину — спричиняє 5-разове посилення продукції HCO_3^- у ДПК. Попереднє лікування празозином (антагоніст α_1 -АР) пригнічує цей ефект при введенні всередину шлуночка, але не впливає на СББ при внутрішньовенній ін'єкції, що відображає виключно центральний механізм дії фенілефрину [28]. Крім адренергічної регуляції, в центральному контролі захисної функції СО ДПК беруть участь тиротропін-релізінг гормон (ТРГ) і енкефаліни. Порівняння ефектів агоніста α_1 -АР, ТРГ і діазепаму виявило, що при центральній інфузії

ТРГ і діазепаму стимуляція продукції HCO_3^- у ДПК зростала вдвічі, тоді як фенілефрин спричиняв 5-разове підвищення продукції бікарбонатів [20]. Більш детальне вивчення ефектів зазначених регуляторів виявило відмінності в механізмах реалізації захисної дії. Показано, що ефект фенілефрину реалізується через стимуляцію EC_2 -клітин, які продукують мелатонін, а введення антагоніста M_2 -рецепторів до мелатоніну запобігає підвищенню продукції HCO_3^- , спричиненому інтравентрикулярним введенням фенілефрину. При внутрішньошлунковому введенні ТРГ відбувається стимуляція інтрамуральних нейронів у ШКТ з подальшим вивільненням вазоінтестинального пептиду та ацетилхоліну.

Забезпечення субепітеліального захисту СО ГДЗ

Субепітеліальний захист забезпечується за рахунок трьох провідних компонентів власної пластинки слизової ГДЗ. До них належать: 1) сполучна тканина, розташована під епітелієм; 2) мікроциркуляторне русло, що має унікальну просторову організацію в різних відділах ГДЗ; 3) система імунного захисту.

Сполучна тканина власної пластинки СО містить унікальні клітини — міофібробласти, які забезпечують репаративні процеси і регулюють кінетику покривного епітелію. Відповідно до сучасної концепції, в ШКТ наявні два пули постійних міофібробластів [8]. Перший формує інтерстиційну мережу в м'язовій оболонці шлунка і кишки, а другий представлений групами клітин, розташованих у дискретних зонах слизової оболонки. Останні включають перикрипталну зону СО кишки і зону навколо перешийка залоз шлунка. Тут міофібробласти формують мікроніші для епітеліальних СК, регулюючи їхнє самопідтримання, виживання і проліферацію [4, 11]. Вони забезпечують нечутливість до антиростових сигналів і мають здатність блокувати апоптоз. Цей феномен пов'язують з продукцією міофібробластами специфічного спектра регуляторів (факторів росту і сигнальних молекул), включаючи фактор росту гепатоцитів, фактор росту кератиноцитів тощо [22, 32].

Крім того, міофібробласти виявляють стимулюючий ефект щодо проліферації прогеніторів покривного епітелію у відповідь на пошкодження [6]. При цьому між епітелієм і міофібробластами формуються унікальні взаємодії, які ґрунтуються на взаємній індукції. Так, міофібробласти продукують HGF, KGF, тоді як рецептори до них (c-met — до HGF і FGFR3b — до KGFs) експресуються винятково в епітеліальних клітинах. З іншого боку, епітеліальні клітини продукують

TGF β і ТФП, які спричиняють активацію міофібробластів [22, 32]. Завдяки таким взаємодіям міофібробласти є потужними стимуляторами проліферації прогеніторних клітин епітелію, забезпечуючи прискорення їхньої міграції та закриття дефекту СО (ерозії, виразки) моношаром епітеліальних клітин. З активністю міофібробластів пов'язують також появу ВАКЛ. Однак, як змінюється кількість і розташування міофібробластів у СО при гострому пошкодженні та розвитку хронічного запального процесу, відомо мало. З'ясування механізмів регуляції кількісних і якісних характеристик міофібробластів сприятиме розкриттю механізмів ульцерогенезу і пошуку шляхів профілактики прогресування та ускладнення виразкового процесу.

Важливу роль у підтримці ГБ відіграє хімічний склад сполучної тканини, який визначає механічну резистентність і транспорт речовин від покривного епітелію до ендотелію судин. Насамперед це волокнисті структури сполучної тканини. У СО ШКТ є різні типи колагену — I, III, IV та V (тип V формує тонкі фібрили, які розташовуються вздовж волокон I і III типу). При виразковому ураженні антрального відділу шлунка відбувається посилення експресії колагенів I і III типу, що сприяє загоєнню виразок. Це підтверджено в експерименті з ацетатними виразками — на 3-ю добу експерименту відзначено посилення транскрипції проколагену I типу в підслизовій оболонці навколо виразкового дефекту [19]. Висока експресія мРНК проколагену I типу зберігалася до 15-ї доби, причому не лише в підслизовій оболонці, а й між шарами м'язової оболонки, а також у серозній оболонці і у власній пластинці СО шлунка. Лише через 30 днів відбувалося зниження сигналу. При цьому продукція колагену I і IV типу хоча й підвищувалася, але була значно нижчою, ніж колагену I типу. Колаген III типу переважав у клітинах сполучної тканини під зоною некрозу. Колаген IV типу і ламінін, які є компонентом базальної мембрани, виявлені по краю виразкового ураження СО шлунка. Причому індометацин знижував експресію колагену IV типу, що свідчить про роль ПГ [26] в епітелізації виразкового дефекту.

Останнім часом важливу роль у регуляції гомеостазу сполучної тканини, зокрема в ШКТ, відводять сімейству гліпролінів — регуляторних пептидів — найпростіших регуляторних білків, які містять пролін та гліцин [29]. За своїм походженням вони є малими фрагментами колагену, а їхні біологічні ефекти включають: 1) регуляцію згортання крові, утворення фібрину та агрегації тромбоцитів, 2) модуляцію антикоагулянтної та фібринолітичної активності крові, 3) підтри-

мання гомеостазу СО шлунка; 4) регуляцію активності лейкоцитів і виживання клітин в умовах окисного стресу, зниження дегрануляції тучних клітин та ін. До цього сімейства належать: Pro-Gly (PG), Gly-Pro (GP), Pro-Gly-Pro (PGP), цикло-Pro-Gly та ін.

Джерелом утворення гліпролінів є колаген або еластин. Це пов'язано з хімізмом і особливостями метаболізму колагену. Молекула колагену містить велику кількість повторів Gly-X-Y, де в положенні X найчастіше розташований пролін, а в положенні Y — транс-4-гідроксипролін. Гліцин, повторюючись у кожній третій позиції, дає змогу трьом поліпептидним α -ланцюгам колагену щільно прилягати одне до одного. Залишки гідроксипроліну надають структурі колагену більшої міцності. Виявилося, що у фібробластах колаген проходить стадію дозрівання перед секрецією, що являє собою частковий гідроліз уже зібраних поліпептидів. При цьому в нормі значна частина заново синтезованого колагену підлягає гідролізу (за даними різних авторів, від 10 до 60 % колагену) і продукується клітинами у вигляді малих пептидів, які складаються менше ніж з 5 амінокислот. Припускають, що збільшення деградації заново синтезованого колагену є тим механізмом, за допомогою якого клітини контролюють кількість і якість продукowanego колагену. Вони розпізнають дефектні молекули і руйнують їх безпосередньо перед секрецією. Дефектні колагенові молекули можуть синтезуватися в результаті дефіциту вітаміну С або внаслідок мутацій. Збільшення внутрішньоклітинної деградації колагену пов'язане з роботою лізосомальних ендонуклеаз. Стадія деградації колагену є одним з провідних механізмів утворення ендогенного гідроксипроліну [19]. Доведений протекторний і лікувальний ефект гліпролінів при загоєнні ацетатної виразки потребує уважлишого розгляду механізмів їхньої дії. Ключову роль при цьому відводять збільшенню кровотоку в СО шлунка при зниженні продукції кислот. Установлено підвищення продукції бікарбонатів і слизу, стабілізацію тучних клітин і обмеження запалення в зоні ушкодження. Крім того, пептиди PG і PGP мають антитромботичну дію, підвищують активність тканинного активатора плазміногену, а також знижують вміст антиплазміну в плазмі крові. Доведено, що гліпроліни мають широкий спектр противиражкової активності при ушкодженні СО шлунка етанолом, при стресіндукованих виразках, індометациновій моделі та за умов перев'язки пілоруса. Відомо, що під дією гліпролінів відбувається нормалізація стресогенної поведінки. Не виключається можливість анальгетичної дії гліпролінів. Два останніх ефекти пов'язують з центральними ефектами гліпролінів,

які завдяки невеликій молекулярній масі можуть проникати крізь гематоенцефалічний бар'єр [21].

Обсяг і хімічний склад міжклітинної речовини багато в чому залежать від інтенсивності деградації, провідним механізмом якої є секреція матриксних металопротеїназ (ММР). За фізіологічних умов ММР відіграють важливу роль у процесах морфогенезу, ремоделюванні і резорбції тканин, міграції, адгезії та диференціації клітин. У разі патології ММР беруть участь у запальних і деструктивних процесах, включаючи ульцерогенез, інвазію і метастазування пухлин. Нативна молекула колагену завдяки жорсткій триспиральній структурі є стійкою до дії більшості протеолітичних ферментів. Більшість ММР, які руйнують колаген, можуть виділятися у відповідь на екзогенні сигнали (наприклад, фактори росту, форболовий ефір), у результаті взаємодії з елементами позаклітинного матриксу [28]. ММР-8 та ММР-9 накопичуються в секреторних гранулах нейтрофілів і еозинофілів, а ММР-7 — у секреторних екзокриноцитах шлункових залоз. Парієтальні клітини шлункових залоз експресують ММР-1, 2 і 9. При цьому ММР-2 і ТІМР локалізовані в цистернах ендоплазматичного ретикулу, а ММР-1 і ММР-9 — у тубулярних структурах цитоплазми. Цікаво, що у фундальному відділі шлунка ММР-2 і ММР-9 більше, ніж у пілоричному. Важливим фізіологічним активатором ММР є плазмін, який ініціює каскад реакцій активації ММР. Зниження активності ММР відбувається під дією ТІМР. Інактивація ММР у плазмі крові може відбуватися й неспецифічно при взаємодії з α_2 -макрोगлобуліном.

Стан мікроциркуляторного русла визначає інтенсивність кровотоку [17], що підтримує трофіку та оптимальний інтерстиційний рівень H^+ при активації секреторної функції шлунка. Посилення кровотоку пов'язують з рефлекторним підвищенням звільнення холецистокініну і вазоінтестинального пептиду при стимуляції аферентів СО шлунка. Важливими регуляторами локальної мікроциркуляції є ПГ, NO, у цьому також беруть участь гістамін і серотонін [14, 33]. На транспортні процеси в ендотелії та ангіогенез впливають компоненти крові: тромбоцити та їхні фактори росту, лейкоцити і продукovanі ними цитокіни, представники системи коагуляції крові — тромбін, тромбопластин та ін. [16]. Своєю чергою, активація ендотелію мікросудин СО визначає рекрутування і хомінг лейкоцитів у підтримці імунологічного гомеостазу ГДЗ та організму в цілому [17].

Субепітеліальний імунний захист шлунка і ДПК забезпечується місцевою лейкоцитарною системою та антитілами класу А. На нашу думку,

відображенням специфіки реактивності організму є різноманітність форм запального ураження СО при пошкодженні. У цьому контексті важливо відзначити два положення. По-перше, імунна система є важливим посередником у зміні нейрального контролю процесів, зокрема травлення [28]. Цитокини та медіатори запалення модулюють проліферацію, міграцію і диференціювання епітелію та фібробластів, проникність ендотелію і ремоделювання матриксу сполучної тканини. По-друге, структури імунної системи є іннервованими — аферентна ланка представлена чутливими нервовими волокнами вагуса, еферентна — волокнами як симпатичної, так і парасимпатичної нервової системи [12]. Лейкоцити є мішенями нейромедіаторів, оскільки мають рецептори до них. Причому існує специфічний розподіл субтипів рецепторів на різних лейкоцитах, що розмежовує участь нейромедіаторів у реалізації неспецифічного і специфічного імунного захисту. Так, α -адренорецептори є лише на нейтрофілах і моноцитах, тоді як β -рецептори експресуються переважно на поверхні лімфоцитів [28]. Моноцити і лімфоцити експресують також рецептори до АХ. Більше того, доведена можливість продукції ними АХ, що спричинило появу поняття «нейральний» АХ, який регулює імунні процеси поряд з цитокинами [13]. Расові, етнічні та індивідуальні особливості функціонування імунної системи і експресії на імунокомпетентних клітинах рецепторів до нейрогуморальних факторів визначають полярність імунної відповіді на дію антигенів, зокрема на *H. pylori* [15, 28, 32]. Прикладом

може бути так звана африканська загадка: при дуже високій колонізації *H. pylori* аборигени рідко мають виразку шлунка або ДПК, що пов'язують з переважним включенням Th_2 , які стимулюють антигензалежну проліферацію і диференціювання В-лімфоцитів, утворення плазмочитів, котрі продукують імуноглобуліни класу А, які транспортуються на поверхню СО шлунка [11]. Альтернативним варіантом є включення реакції клітинного імунітету при стимуляції Th_1 -відповіді. Виявлені при цьому цитокини — інтерферон γ (ІНФ- γ) і фактор некрозу пухлин α — запускають каскад подій, що сприяють ульцерогенезу. Так, ІНФ- γ спричиняє стимуляцію G-клітин і гіпергастринемію. Наслідком цього є підвищення кислотності, швидке виснаження парієтальних клітин з наступною атрофією СО шлунка [10]. Пригнічення ІНФ- γ перешкоджає розвитку гіперхлоргідрії й атрофії, навіть за відсутності *H. pylori*. Пептичні виразки рідко розвивалися у пацієнтів з імуносупресією при призначенні циклоспорину А. Це наштовхнуло на думку про те, що генетично закріплена гетерогенність імунної відповіді і запалення у людини є основою гетерогенності *H. pylori*-асоційованої патології [17].

Таким чином, захисна функція СО ГДЗ реалізується завдяки складній багаторівневій системі організації ГІБ, регуляція якого здійснюється на молекулярному, ультраструктурному, клітинному, тканинному рівні і на рівні органів. Розуміння механізмів регуляції ГІБ дасть змогу розробити адекватні методи корекції порушення структурного гомеостазу ГДЗ.

Список літератури

1. Аруин Л.И. Качество заживления гастродуоденальных язв: функциональная морфология, роль методов патогенетической терапии // Эксперим. и клин. гастроэнтерол.— 2006.— № 5.— С. 40—49.
2. Барінов Э.Ф., Лях Ю.Е., Сулаева О.Н. Математическое моделирование кинетики покровно-ямочного эпителия желудка // Эксперим. и клин. гастроэнтерол.— 2010.— Т. 9, № 9.— С. 63—68.
3. Барінов Э.Ф., Сулаева О.М. Просторово-хронологична характеристика реакції міофібробластів за умов кровотечі з виразок гастродуоденальної зони // Сучасна гастроентерол.— 2010.— № 1.— С. 29—36.
4. Барінов Э.Ф., Сулаева О.М. Репарация слизистой оболочки дванадцатиперстной кишки // Здобутки клін. та експерим. мед.— 2008.— Т. 17, № 2.— С. 147—151.
5. Барінов Э.Ф., Сулаева О.М. Зміна функціональної відповіді моноцитів на серотонін у хворих з гострою кровотечею з виразки дванадцятипалої кишки // Здобутки клін. та експерим. мед.— 2009.— Т. 11, № 2.— С. 115—116.
6. Барінов Э.Ф., Сулаева О.М. Функціональна активність та роль міофібробластів у реалізації компенсаторно-приспосовувальних процесів у гастродуоденальній зоні // Сучасна гастроентерол.— 2011.— № 1.— С. 103—110.
7. Барінов Э.Ф., Сулаева О.М. Кинетика покрывного эпителия дванадцатиперстной кишки за умов гострої виразкової кровотечі // Сучасна гастроентерол.— 2009.— № 3.— С. 5—9.
8. Єльський В.М., Барінов Э.Ф., Сулаева О.М. Міофібробласти шкіри та слизової оболонки — від біології клітини до молекулярної регуляції репарації тканин // Журн. АМН України.— 2009.— Т. 15, № 4.— С. 653—669.
9. Жернакова Н.И., Рыбникова С.Н. Роль мелатонина в патогенезе заболеваний пищеварительной системы // Клин. мед.— 2008.— № 4.— С. 14—18.
10. Кононов А.В. Воспаление как основа Helicobacter pylori-ассоциированных болезней // Арх. патол.— 2006.— Т. 68, вып. 5.— С. 1—6.
11. Кононов А.В. Цитопротекция слизистой оболочки желудка: молекулярно-клеточные механизмы // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.— 2006.— Т. 16, № 3.— С. 12—16.
12. Неженская Г.И., Лосев Н.А., Сапронов Н.С. Эффекты холинергических антагонистов при стрессе // Патол. физиол. и эксперим. тер.— 2007.— № 2.— С. 12—14.
13. Нежинская Г.И., Владыкин А.Л. Эффекты модуляции холинергической системы при воспалении // Эксперим. и клин. фармакол.— 2008.— Т. 71, № 2.— С. 65—69.
14. Осадчук М.А., Калинин А.В., Липатова Т.Е. Роль диффузной нейроэндокринной системы в патогенезе и исходе гастро-

- эзофагеальной рефлюксной болезни // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.— 2007.— № 3.— С. 24—28.
15. Рапопорт С.И. Влияние длительного приема ИПП на СОЖ и нейроэндокринную систему регуляции желудочной секреции у больных с кислотозависимыми заболеваниями // Тер. архив.— 2008.— Т. 80, № 2.— С. 86—89.
 16. Сулаева О.Н. Перестройка сосудистого русла маргинальной зоны язвы двенадцатиперстной кишки после кровотечения // Морфология.— 2009.— Т. 3, № 1.— С. 61—65.
 17. Циммерман Я.С. Проблема хронического гастрита // Клини. мед.— 2008.— № 5.— С. 13—21.
 18. Aguilar D., Skrabanek L. Beyond tissue Info: functional prediction using tissue expression profile similarity searches // Nucleic Acids Res.— 2008.— Vol. 36, N 11.— P. 3728—3737.
 19. Basson M.D. Gut mucosal healing: is the science relevant? // Am. J. Pathol.— 2002.— Vol. 161.— P. 1101—1105.
 20. Berthoud H.R., Neuhuber W.L. Functional and chemical anatomy of the afferent vagal system // Auton. Neurosci.— 2000.— Vol. 85.— P. 1—17.
 21. Blackshaw L.A. Receptors and transmission in the brain-gut axis: potential for novel therapies // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.— 2001.— Vol. 281.— P. G311—G315.
 22. Brenmoehl J., Miller S.N. Transforming growth factor beta 1 induces intestinal myofibroblast differentiation and modulates their migration // World J. Gastroenterol.— 2009.— P. 1431—1442.
 23. Cui G., Waldum H.L. Physiological and clinical significance of enterochromaffin-like cell activation in the regulation of gastric acid secretion // World J. Gastroenterol.— 2007.— Vol. 13, N 4.— P. 493—496.
 24. Dimaline R., Suarso A. Attack and defense in the gastric epithelium — a delicate balance // Exp. Physiol.— 2007.— Vol. 92.— P. 591—601.
 25. Dorwart M., Shcheynikov N., Wang Y. SLC26A9 is a Cl channel regulated by the WNK kinases // J. Physiol.— 2007.— Vol. 584.— P. 333—345.
 26. Flemström G., Sjöblom M. Epithelial cells and their neighbors. II. New perspectives on efferent signaling between brain, neuroendocrine cells, and gut epithelial cells // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.— 2005.— Vol. 289.— P. 377—380.
 27. Kirkup A.J. Epithelial carbonic anhydrases facilitate PCO₂ and pH regulation in rat duodenal mucosa // Physiol.— 2006.— Vol. 573 (3).— P. 827—842.
 28. Konturek S.J., Konturek P.C., Brożozowski T. From nerves and hormones to bacteria in the stomach; Nobel prize for achievements in gastrology during last century // J. Physiol. Pharmacology.— 2005.— Vol. 56.— P. 507—530.
 29. Lamb K., Kang Y.M., Gebhart G.F. Gastric inflammation triggers hypersensitivity to acid in awake rats // Gastroenterology.— 2003.— Vol. 125.— P. 1410—1418.
 30. Martin G.R., Wallace J.L. Gastrointestinal inflammation: A central component of mucosal defense and repair // Exp. Biol. Med.— 2006.— Vol. 231.— P. 130—137.
 31. Medsen J., Nielsen O., Törnøe I. Tissue localization of human trefoil factors 1, 2 and 3 // J. Histochem. Cytochem.— 2007.— Vol. 55.— P. 505—513.
 32. Playford R.J., Ghosh S. Cytokines and growth factor modulators in intestinal inflammation and repair // J. Pathol.— 2005.— Vol. 250.— P. 417—425.
 33. Takahashi T., Owyang C. Vagal control of nitric oxide and vasoactive intestinal polypeptide in the regulation of gastric relaxation in rat // J. Physiol.— 2008.— Vol. 484.— P. 481—492.
 34. Taupin D., Podolsky D.K. Trefoil factors initiators of mucosal healing // Nat. Rev. Mol. Cell Biol.— 2003.— Vol. 4.— P. 721—729.

Э.Ф. Баринов, О.Н. Сулаева, П.Г. Кондратенко, Е.Е. Раденко, В.Ю. Делий

Факторы защиты слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки

С целью анализа механизмов нарушения реализации защитной функции слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки авторы обсуждают структурную организацию гастроинтестинального барьера. При рассмотрении химической составляющей слизисто-бикарбонатного барьера обсуждается роль муцинов и треоиловых пептидов. Описаны молекулярные маркеры и свойства эпителиальных стволовых клеток гастродуоденальной зоны, механизмы секреции бикарбонатов и факторы, влияющие на секреторную функцию покровного эпителия и барьерные свойства при действии биологических и пептических факторов. Освещена субэпителиальная система защиты: описан клеточный состав собственной пластинки, свойства миофибробластов, механизмы ремоделирования матрикса с участием металлопротеиназ и реакций неспецифической и специфической иммунной защиты.

E.F. Barinov, O.N. Sulaeva, P.G. Kondratenko, E.E. Radenko, V.Yu. Deliy

Protective factors of gastric and duodenal mucosa

In order to analyze mechanisms of realization and violation of the protective function of the mucosa in stomach and duodenum, the authors discuss the structural organization of gastrointestinal barrier. The role of mucins and trefoil peptides in chemical composition of mucous-bicarbonate barrier and mucosa healing are discussed. The authors described molecular markers and properties of epithelial stem cells in gastroduodenal zone, mechanisms of bicarbonate secretion, factors affecting the secretory function of the covering epithelium in stomach and duodenum and its barrier properties under the influence of biological and peptic factors. It has been shown that subepithelial system of mucosa includes the special set cells in lamina propria. Gastroduodenal mucosa regeneration and healing depends on properties of myofibroblasts, matrix remodeling mechanisms involving metalloproteinases and reactions of nonspecific and specific immune defense.

Контактна інформація

Барінов Едуард Федорович, д. мед. н., проф., зав. кафедри
83003, м. Донецьк, просп. Лліча, 16. Тел. (622) 95-54-01. E-mail: barinoff@dsmu.edu.ua

Стаття надійшла до редакції 14 червня 2011 р.