

**Е.Ф. Барінов, О.М. Сулаєва**Донецький національний медичний університет
імені Максима Горького

Функціональна активність та роль міофібробластів у реалізації компенсаторно-приспосувальних процесів у гастродуоденальній зоні

Ключові слова

Міофібробласти, репарація, гастродуоденальна зона.

У розвитку патологій гастродуоденальної зони (ГДЗ) — ерозій, виразок, рефлюксної хвороби тощо провідну роль відіграє не тільки дія агресивних чинників, що призводить до глибокої альтерації, а й порушення механізмів саногенезу, спрямованих на підтримання та відновлення структурного гомеостазу ГДЗ [1, 7, 29]. Серед них важливе значення має характер міжклітинних кооперацій, які забезпечують фізіологічне ремоделювання слизової оболонки за умов травної реакції, та здійснення компенсаторно-приспосувальних процесів, насамперед репарації [1, 10, 17]. Незважаючи на те, що репаративну регенерацію вважають стереотипним процесом, описаним у численних вітчизняних й зарубіжних публікаціях, нині низка питань залишаються відкритими. Наприклад, незрозуміло, порушення роботи яких клітин відіграє провідну роль у детермінації неефективної репарації тканин з високим регенераторним потенціалом. Ключовим фактором дизрегенерації вважають порушення процесу формування грануляційної тканини [1, 18]. Розвиток цієї тканини характеризується появою унікальної клітинної лінії — міофібробластів (МФБ), які є головними ефекторними клітинами грануляцій і стимуляторами епітеліальної реституції [19]. Морфологічно МФБ були ідентифіковані понад 100 років тому, але тільки нещодавно було встановлено роль цих клітин у паракринній регуляції фундаментальних біологічних процесів ГДЗ [19, 28]. Дотепер мало відомо про особливості біології гастроінтестинальних

МФБ, а також про можливості регуляції кількості й активності цієї клітинної лінії у формуванні та загоєнні виразкових дефектів слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки.

До сімейства МФБ традиційно відносять різновид стромальних клітин мезенхімного походження, класичним маркером яких є α -актин гладеньких міоцитів (α -SMA) [17]. Крім того, МФБ експресують м'язовий міозин, який визначає контрактильні властивості цих клітин. Для диференційної діагностики МФБ з гладенькими міоцитами традиційно використовують антитіла до c-kit. Експресію останнього пов'язують із високою чутливістю даної популяції клітин до фактора стовбурових клітин (SCF) [28]. Для ідентифікації цієї клітинної лінії використовуються також менш відомі, але досить специфічні маркерні молекули клітинної адгезії — ОВ-кадгерин і Thy-1 [23].

Закономірності будови і регуляції МФБ

За морфологією МФБ — це зірчасті клітини з активним ядром, розвиненими гранулярною ендоплазматичною сіткою та комплексом Гольджі. Структурною особливістю МФБ є потужний цитоскелет, основу якого складають пучки паралельно розташованих мікрофіламентів, що одержали назву «стресорні волокна» [18]. В їхньому складі, крім цитоплазматичного β -актину, присутній також α -SMA, кількість якого залежить від активності та стимуляції трансформуючим фактором росту β_1 (TGF β_1) [20]. Подібно до мік-

рофіламентів гладеньких міоцитів стресорні волокна фіксуються до щільних тілець цитоплазми та плазмолемі. Кожен МФБ працює не як окрема незалежна одиниця, а як частина системи, яка з'єднана з іншими клітинами та елементами позаклітинного матриксу (ПКМ). Це зумовлено особливостями контактів МФБ між собою та з ПКМ. Так, відростки сусідніх клітин поєднуються між собою за допомогою щільних з'єднань, що забезпечує формування єдиної мережі МФБ [19]. Крім того, МФБ активно реєструють сигнали з ПКМ за допомогою спеціалізованих й унікальних за своєю організацією контактів — фібронексусів [23]. В умовах *in vitro* аналогами цих контактів є великі суперзрілі зони фокальної адгезії (supermature focal adhesions). На молекулярному рівні ці ділянки асоційовані з ОВ-кадгерином (відомим також як кадгерин-11) — трансмембранним рецептором адгезії, з'єднаним на цитоплазматичному боці з пучками мікрофіламентів. Довжина таких зон адгезії залежить від ригідності ПКМ і своєю чергою лімітує силу натягу стресорних волокон [19]. При першому контакті МФБ з ПКМ у культурі довжина зон фокальної адгезії становить від 8 до 30 мкм. При підвищенні натягу ПКМ (та низькій концентрації колагену) довжина адгезивних контактів зменшується до 2–6 мкм, що супроводжується підвищенням інкорпорації α -SMA в стресорні волокна цитоплазми МФБ, тому вважають, що α -SMA є не тільки скоротливим, а й механочутливим білком цитоскелета МФБ. Така організація МФБ формує інформаційну систему, подібну до павутини, де зміна стану будь-якої ланки реєструється сусідніми клітинами та змінює роботу всієї мережі. Зміна об'єму і хімічного складу ПКМ (наприклад, при ферментній деградації плазміногеном) призводить до активації механо-сенситивних іонних каналів МФБ і надходження іонів Ca^{2+} [17]. Це зумовлює деполяризацію плазмолемі, скорочення й передачу сигналів по мережі МФБ, а також активацію низки протеїнкіназ, зокрема протеїнкінази С, тирозинкіназ і р38-МАР-кінази [16], і спричиняє посилення експресії факторів росту й секреторної активності МФБ.

Ключовими індукторами формування МФБ після ушкодження є гепарин, тромбін, $TGF\beta_1$, основний фактор росту фібробластів (bFGF) та ін. [12, 21, 24]. Крім того, потужними індукторами поповнення пулу МФБ вважають ангіотензин II та ендотелін-1, які реалізують свої ефекти не прямо, а за допомогою активації експресії $TGF\beta_1$ [17, 26]. За умов гострого ушкодження слизової оболонки запуск програми формування й активації МФБ пов'язують з serum response factor (SRF) [13]. Це транскрипційний фактор, експресія

якого індукується факторами росту. Включення сироваткового фактора призводить до активації понад 300 генів, тобто практично 1 % від усього генома, зокрема генів негайної відповіді (c-fos and cugb1), важливих для процесу загоєння ран та виразок [14]. Друга група включає гени, асоційовані з підтримкою м'язового фенотипу (α -SMA і смутелін), що є структурними білками м'язових клітин і міофібробластів. SRF необхідний також для ангиогенезу, який індукується фактором росту судинного ендотелію (VEGF) [15].

Найбільш потужним стимулятором утворення МФБ є $TGF\beta_1$ [20]. Доведено, що $TGF\beta_1$ є потужним індуктором диференціації міофібробластів як *in vivo*, так і *in vitro*. На 6-й день загоєння в зоні ушкодження слизової оболонки рівень цього фактора росту підвищується приблизно у 40 разів і морфологічно асоціюється з розвитком грануляційної тканини [20]. Відомо, що $TGF\beta_1$ індукує експресію SRF [11]. Серед механізмів стимулювального впливу $TGF\beta_1$ на експресію SRF обговорюється активація кіназ: казеїн-кінази (casein kinase II) і протеїнкінази, що активує Мар-кінази (mitogen-activated protein kinase-activated protein (MAPKAP) kinase 2) [14]. Вони можуть фосфорилувати SRF, однак їхня роль у формуванні пулу МФБ не доведена. Показано, що локальна ін'єкція $TGF\beta_1$ підсилює загоєння шлункових виразок, хоча деякі автори спостерігали протилежний ефект. Це може бути пов'язано з використанням $TGF\beta$ у різні терміни запально-репаративного процесу, що розвивається в слизовій оболонці шлунка після ушкодження [2, 4, 25]. Так, запалення й інтерлейкін-1 β (ІЛ-1 β) пригнічують стимулювальний ефект $TGF\beta_1$ під час утворення МФБ [4]. Інший прозапальний цитокін Т-клітинної відповіді — інтерферон γ (ІНФ- γ) — також знижує експресію α -SMA [21]. Причому його ефект пов'язують із блоком системи Smad3- сигналізації, яка активується $TGF\beta_1$. Крім того, ІНФ- γ підвищує експресію Smad7, що є негативним модулятором ефектів Smad3. Ізольована й не пов'язана з $TGF\beta_1$ стимуляція фібробластів й ендотеліоцитів ІЛ-1 β є стимулюючим чинником їхньої трансформації в міофібробласти [26]. У формуванні грануляційної тканини й стимуляції пулу МФБ припускають також участь ІЛ-6 [19]. У мишей з нокаутованим геном ІЛ-6 має місце порушення процесу загоєння шкірних ран та дефектів слизових оболонок, пов'язане з дефектом утворення й диференціації МФБ, порушенням експресії α -SMA й обмеженням стимуляції SRF при незмінному рівні $TGF\beta_1$. Крім того, рекомбінантний ІЛ-6 підвищував експресію SRF і транскрипцію α -SMA в культурі фібробластів, отриманих від

ІЛ-6-нульових мишей навіть за відсутності $TGF\beta_1$. Це свідчить про наявність альтернативних шляхів регуляції експресії SRF. На експериментальній моделі виразкової рани шлунка з використанням генної терапії було показано, що активація експресії SRF при загоєнні виразкового дефекту стимулює відновлення епітелію й гладеньких міоцитів, яке супроводжується збільшенням рівня факторів росту гепатоцитів та кератиноцитів (HGF й KGF відповідно) — продуктів секреторної активності МФБ [27]. Причому важливим регулятором підвищення концентрації HGF у дефекті слизової оболонки при реепітелізації є простагландини (ПГ). Використання індометацину й селективного інгібітору циклооксигенази-2 (ЦОГ-2, NS-398) призводило до зниження рівня ПГЕ₂, а також до обмеження продукції VEGF, HGF й інших факторів росту, які продукують МФБ [28]. Водночас ІЛ-1 β стимулює індукцибельну форму ЦОГ-2, що може спричинити підвищення продукції простагландинів (ПГЕ₂ і простацикліну) МФБ у зоні загоєння виразки [25].

Отже, проліферація, міграція, диференціювання та секреторна активність МФБ залежать від широкого спектра системних та локальних факторів, імунологічної реактивності організму та характеру запального процесу в ГДЗ.

Джерела формування МФБ

Класична точка зору щодо природи МФБ ґрунтується на можливості їх утворення з різних джерел [18, 20]. До клітин-попередниць формування МФБ належать циркулюючі фіброцити кістково-мозкового походження, перичити, фіброласти сполучної тканини, ендотелій судин мікроциркуляторного русла, гладенькі міоцити, а також спеціалізований епітелій органів (нирки, легені, печінка та ін.).

На моделях гострого ушкодження різних органів доведено, що альтерація супроводжується мобілізацією ендогенних стовбурових клітин (СК), інкорпорація яких у зону ушкодження забезпечує відновлення тканинних дефектів. Ключовими індукторами мобілізації СК є фактори, які стимулюють утворення колонієстимульованих факторів (КСФ-Г, КСФ-ГМ). Останні спричиняють вихід у периферичну кров широкого спектра стовбурових клітин та клітин-попередниць — гемопоетичних, стромальних, ендотеліальних [27]. Стратегію стимуляції ендогенних СК нині розглядають як перспективний інноваційний метод стимуляції загоєння виразкових дефектів ГДЗ, однак він потребує ретельного теоретичного обґрунтування й експериментальної апробації. Кожна з ліній прогеніторів має уні-

кальний набір антигенів на своїй поверхні, що дає змогу ідентифікувати ці клітини й «відстежувати» їхню долю.

Ключовим джерелом формування *de novo* лінії МФБ вважають стромальні кістково-мозкові СК, виділені з периферичної крові й описані як циркулюючий фіброцит (ЦФ), який експресує CD45, CD34, CXCR4 і колаген I типу [8]. Умовою участі ЦФ у репарації є не тільки їх мобілізація з кісткового мозку, а й успішний хомінг, тобто адгезія і міграція клітин у зону ушкодження. Парадокс ЦФ полягає в тому, що диференціювання ЦФ може відбуватися у різних напрямках. Кінцевий результат залежить від комплексу локальних факторів. За умов ушкодження слизової оболонки утворення МФБ відбувається з фіброblastів під впливом цитокінів, які локально продукуються клітинами-учасницями запалення, резидентними клітинами сполучної тканини, наприклад, при її пухлинній трансформації, а також при зміні хімічного складу ПМК [25]. Індуктором цього перетворення вважають $TGF\beta_1$, який ініціює експресію α -SMA й ОВ-кадгерину [11]. Важливе значення має також наявність у матриці фібронектину, підвищення рівня якого відбиває вираженість ремоделювання позаклітинного матриксу [9].

Не менш важливим джерелом утворення МФБ є перичити судин мікроциркуляторного русла [18]. Ці клітини, розташовані в дуплікації базальної мембрани гемокапілярів і венул, мають розвинений актиновий цитоскелет і з'єднуються з ендотеліоцитами за допомогою щільних контактів. Використання цього джерела визначає участь у репаративному процесі стромальних й ендотеліальних клітин. У деяких роботах і наших спостереженнях [2, 3] показано локалізацію МФБ в асоціації з судинами мікроциркуляторного русла. Існують також докази можливості взаємного перетворення ендотеліальних клітин у МФБ. Умовою такої трансформації *in vitro* є тривала експозиція з прозапальними цитокінами — фактором некрозу пухлин α (ФНП- α) у дозі 50 нг/мл та ІЛ-1 β (10 нг/мл) [17]. Аналогічне трансдиференціювання відбувається під час розвитку серцевого, легеневого або ниркового фіброзу за рахунок реалізації феномена епітеліо-мезенхімальної трансформації. Сутність останнього полягає у формуванні секреторно активних МФБ з клітин спеціалізованого епітелію.

Опубліковані дані свідчать не тільки про поліморфність походження, а й про мінливість популяції МФБ. Згідно з класичними поглядами роль МФБ полягає винятково в реалізації реакції на ушкодження. При цьому МФБ мають унікальний спектр секреторних продуктів. Так, во-

ни здатні продукувати білкові компоненти ПКМ — колаген I, III, V, VII типів [18]. Доведено можливість продукування МФБ компонентів БМ — колагену IV типу й ламініну. Крім того, ця лінія клітин утворює широкий спектр сульфатованих протеогліканів матриксу й БМ (зокрема декорин, перлекан і нідоген), що впливають на проліферацію і міграцію клітин сполучної тканини та епітелію [19]. Важливими продуктами секреції МФБ є фібронектин і тенасцин. Експресія останнього за фізіологічних умов характерна лише для ембріонального морфогенезу, а в зрілому організмі асоційована винятково з репаративним процесом. Тенасцин, як і фібронектин, стимулює диференціацію фібробластів у МФБ за умов ушкодження [5]. Крім компонентів ПКМ, МФБ продукують широкий спектр металопротеїназ та їхніх тканинних інгібіторів (відповідно ММР та ТІМР), які відіграють важливу роль у ремоделюванні матриксу, регуляції міграційної активності клітин, канцерогенезі. До ММР, які синтезують МФБ, належать: колагенази (ММР-1, ММР-8, ММР-13, ММР-18), желатиназа (ММР-2), стромелізин (ММР-3, ММР-7), еластаза (ММР-12), мембранні типи (ММР-14, 15, 16, 17) [19, 23].

У реалізації репарації й епітеліальної реституції провідну роль відіграє продукція МФБ унікального спектра регуляторів, включаючи епіморфін, простагландини, оксид азоту, TGF α , TGF β ₁, епідермальний фактор росту (EGF), кислий й основний фактори росту фібробластів (aFGF й bFGF), фактор росту гепатоцитів (HGF), фактор росту кератиноцитів (KGF), інсуліноподібний фактор росту (IGF-I) [19].

Ефективна репарація передбачає не лише заповнення дефекту стінки грануляціями й епітелізацію поверхні, а й відновлення просторової організації мікроциркуляторного русла, упорядковане розташування (архітектоніку) компонентів МКВ, органо- і тканинспецифічне диференціювання епітеліоцитів і відтворення рельєфу слизової оболонки, унікальної для різних відділів ГДЗ [2, 3]. Підтримання цих параметрів за фізіологічних умов значною мірою пов'язане з наявністю в ГДЗ резидентних МФБ, які зберігають генетичну програму патерну розвитку органа або його частини.

Гастроінтестинальні міофібробласти

Залежно від локалізації та особливостей функціонування виділяють два типи гастроінтестинальних МФБ — інтерстиційні, або клітини Кахала (ІМФБ), та субепітеліальні (СЕМФБ). ІМФБ розташовані в підслизовій основі та м'язовій оболонці шлунка і кишки в асоціації з шаром гладеньких міоцитів. Понад 30 років тому

доведено роль ІМФБ як електричних пейсмейкерів, які контролюють моторну функцію травного каналу (ТК). Ця концепція була доведена різними авторами [5]. Характерно, що ІМФБ розташовані тільки в певних регіонах ТК. Класично вони локалізуються у міжм'язовому просторі — між повздожним та циркулярним шарами м'язової оболонки в шлунку, тонкій і товстій кишці [19]. Крім того, вони можуть розташовуватися у підслизовій основі, поблизу від м'язової оболонки. Для ідентифікації цих клітин використовують антитіла проти c-kit. У ембріонів мишей такі клітини розвиваються з мезенхіми, що виключає нейральне походження МФБ. Плазмамола цих клітин формує численні кавеоли, має багато рецепторів до численних системних і локальних регуляторів, іонні канали й переносники. Вони чутливі до передсердного натрійуретичного гормону, простагландинів, ацетилхоліну, гістаміну, ангіотензину, ендотеліну-1 та ін. Доведено, що ІМФБ є пейсмейкерами для гладеньких міоцитів м'язової оболонки ТК. У кишці ссавців ІМФБ генерують хвилі електричної активності з характерною частотою від 6 до 12 циклів за хвилину залежно від сегмента [18]. Це пов'язане з осциляціями мембранного потенціалу за рахунок змінної провідності для іонів Ca²⁺, тобто з активацією й закриттям вольтаж-залежних Ca²⁺-каналів. Крім того, МФБ можуть модулювати проходження електричних сигналів іншої природи. Це пов'язано не тільки з наявністю численних щільних з'єднань між МФБ та з гладенькими міоцитами, а й зі здатністю модулювати нейротрансмісію. ІМФБ розташовані між нейральними варікозами й гладенькими міоцитами, і є посередниками у нейротрансмісії. ІМФБ продукують ацетилхолін, оксид азоту, вазоінтестинальний пептид (VIP), АТФ і субстанцію P [25]. Вважають, що оксид азоту й монооксид вуглецю, які продукують ІМФБ, можуть відігравати роль нейрального інгібуючого трансмітера.

Не менш цікавою й специфічною лінією клітин є СЕМФБ. Понад 25 років тому було продемонстровано, що МФБ зі стінки тонкої кишки, як і клітини інтестинальної мезенхіми, здатні до індукції розвитку ентодерми. Імплантація клітин лінії типових фіброцитів (виділених з периферичної крові або кісткового мозку) у фетальну ентодерму спричиняла формування глибоких крипт за рахунок посилення проліферації епітелію [26]. Культивування кишкової ентодерми з МФБ зумовлювало специфічну динаміку диференціювання з утворенням ворсинок, вкритих епітелієм з ентероцитами, ендокринними й келихоподібними клітинами. Наявність специфічних клітин, що детермінують органо-специфічний

морфогенез різних відділів ТК, була передбачена російським вченим В.Г. Гаршиним понад 70 років тому [4]. Досліджуючи проблеми запальних та неопластичних захворювань шлунка й кишки, він висловив припущення, що зони розташування епітеліальних стовбурових клітин оточені унікальними клітинами сполучної тканини, які забезпечують їхню здатність до самопідтримання, проліферації та диференціації в певні клітинні типи. Пізніше ця гіпотеза була підтверджена й деталізована завдяки розвитку генетики й молекулярної біології, що дало змогу встановити провідну роль МФБ не тільки в формуванні мікрооточення стовбурових епітеліальних клітин, а й в детермінації специфіки епітелію слизової оболонки ТК під час розвитку [18].

МФБ є активними учасниками морфогенезу ТК. Розвиток слизової оболонки кишки включає два ключових етапи: 1) органогенез (морфогенез), під час якого відбувається взаємодія між ентодермою та мезенхімою з формуванням трубки, що розподілена на передню кишку, середній і задній відділи, та диференціація крипт і ворсинок; 2) цитодиференціація епітеліальних СК в 4 ключових типи (ентероцити, келихоподібні й ендокринні клітини, клітини Панета). Етап складний і включає клітинну адгезію, проліферацію, міграцію, диференціацію і апоптоз.

На першому етапі роль МФБ полягає у формуванні проксимально-дистального градієнта. Механізм цього процесу пов'язують з двофазною індукцією: 1) ентодерма за участю Shh-сигналізації індукує розвиток мезенхіми з утворенням МФБ. Індукуючий вплив ентодерми забезпечує залучення мезенхіми шляхом стимуляції експресії Kruppel-like транскрипційного фактора — KLF5 [14]. Його експресія стимулює експресію фактора росту тромбоцитарного походження (PDGF) і α -SMA в мезенхімі кишки, що розвивається; 2) мезенхімально-епітеліальна індукція, що детермінує специфіку рельєфу, тип і клітинний склад епітелію. Цей процес здійснюється за участю регуляторів транскрипції (Fox1, Nkx2, 3 і сімейства гомеобоксних НОХ-генів), компонентів МКВ (тенасцин, синдекан та інші протеоглікани) і факторів росту (FGFs, HGF, KGF, TGF), спектр яких багато в чому подібний до такого під час репаративної регенерації [18, 19].

Роль субепітеліальних МФБ у підтриманні структурного гомеостазу слизової оболонки гастроуденальної зони

У ТК дорослих МФБ формують мікронішу для епітеліальних СК, розташовуючись переважно в перикрипальному регіоні кишки та навко-

ло перешийків шлункових залоз [5, 18]. МФБ підтримують життєздатність (виживання), проліферацію та специфічний патерн диференціювання епітеліальних СК. Вони забезпечують нечутливість до протиростових сигналів та мають здатність блокувати апоптоз. Цей феномен пов'язують з продукцією МФБ специфічного спектра регуляторів. Крім того, МФБ стимулюють проліферацію прогеніторів покривного епітелію у відповідь на ушкодження. Це забезпечує участь МФБ у загоєнні дефектів завдяки стимулювальним процесам епітеліальної реституції. До факторів, що беруть участь в епітелізації ушкодженої поверхні, належать HGF, KGF (FGF-7, FGF-10), простагландини, CXCL-12 (stromal derived factor). При цьому між епітелієм та МФБ формуються унікальні співвідношення внаслідок взаємної індукції. Так, МФБ продукують HGF, KGF, тоді як рецептори до них (c-met — до HGF й FGFR3b — до KGFs) містяться винятково в епітеліальних клітинах. МФБ є потужними стимуляторами проліферації й міграції прогеніторних клітин епітелію, забезпечують прискорення їхньої міграції й закриття дефекту слизової оболонки (ерозії, виразки) моношаром епітеліальних клітин.

З активністю МФБ пов'язують також появу особливої клітинної лінії при улцерогенезі — ulcer-associated cell lineage [28]. Однак невідомо, яким чином змінюється кількість та розташування МФБ у слизовій оболонці при гострому ушкодженні й розвитку хронічного запального процесу. Відповідь на це запитання й з'ясування механізмів регуляції кількісних та якісних характеристик МФБ допомогли б у пошуку засобів профілактики прогресуючого ускладнення виразкового процесу.

МФБ розташовані не тільки в регіоні епітеліальних СК, а й поблизу покривного епітелію. СЕМФБ виявлено під епітелієм у ТК, починаючи від стравоходу й закінчуючи прямою кишкою. В тонкій кишці ці клітини супроводжують систему «крипта-ворсинка», хоча їхня кількість біля крипт значно перевищує поверхневий пул у ворсинках. Усі вони об'єднані в єдиний сінцитій, розташований у власній пластинці. Крім того, МФБ контактують з перицитами судин мікроциркуляторного русла [3]. У зоні таких міжклітинних контактів виявлено щільні й адгезивні з'єднання [23]. Ультраструктурні дослідження продемонстрували наявність контактів СЕМФБ з нервовими терміналами, що містять синаптичні пухирці. Крім того, показано, що у відповідь на звільнення ацетилхоліну МФБ продукують цитопротектор, вазодилататор та підсилювач продукції слизу й бікарбонатів — ПГЕ2 [19].

Є докази того, що СЕМФБ можуть мігрувати вздовж осі «крипта-ворсинка». Їхній патерн включає проліферацію, міграцію й диференціацію. Використання міченого [³H]-тимідину у кролів показало, що перикрипталні МФБ поділяються та протягом 2–4 днів мігрують до верхівки ворсинок, рухаючись уздовж БМ, а потім зникають за рахунок ексфоціації або апоптозу [22]. При цьому змінюються їхні морфологічні характеристики. Так, перикрипталні МФБ мають дискоїдну форму, але під час руху до ворсинки вони стають зірчастими.

У ворсинках відростки МФБ з'єднані із судиновою стінкою та епітеліальною БМ. Остання має численні фенестри, крізь які можуть проходити відростки МФБ. Субепітеліальна пластинка ретикулярних волокон, яка також містить щілини для міграції лімфоцитів і макрофагів, пронизана МФБ. Останні формують на її поверхні відростки у вигляді ніжок, подібно до подоцитів у нирковому тільці. Відкриття цього факту стало підставою для створення теорії щодо ролі МФБ у транспорті води й електролітів.

Крім участі СЕМФБ у транспортних процесах, припускають також їхню роль у модуляції диференціації епітелію за допомогою факторів росту й продукції компонентів БМ. Показано, що субепітеліальні МФБ секретують колаген IV типу, декорин, синдекан, ламінін і нідоген, а також широкий спектр гепарансульфат-протеогліканів [5, 17]. Останні відіграють важливу роль в ембріональному розвитку, оскільки є корецепторами до TGFβ та інших представників гепаринзв'язаних факторів росту: VEGF, HGF, ILGF-2, Wnts, Shh, FGF-1, FGF-2. Важливими регуляторами диференціації кишкових ентероцитів є морфогенетичні білки кістки (BMP) — BMP-2 і BMP-4. Під час ембріогенезу BMP-2 і BMP-4 впливають на реалізацію сигнального шляху ентодермального фактора Hedgehog (Shh, Ihh) у навколишній мезодермі, регулюючи її розвиток [19]. На сьогодні припускають, що Shh-сигналізація не тільки регулює радіальну диференціацію мезодерми шляхом індукції власної пластинки й підслизової основи, а й модулює розвиток гладеньких міоцитів і нейральних клітин. Експресія BMP-4 регулюється епіморфіном, який продукується МФБ. Модуляторами розвитку епітелію ГДЗ є такі компоненти БМ, як

декорин і синдекан [25]. Декорин, крім зв'язку з представниками TGFβ-сімейства й регуляції їхньої біологічної доступності, може також взаємодіяти з рецепторами до EGF, модулюючи проліферативну відповідь епітеліоцитів. Синдекан, поряд з іншими компонентами й факторами росту, бере участь у виживанні й рості епітелію [5]. Його експресія контролюється транскрипційним фактором Fox1, а ефект на епітеліоцити слизової оболонки ТК реалізується шляхом модифікації Wnt-сигналізації [18].

Завдяки таким анатомічним і структурним зв'язкам, а також широкому спектру речовин, що синтезуються, СЕМФБ можуть виконувати важливу роль у контролі диференціації клітин покривного епітелію. Парадигма МФБ вписується в теорію повторення ключових механізмів ембріонального гістогенезу в процесі репаративної регенерації. Про це свідчать не тільки індуктивна здатність, продукція ключових морфогенів, а й такий «сугубо ембріональний» компонент ПКМ, як тенасцин.

Крім класичних уявлень про роль МФБ у формуванні грануляційної тканини й стимуляції епітеліальної реституції, виявлено низку унікальних функцій цієї популяції клітин у ТК, що реалізуються за фізіологічних умов та після ушкодження. МФБ є активними учасниками органо- і гістогенезу ТК. У постнатальному періоді ці клітини формують мікронішу для СК, продукують унікальні молекули базальної мембрани, компоненти ВКМ та фактори росту, регулюючи процеси проліферації, міграції й диференціації клітин епітелію. МФБ є модуляторами судинної проникності, а також стимуляторами ангіогенезу, пейсмейкерами для гладеньких міоцитів ТК, можуть підсилювати проходження електричних сигналів іншої природи, модулюють нейротрансмісію. МФБ можуть брати участь у модуляції імунної відповіді і запалення, відіграючи критичну роль у репарації ерозій та виразок слизової оболонки ГДЗ. Завдяки необмеженій здатності до реплікації, високої спроможності до інвазії й міграції МФБ можуть індукувати і/або підтримувати неопластичний процес. Розкриття механізму регуляції активності МФБ дасть змогу керувати процесом репарації і реконструювати зовнішні і внутрішні покриви після необоротних ушкоджень.

Список літератури

1. Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника.— М.: Трианда-Х, 1998.— 496 с.
2. Барінов Е.Ф., Сулаева О.М. Просторово-хронологічна характеристика реакції МФБ за умов кровотечі з виразок гастродуоденальної зони // Сучасна гастроентерол.— 2009.— № 2.
3. Барінов Е.Ф., Сулаева О.М. Репарація слизової оболонки дванадцятипалої кишки після виразкової кровотечі // Арх. клін. та експерим. мед.— 2009.
4. Гаршин В.Г. Воспалительные разрастания эпителия, их биологическое значение и отношение к проблеме рака.— М.; Л.: Медгиз, 1939.— 129 с.
5. Кононов А.В. Воспаление как основа Helicobacter pylori-ассоциированных болезней // Арх. патол.— 2006.— Т. 68, вып. 5.— С. 1—6.
6. Кононов А.В. Цитопротекция слизистой оболочки желудка: молекулярно-клеточные механизмы // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.— 2006.— Т. 16, № 3.— С. 12—16.
7. Циммерман Я.С. Проблема хронического гастрит // Клин. мед.— 2008.— № 5.— С. 13—21.
8. Abe R., Donnelly S.C., Peng T. Peripheral blood fibrocytes: differentiation pathway and migration to wound sites // J. Immunol.— 2001.— Vol. 166.— P. 7556—7562.
9. 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.
10. Basson M.D. Gut mucosal healing: is the science relevant? // Am. J. Pathol.— 2002.— Vol. 161.— P. 1101—1105.
11. Brenmoehl J., Miller S.N. Transforming growth factor beta1 induces intestinal myofibroblast differentiation and modulates their migration // World J. Gastroenterol.— 2009.— P. 1431—1442.
12. Butenas S., Bouchard B.A. Tissue factor activity in whole blood // Blood.— 2005.— Vol. 105, N 7.— P. 2764—2770.
13. Chai J., Baatar D., Tarnawski A. Serum response factor promotes re-epithelialization and muscular structure restoration during gastric ulcer healing // Gastroenterology.— 2004.— Vol. 126.— P. 1809—1818.
14. Chai J., Chow J. A critical role of serum response factor in myofibroblast differentiation during experimental oesophageal ulcer healing in rats // Gut.— 2007.— Vol. 56.— P. 621—630.
15. Chai J., Tarnawski A.S. Serum response factor: discovery, biochemistry, biological roles and implications for tissue injury healing // J. Physiol. Pharmacol.— 2002.— Vol. 53.— P. 147—157.
16. Ding Q., Gladson C.L., Wu H., Hayasaka H. Focal adhesion kinase (FAK)-related non-kinase inhibits myofibroblast differentiation through differential MAPK activation in a FAK-dependent manner // J. Biol. Chem.— 2008.— Vol. 283.— P. 26839—26849.
17. Flemstrum G., Sjoblom 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.
18. Gabbiani G. Evolution and clinical implications of the myofibroblast concept // Cardiovasc.— 1998.— Vol. 38.— P. 545—548.
19. Gabbiani G. The biology of the myofibroblast // Kidney Int.— 1992.— Vol. 41.— P. 530—532.
20. Garrett Q., Khaw P.T. Involvement of CTGF in TGFbeta1-stimulation of myofibroblast differentiation and collagen matrix contraction in the presence of mechanical stress // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.— 2004.— Vol. 45.— P. 1109—1116.
21. Gu L., Zhu Y.J., Guo Z.J. Effect of IFN-gamma and dexamethasone on TGF-beta1-induced human fetal lung fibroblast-myofibroblast differentiation // Acta Pharmacol. Sin.— 2004.— Vol. 25.— P. 1479—1488.
22. Harvey K.A., Paranjayana C.N., Zaloga G.P. Diverse signaling pathways regulate fibroblast differentiation and transformation through Rho kinase activation // J. Cell. Physiol.— 2007.— Vol. 211.— P. 353—363.
23. Hinz B., Pittet P., Smith-Clerc J. Myofibroblast development is characterized by specific cell-cell adherens junctions // Mol. Biol. Cell.— 2004.— Vol. 15.— P. 4310—4320.
24. Kondo S., Kagami S., Urushihara M. Transforming growth factor-beta1 stimulates collagen matrix remodeling through increased adhesive and contractive potential by human renal fibroblasts // Biochim. Biophys. Acta.— 2004.— Vol. 1693.— P. 91—100.
25. 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.
26. Oberringer M., Meins C., Bubel M. In vitro wounding: effects of hypoxia and transforming growth factor beta1 on proliferation, migration and myofibroblastic differentiation in an endothelial cell fibroblast co-culture model // J. Mol. Histol.— 2008.— Vol. 39.— P. 37—47.
27. Playford R.J., Ghosh S. Cytokines and growth factor modulators in intestinal inflammation and repair // J. Pathol.— 2005.— Vol. 250.— P. 417—425.
28. Powell D.W., Mifflin R.C. Epithelial cells and their neighbors. I. Role of intestinal myofibroblasts in development, repair, and cancer // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.— 2005.— Vol. 289.— P. 2—7.
29. Sobral L.M., Montan P.F., Martelli-Junior H. Opposite effects of TGF-beta1 and IFN-gamma on transdifferentiation of myofibroblast in human gingival cell cultures // J. Clin. Periodontol.— 2007.— Vol. 34.— P. 397—406.

Э.Ф. Барінов, О.М. Сулаева

Функциональная активность и роль миофибробластов в реализации компенсаторно-приспособительных процессов в гастродуоденальной зоне

Статья посвящена анализу особенностей строения и регуляции гастроинтестинальных миофибробластов, их роли в морфогенезе и заживлении язвенных дефектов стенки гастродуоденальной зоны (ГДЗ). Обсуждаются морфология, маркеры, источники и стимуляторы формирования миофибробластов при повреждении. Приведена характеристика резидентных интерстициальных и субэпителиальных миофибробластов. Интерстициальные миофибробласты являются пейсмейкерами для гладких миоцитов и модулируют нейротрансмиссию, регулируя моторику ГДЗ. Субэпителиальные миофибробласты за счет участия в формировании микронизи для эпителиальных стволовых клеток, регуляции кинетики покровного эпителия, ангиогенеза, сосудистой проницаемости, транспортных процессов и иммунного ответа могут играть критическую роль в репарации эрозий и язв ГДЗ.

Ye.F. Barinov, O.M. Sulayeva

Functional activity and role of myofibroblasts in the realization of the compensatory and adaptive processes in the gastroduodenal zone

The article presents analysis of the peculiarities of construction and regulation of gastrointestinal myofibroblasts, their role in morphogenesis and healing of ulcerative defects in the wall of gastroduodenal zone (GDZ). The morphology, markers, sources and stimulators of the myofibroblasts' formation during the injury have been discussed. The characteristics of the resident interstitial and sub-epithelial myofibroblasts have been presented. Interstitial myofibroblasts are the pacemakers of the smooth myocytes, they modulate neurotransmission, regulating GDZ motility. Sub-epithelial myofibroblasts can play the pivotal role in the reparation of the GDZ erosions and ulcers due to their participation in the formation of micro-niche for the epithelial stem cells, regulation of the kinetics of surface epithelium, angiogenesis, vascular permeability, transport processes and immune response.

Контактна інформація

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

Стаття надійшла до редакції 8 липня 2010 р.