

УДК 616.33/.34-002.34/.35-018

БАРИНОВ Э.Ф., КОНДРАТЕНКО П.Г., СУЛАЕВА О.Н., ЖАРИКОВ С.О., ДЕЛИЙ В.Ю.  
Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, г. Донецк, Украина

## ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫЙ БАРЬЕР: СТРУКТУРНЫЕ И МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ДЕТЕРМИНАНТЫ В НОРМЕ И ПРИ УЛЬЦЕРОГЕНЕЗЕ

**Резюме.** Целью работы является обобщение структурной и молекулярной организации гастроинтестинального барьера. Авторы обсуждают ключевые структуры, молекулы, регуляторы реализации защитной функции слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. Система защиты их слизистой оболочки является многокомпонентной и включает 3 уровня: 1) химический — предэпителиальная защита, или слизисто-бикарбонатный барьер; 2) клеточный — покровный эпителий, формирующий анатомический барьер на пути пептических и биологических факторов; 3) тканевый комплекс клеток и матрикса собственной пластинки, обеспечивающий регуляцию, трофику, контроль кинетики покровного эпителия, реализацию реакций неспецифической и специфической иммунной защиты организма. Многофакторность системной, локальной и паракринной регуляции структур гастроинтестинального барьера определяет возможности развития компенсаторно-приспособительных процессов и может быть мишенью терапевтической коррекции нарушения структурного гомеостаза слизистой оболочки при ulcerogenezе в гастродуоденальной зоне.

В основе патологических изменений стенки желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) при ulcerogenezе лежит повреждение гастроинтестинального барьера (ГИБ) [7]. Параметры данной функциональной системы зависят от ряда факторов, к которым относятся: специфика микробной флоры и иммунологической реактивности организма, состояние регионарного кровотока, механизмы локальной регуляции и цитопротекции, баланс между факторами агрессии (кислота, ферменты, пероксинитриты, желчь и пр.) и статусом слизисто-бикарбонатного буфера [20]. Однако переход от констатации факта значимости ГИБ в поддержании структурного гомеостаза слизистой оболочки (СО) желудка и ДПК к определению стратегии профилактики и восстановления ГИБ, например, при язвенной болезни (ЯБ) и приеме лекарственных препаратов [11], чрезвычайно сложен. Причиной этого является не только многоуровневая организация ГИБ, вариабельность конституционно-морфологических характеристик и регуляции структурных элементов СО гастродуоденальной зоны (ГДЗ) [12], но и отсутствие комплексного подхода к анализу компенсаторно-приспособительных процессов (КПП) в пределах стенки ГДЗ. Отсутствие ясности в данном вопросе, нечеткость трактовки причинно-следственных связей в нарушении структуры ГИБ лимитируют разработку адекватных методов профилактики и терапии патологии ГДЗ.

ГИБ является уникальным примером системы гистогематических барьеров организма, в котором благодаря межтканевым и межклеточным кооперациям реализуется интенсивный селективный транспорт и обеспечивается мощная защита от действия механических, химических и биологических факторов. Система защиты слизистой оболочки ГДЗ включает 3 уровня: 1) химический — предэпителиальная защита, или слизисто-бикарбонатный барьер (СББ); 2) клеточный — покровный эпителий, формирующий анатомический барьер на пути микроорганизмов, численность которых в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) достигает  $10^{10}$ ; 3) тканевый субэпителиальный комплекс клеток и матрикса [3], обеспечивающий регуляцию, трофику, контроль кинетики покровного эпителия, реализацию реакций неспецифической и специфической иммунной защиты организма [16].

**Предэпителиальная защита.** Данный компонент представлен СББ в виде толстой пленки слизи на поверхности покровного эпителия. Толщина данной пленки варьирует в разных отделах ЖКТ, достигая максимума в пилорическом отделе желудка и толстой кишке [20]. Инфицирование *Helicobacter pylori* или прием ulcerогенных препаратов (нестероидных

© Баринов Э.Ф., Кондратенко П.Г., Сулаева О.Н., Жариков С.О., Делий В.Ю., 2013

© «Український журнал хірургії», 2013

© Заславський О.Ю., 2013

противовоспалительных средств (НПВС)) вызывают снижение продукции слизи и бикарбонатов и ассоциированы с уменьшением толщины пленки слизистого геля на поверхности СО и резистентности клеток покровного эпителия к действию пептических факторов [1, 29]. Исходя из этого положения, ключевым фактором, предотвращающим повреждение СО и ulcerогенез, считается поддержание СББ.

Реологические исследования показали, что слизистая пленка, покрывающая поверхность желудка, ДПК и толстой кишки, представляет собой нерастворимый вязкоэластический гель. В нем выделяют 2 фазы: нижнюю — постоянную, не удаляемую при действии кислотно-пептических факторов и в процессе моторики, и верхнюю — лабильную [20]. Основным источником формирования нижней фазы в желудке является покровно-ямочный эпителий (ПЯЭ). В формировании и характеристиках верхней фазы важную роль играет количественный и качественный состав слюны. Со слюной в желудок поступают белки, ферменты, нейромедиаторы, факторы роста, гликопротеины слизи. Кроме того, в формировании поверхностной фазы принимает участие секрет кардиальных и пилорических желез желудка, бrunnerовых желез ДПК. Выделяемые железами и эпителием желудка компоненты слизи блокируют транспорт макромолекул, диффузию пепсина из просвета к эпителию. И наконец, в составе СББ описан фосфолипидный компонент [37]. Предполагается наличие в прикрепленной слизи монослоя или даже нескольких слоев фосфолипидов, обеспечивающих поглощение протонов. Резкое снижение числа фосфолипидов в слизистом геле происходит под воздействием НПВС, желчных кислот, *H.pylori* [29].

Эффективность барьерной функции слизистого геля определяется двумя ключевыми параметрами: структурой геля, от которой зависит стабильность и проницаемость слоя слизи, и толщиной слизистой пленки. В условиях покоя толщина слизи сохраняется постоянной. Удаление слизи (по крайней мере ее поверхностной жидкой фазы) ведет к усилению ее продукции и накоплению в желудке. Причем скорость создания пленки слизи выше в антральной части желудка по сравнению с телом. Это увеличение толщины слизи в основном связано с накоплением жидкой фазы, поскольку толщина плотной, прилежащей к эпителию пленки слизи остается неизменной при повторном удалении слизи. В отличие от желудка в тонкой кишке имеет место постепенное увеличение нижнего слоя слизи с минимальным значением в области ДПК и максимальным в подвздошной кишке. После удаления оставшийся слой слизи в кишке становится тонким и прерывистым. Его истончение наблюдается также при растяжении кишки, что сопровождается увеличением абсорбции питательных веществ из химуса. Однако толщина слизистой пленки в ДПК быстро повышается при стимуляции секреторной функции желудка и поступлении химуса в просвет ДПК. Увеличение секреции слизи происходит также в ответ на локальные факторы, например при действии раздражителей. Показано,

что кислота в просвете ДПК увеличивает скорость накопления слизи после удаления слизистой пленки [29].

Продукция слизи представляет собой уникальный процесс и занимает от 30 до 120 мин. Слизистый гель стабилен. Экспозиция изолированного желудочного слизистого геля в растворе с pH 1–8, гипертоническими солями (в том числе с 2 М NaCl) или желчью не сопровождается дисперсией геля и изменением его реологических свойств. Растворение слизистого геля было возможно в результате протеолиза, ведущего к нарушению мультимерной структуры муцинов.

Сегодня муцины рассматриваются как ключевые химические компоненты, определяющие барьерные свойства слизи в желудке и ДПК [35]. Они не только обеспечивают смачивание поверхности СО, но и формируют вязкоэластический слой, который является мощным защитным барьером. Гельформирующие муцины представляют собой очень крупные молекулы (с молекулярной массой  $5\text{--}45 \times 10^6$  Da), состоящие из мультимеров муциновых единиц ( $2\text{--}3 \times 10^6$  Da). Муцины могут быть кислыми (при содержании сиаловой кислоты или сульфатных групп) или нейтральными. В структуре молекулы муцина различают центрально расположенный белок, а также высокогликозилированную зону. Центральный белок содержит более 5000 аминокислот (среди которых преобладают серин, треонин и пролин), а вокруг упакованы цепи гликанов. Связь центрального домена с гликанами осуществляется с помощью негликозилированного белкового домена, богатого цистеином. Центральные домены формируют между цепями гликанов дисульфидные мостики, что способствует связыванию муциновых единиц с формированием крупных муциновых мультимеров. Важное значение имеет и тип присоединения ацетилгалактозамина к серину или треонину с помощью O- или N-гликозидной связи. Причем гликозилированные участки составляют от 50 до 80 % общей массы молекулы муцина, и именно степень гликозилирования определяет ключевые свойства муцина. Образование олигосахаридных цепей регулируется системой гликозилтрансфераз. При воспалении муцины претерпевают ряд преобразований, связанных с изменением гликозилирования или сульфатирования. Существует сопряженность между процессами и степенью сульфатирования и сиалирования молекул муцинов. Последние процессы играют важную роль в обеспечении резистентности муцина к бактериальной агрессии.

Для типирования муцинов используют гистохимические методы с применением ферментативной и аналитической обработки. Этот подход привел к выделению нескольких типов муцинов. Первый тип — завершённый (MUC2) — характерен для бокаловидных клеток, второй тип — незавершённый — представляет собой комплекс сульфомуцинов, а третий — незавершённый — сиаломуцины. Второму и третьему типу соответствуют MUC1 и MUC5AC. Большинство генов для гельформирующих муцинов расположены на хромосоме 11 p15.5. При картировании нормальной слизистой оболочки желудка оказалось, что она экспрес-

сирует MUC5AC и MUC6. При этом MUC5AC широко экспрессируется эпителиоцитами ПЯЭ в теле желудка и его пилорусе, тогда как MUC6 — мукоцитами в области шейки желез тела желудка и клетками пилорических желез. Внутриклеточно реакция обнаруживается в перинуклеарной зоне [40].

Устойчивость муцинов СО желудка и ДПК во многом зависит от наличия и спектра трефоиловых пептидов (ТФП). Последние представлены семейством пептидов, синтезируемых и секретируемых мукоцитами в ЖКТ. ТФП1 (ранее известный как спазмолитический пептид) продуцируется главным образом в теле и пилорическом отделе желудка ПЯЭ совместно с MUC5AC. Типичным местом экспрессии ТФП2 совместно с MUC6 являются шеечные мукоциты фундальных и пилорических желез. ТФП2 также типирован в клетках ацинусов и верхних отделах протоков дуоденальных желез. ТФП3 и MUC2 являются компонентами секрета бокаловидных клеток кишечника, а также входят в состав секрета клеток слюнных желез [33, 39].

Сочетание ТФП с муцинами наводит на мысль, что они принимают участие в стабилизации слизистого защитного слоя. Установлено, что *in vivo* ТФП2 при взаимодействии с желудочными муцинами уменьшает проникновение протонов через слой слизи [35]. ТФП могут контролировать процесс биосинтеза муцинов, степень их гликозилирования, расположение секреторных гранул, секрецию муцинов, а также защищают их от разрушения полости ЖКТ. Предполагается, что ТФП включаются в процесс олигомеризации молекулы муцинового гликопротеина и усиливают плотность и вязкость слизистого геля. Помимо поддержания резистентности СББ, ТФП принимают участие в регенерации СО [34]. Доказано, что все ТФП являются мотогенными факторами, то есть способны стимулировать процессы миграции клеток без ускорения клеточного деления, что является важным фактором эпителиальной реституции после повреждения ГДЗ [33].

Изучение ассоциации муцин + ТФП при различных вариантах гастродуоденальной патологии привело ученых к заключению о возможности использования данного комплекса в ранней диагностике метаплазий и неоплазий. Это связано с тем, что муцины и ТФП, по сути, являются результатом и маркерами дифференцировки клеток ГДЗ соответственно. Нарушение программы органоспецифической дифференцировки сопровождается изменением спектра продуцируемых молекул. Так, в участках метаплазий и в эпителии ДПК появляется ТФП1. И наоборот, в краевой зоне язв желудка обнаружена экспрессия ТФП2, ассоциированная в основном с метаплазированными клетками [4].

Регуляция секреции слизи обеспечивается нейрально-гуморальными и паракринными факторами [16]. В нормальных условиях поддерживается баланс между скоростью секреции слизи и ее расщепления люминальными протеазами. Важнейшими координаторами секреторной и слизееобразующей функции желудка и ДПК, а также мощными активаторами продукции слизи, богатой муцинами, являются ацетилхолин

(АХ), простагландины (ПГ) и оксид азота (NO) [10, 22]. Угнетение образования NO и ПГ вызывает снижение накопления слизи на 20 и 35 % соответственно. Желудочный патоген *H. pylori* вызывает снижение скорости обновления пленки слизи. Это происходит за счет уменьшения процента мультимерных муцинов по отношению к мономерным, результатом чего является снижение вязкости и стабильности СББ [15, 19, 32]. Защита покровного эпителия от действия соляной кислоты при pH ниже 1,5 обеспечивается с помощью  $\text{HCO}_3^-$  в составе слизистого геля [30].

**Эпителиальная защита.** Выполнение защитной функции покровного эпителия желудка и ДПК связано с тремя ведущими факторами: высокой скоростью обновления (определяемой наличием эпителиальных стволовых клеток (СК)), способностью к секреции  $\text{HCO}_3^-$  и мощной системой межклеточных контактов [2]. Поддержание эпителиального компонента защиты ГИБ обеспечивается высокой скоростью обновления клеток покровного эпителия, источником которого являются стволовые клетки, расположенные на дне желудочных ямок и кишечных крипт [8]. При этом образующиеся в результате пролиферации клетки мигрируют на поверхность, что сопровождается их дифференцировкой и усилением транспортной активности, образования слизи и секреции бикарбонатов [13].

При остром повреждении в зоне, лишенной слизисто-эпителиального барьера, формируется шапочка из фибрина и слизи, которая представляет собой неприкрепленный слой. Зона эрозивного дефекта быстро эпителизируется — в течение 15–30 мин [11]. При возникновении обширных дефектов слизистой оболочки, сочетающихся с хроническим воспалением, СК формируют особую репаративную клеточную линию — язвенно-ассоциированную клеточную линию (ЯАКЛ) [13]. Впервые эта клеточная популяция была описана при болезни Крона. Эти клетки имеют интенсивную ШИК-реакцию, формируют мелкие тубулы или ацинарные структуры, которые сливаются в крупные железы, распространяющиеся в сторону просвета органа, покрывая зону грануляционной ткани. Интересен фенотип этих клеток — содержащиеся в них муцины имеют полиморфный центральный белок. Муцин MUC5AC и ТФП1 обнаруживаются в дистальных отделах и клетках ямки, а MUC6 и ТФП2 — в клетках, покрывающих грануляции и ЯАКЛ [33]. Сходные морфогенетические изменения при язвенном процессе в разных регионах ЖКТ привели к пониманию, что в репарации морфологического дефекта участвуют стереотипные механизмы независимо от природы повреждающего фактора.

Это привело к разработке новой стратегии коррекции дисрегенераторных заболеваний ЖКТ — выделению и трансплантации гастроинтестинальных СК [13]. Внедрение и апробация данной концепции базируется на данных молекулярной биологии, позволивших определить маркеры и свойства эпителиальных СК.

Например, клетки, выделенные со дна крипт ДПК, имеют ряд специфических маркеров [25]:

1) бета-катенин — мультифункциональный белок, играющий роль в механизмах адгезии и сигнальной трансдукции, локализуется в ядре клеток на ограниченном участке крипт;

2) Wnt — система сигнальных трансдукторов, ассоциированная с бета-катенином и Т-клеточным фактором-4 (Tcf-4). У мышей с удаленным геном Tcf-4 отсутствует зона, содержащая СК. Tcf-4 является основным фактором передачи информации в связке Wnt/бета-катенин. Wnt располагается в криптах, преимущественно в участках скопления незрелых клеток. Снижение экспрессии ведет к снижению пролиферации клеток;

3) Musashi-1 — с этой молекулой связывают способность СК к самообновлению. Эта молекула представляет собой связанный с РНК белок, широко экспрессируемый в СК нервной ткани. Экспрессия Musashi-1 в кишке в основном ассоциирована с зоной расположения СК;

4) Notch-ассоциированная сигнализация — играет ведущую роль в развитии организма. В частности, обмен сигналами между соседними клетками через Notch-рецепторы включает программы дифференцировки, пролиферации или апоптоза. Данный маркер характерен для эпителиальных СК не только в ЖКТ, но и, например, в коже. Исходя из материалов генетических исследований, в нисходящем потоке Notch выделено несколько факторов транскрипции, определяющих развитие разных клеточных линий;

5) Hes-1 — главный фактор транскрипции в нисходящем потоке Notch сигнальной системы, определяет развитие клеток абсорбтивного типа. Math-1 — снижает количество клеток абсорбтивного типа, но повышает количество клеток с секреторным фенотипом;

6) Neurogenin-3 — снижает количество нейроэндокринных клеток;

7) BETA2 neuroD — ограничивает популяцию клеток, продуцирующих серотонин и холецистокинин.

Однако, решая проблемы выделения, выращивания и применения СК, нужно помнить о том, что важно не только количество клеток, способных закрыть дефект при ульцерогенезе, но и их качество, позволяющее восстановить СББ. Это требует разработки стратегии управления дифференцировкой клеток покровного эпителия желудка и ДПК.

Несмотря на важнейшую роль секреции  $\text{HCO}_3^-$  в защите слизистой оболочки, молекулярные механизмы, ответственные за транспорт аниона в состав СББ, неясны. Сегодня среди механизмов секреции  $\text{HCO}_3^-$  обсуждается роль двух основных семейств: SLC4 ( $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$  обменника и  $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$  котранспортеров) или SLC26 (анионные обменники, включая  $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$  обменники). Роль  $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$  обменника весьма привлекательна, особенно в желудке, поскольку диффузия  $\text{H}^+$  и  $\text{Cl}^-$  в слизистый гель одновременно обеспечивает нейтрализацию кислоты и обосновывает транспорт в клетку хлора, который является основной движущей силой для  $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$  обменника [21]. Эта гипотеза получила подтверждение в экспериментах с использованием DIDS [33, 34], ингибитора электронейтрального  $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$  обменника и сопряженных с ним транспортеров.

Сравнительный анализ экспрессии различных обменников в ДПК позволил выяснить, что доминирующим вариантом является PAT1, за ним следует DRA и AE4. При этом PAT1 является главным источником секреции  $\text{HCO}_3^-$  (или абсорбции  $\text{Cl}^-$ ). Наличие нескольких обменников в апикальной мембране эпителия ДПК предполагает возможность дифференциальной регуляции транспорта  $\text{HCO}_3^-$  в просвет ДПК в физиологических и патологических условиях.

Не менее важна высокая активность в клетках покровного эпителия карбоангидраз (цитоплазматических и мембранных), обеспечивающих образование бикарбонатных анионов. Эпителий кишечника экспрессирует карбоангидразу 1-го типа (KA1), однако более распространенной изоформой является KA2, которая присутствует не только в эпителии ГДЗ, но и в эритроцитах. Важнейшим стимулятором KA2 в клетках ГДЗ является гистамин, который связывается с активным центром фермента и участвует в челночном механизме движения протонов между активным участком молекулы и жидкой средой. Кроме того, гистамин может стимулировать транскрипцию гена KA2. Мощными неконкурентными ингибиторами KA1 и KA2 являются соли желчных кислот — дезоксихолат, холат, гликохолат, таурохолат. Под влиянием этих солей в организме по ходу гепатоэнтеральной циркуляции происходит угнетение активности КА, которое может привести к уменьшению секреции бикарбонатов.

В целом секреция  $\text{HCO}_3^-$  и  $\text{H}^+$  происходит ритмично, причем между пиками их секреции зафиксировано 8 часов разницы. Это свидетельствует о наличии циркадной регуляции секреторной функции покровного эпителия и париетальных клеток. Одним из элементов регуляции такой секреции могут быть эндокринные энтерохромаффинные (ЕС) клетки открытого типа, имеющие доступ к просвету. Данные клетки чувствительны к изменению рН и  $\text{pCO}_2$  [36]. Они обильно иннервированы: на них есть окончания эфферентных нейронов симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы (ВНС). Их стимуляция сопровождается не только продукцией гормонов-регуляторов, но и, в силу богатой афферентной и эфферентной иннервации, запуском рефлекторного ответа со стороны ВНС, важным участником которой является блуждающий нерв [12]. Ваготомия предотвращает повышение  $\text{HCO}_3^-$ , вызванное периферической или центральной стимуляцией СО ДПК. Стимуляция ЕС-клеток приводит к снижению в их цитоплазме концентрации серотонина, что отражает усиление секреции данного гормона [24]. Серотонин повышает секрецию бикарбонатов клетками покровного эпителия ДПК через 5-HT<sub>4</sub> рецепторы [42]. ЕС-клетки выделяют также уруганилин (структурный аналог мелатонина) [22]. При повышении  $\text{H}^+$  в просвете происходит усиление выделения уруганилина и секреции  $\text{HCO}_3^-$  в ДПК. Важно отметить, что общее количество мелатонина, продуцируемого в кишечнике, в 400 раз превышает уровень в мозге. Мелатониновые рецепторы широко распространены в ЖКТ, с максимумом



связывания в ворсинках кишки. Внутриаертериальная инфузия мелатонина или агониста мелатониновых рецепторов дуоденального сегмента у крыс ведет к повышению секреции  $\text{HCO}_3^-$ . Аналогичный эффект был зарегистрирован при люминальной стимуляции мелатонином [6]. Влияние мелатонина на клетки покровного эпителия ДПК осуществляется через  $M_2$ -рецепторы и связано с повышением внутриклеточного  $\text{Ca}^{2+}$ .

Важная роль в поддержании статуса гастроинтестинального барьера принадлежит и центральным звеньям рефлекторной регуляции ЖКТ. Так, внутрижелудочковое введение агониста  $\alpha_1$ -адренорецепторов ( $\alpha_1$ -АР) фенилэфрина вызывает 5-кратное усиление продукции  $\text{HCO}_3^-$  в ДПК. Предварительное лечение празозином (антагонист  $\alpha_1$ -АР) ингибировало этот эффект при введении внутрь желудка, но не оказывало влияния при введении внутривенно, что отражает исключительно центральный механизм действия фенилэфрина. Помимо адренергической регуляции, в контроле защитной функции СО ДПК принимают участие тиреотропин-релизинг гормон (ТРГ) и энкефалины. Сравнение эффектов агониста  $\alpha_1$ -АР, ТРГ и диазепама показало, что при центральной инфузии ТРГ и диазепама стимуляция продукции  $\text{HCO}_3^-$  в ДПК возрастала в 2 раза, тогда как фенилэфрин вызывал 5-кратное повышение продукции бикарбонатов. Более детальное изучение эффектов указанных регуляторов выявило различия в механизмах реализации защитного действия. Показано, что эффект фенилэфрина реализуется через стимуляцию  $\text{ECS}_2$ -клеток, продуцирующих мелатонин, а введение антагониста  $M_2$ -рецепторов к мелатонину предотвращает вызванное интравентрикулярным введением фенилэфрина повышение продукции  $\text{HCO}_3^-$ . При внутрижелудочковом введении ТРГ происходит стимуляция интрамуральных нейронов в ЖКТ с последующим высвобождением вазоинтестинального пептида (ВИП) и ацетилхолина.

**Субэпителиальная защита.** Обеспечивается за счет трех ведущих компонентов собственной пластинки слизистой ГДЗ. К ним относятся: 1) соединительная ткань; 2) микроциркуляторное русло, имеющее уникальную пространственную организацию в различных отделах ГДЗ; 3) система иммунной защиты СО.

Состояние микроциркуляторного русла определяет интенсивность кровотока [17], что поддерживает трофику и оптимальный интерстициальный уровень  $\text{H}^+$  при активации секреторной функции желудка. Усиление кровотока связывают с рефлекторным повышением высвобождения холецистокинина и вазоинтестинального пептида при стимуляции афферентов СО желудка. Важными регуляторами локальной микроциркуляции являются также простагландины и NO, свою лепту в модуляцию кровотока вносят гистамин и серотонин [10]. На транспортные процессы в эндотелии и ангиогенез оказывают влияние компоненты крови: тромбоциты и их факторы роста, лейкоциты и выделяемые ими цитокины, представители системы коагуляции крови — тромбин, тромбопластин и др. В свою очередь, активация эндотелия микрососудов СО определяет рекрутиро-

вание и хоминг лейкоцитов в поддержании иммунологического гомеостаза ГДЗ и организма в целом.

Субэпителиальная иммунная защита желудка обеспечивается местной лейкоцитарной системой и антителами класса А. Ее анализ интересен не только с точки зрения смены клеточных популяций в динамике пищеварительного процесса, но и с позиции иммунологической реактивности. По нашему мнению, отражением специфики реактивности организма является разнообразие форм воспалительного поражения СО при повреждении. В этом контексте важно отметить два положения. Во-первых, иммунная система является важным посредником в изменении нейтрального контроля процессов, в том числе и пищеварения. Цитокины и медиаторы воспаления модулируют пролиферацию, миграцию и дифференцировку эпителия и фибробластов, регулируют проницаемость эндотелия и ремоделирование матрикса соединительной ткани. Во-вторых, структуры иммунной системы иннервированы — афферентное звено представлено чувствительными нервными волокнами вагуса, эфферентное — волокнами как симпатической, так и парасимпатической нервной системы. И наконец, лейкоциты являются мишенями нейромедиаторов, поскольку имеют рецепторы к ним. Причем существует специфическое распределение субтипов рецепторов на разных лейкоцитах, что разграничивает участие нейромедиаторов в реализации неспецифической и специфической иммунной защиты. Так,  $\alpha$ -адренорецепторы имеются только на нейтрофилах и моноцитах, тогда как  $\beta$ -рецепторы экспрессируются преимущественно на поверхности лимфоцитов. Моноциты и лимфоциты экспрессируют рецепторы к АХ. Более того, доказана возможность продукции ими АХ, что привело к появлению понятия ненейрального АХ, регулирующего иммунные реакции наряду с цитокинами [24]. В конечном итоге расовые, этнические и индивидуальные особенности функционирования иммунной системы и экспрессии на иммунокомпетентных клетках рецепторов к нейроморальным факторам определяют полярность иммунного ответа на действие антигенов, в том числе на *H. pylori* [5, 9, 14]. Примером тому может быть так называемая «африканская загадка»: при очень высокой колонизации *H. pylori* аборигены редко имеют язву желудка или ДПК, что связывают с преимущественным включением поляризованного  $\text{Th}_2$ -иммунного ответа, ведущего к стимуляции антигензависимой пролиферации и дифференцировки В-лимфоцитов, образованию плазматических клеток, продуцирующих иммуноглобулины класса А, которые транспортируются на поверхность СО желудка. Альтернативным вариантом является включение реакции клеточного иммунитета при стимуляции  $\text{Th}_1$ -ответа. Продуцируемые при этом цитокины — интерферон- $\gamma$  (Инф- $\gamma$ ) и фактор некроза опухоли  $\alpha$  — включают каскад событий, способствующих ульцерогенезу. Так, Инф- $\gamma$  вызывает стимуляцию G-клеток и гипергастринемию, а также активацию апоптоза париетальных клеток. Следствием этого является начальное повышение кислотности, быстрое

истощение париетальных клеток с последующей атрофией СО желудка. Подавление Инф- $\gamma$  препятствует развитию гиперхлоргидрии и атрофии даже при отсутствии *H. pylori*. Пептические язвы редко развиваются у пациентов с иммуносупрессией при назначении циклоспорина А. Это привело к заключению, что генетически закрепленная гетерогенность иммунного ответа и воспаления у человека является основой гетерогенности *H. pylori*-ассоциированной патологии.

Наименее востребованными в клинической практике на сегодня являются знания о состоянии первого из обозначенных компонентов субэпителиальной защиты ГДЗ — состава соединительной ткани собственной пластинки СО. Между тем именно данный компонент является носителем уникальных клеток — миофибробластов, обеспечивающих репаративные процессы и регулирующих кинетику покровного эпителия [8, 11]. Согласно современной концепции, в ЖКТ присутствует два пула постоянных миофибробластов [3, 28]. Первый формирует интерстициальную сеть в мышечной оболочке желудка и кишки, а второй представлен группами клеток, расположенных в дискретных зонах слизистой оболочки. Последние включают перикрип-тальный регион СО кишки и зону вокруг перешейка желез желудка. Здесь миофибробласты формируют микроишу для эпителиальных СК, регулируя их самоподдержание, выживание и пролиферацию [23]. Они обеспечивают нечувствительность к антиростовым сигналам и обладают способностью блокировать апоптоз. Данный феномен связывают с продукцией миофибробластами специфического спектра регуляторов (факторов роста и сигнальных молекул), включая фактор роста гепатоцитов, фактор роста кератиноцитов, другие сигнальные молекулы — APC, Tcf-4, Cdx-1, Cdx-2, играющие важную роль в биологии СК.

Кроме того, миофибробласты оказывают стимулирующий эффект на пролиферацию прогениторов покровного эпителия в ответ на повреждение [27]. Этот факт обеспечивает активное участие миофибробластов в заживлении дефектов СО, стимулируя процесс эпителиальной реституции. При этом между эпителием и миофибробластами формируются уникальные взаимодействия, основанные на взаимной индукции. Так, миофибробласты продуцируют HGF, KGF, тогда как рецепторы к ним (c-met — к HGF и FGFR3b — к KGFs) экспрессируются исключительно в эпителиальных клетках. С другой стороны, TGF- $\beta$  и ТФП, вызывающие активацию миофибробластов, продуцируются эпителиальными клетками. Благодаря таким взаимодействиям миофибробласты являются мощными стимуляторами пролиферации прогениторных клеток эпителия, обеспечивая ускорение их миграции и закрытие дефекта слизистой (эрозии, язвы) монослоем эпителиальных клеток [3]. С активностью миофибробластов связывают также появление ЯАКЛ. Однако о том, как меняется количество и расположение миофибробластов в слизистой оболочке при остром повреждении и развитии хронического воспалительного процесса, известно мало. Хотя очевидно, что ответ на

данный вопрос и выяснение механизмов регуляции количественных и качественных характеристик миофибробластов помогли бы в раскрытии загадки патогенеза язвообразования и поиска путей профилактики прогрессирования и осложнения язвенного процесса.

Немаловажную роль в поддержании ГИБ играет химический состав матрикса соединительной ткани, определяющий механическую резистентность и транспорт веществ от покровного эпителия к эндотелию сосудов [17]. В СО ЖКТ есть разные типы коллагена — I, III, IV и V (тип V формирует тонкие фибриллы, которые располагаются вдоль волокон I и III типа). При язвенном поражении антрального отдела желудка отмечено ответное усиление экспрессии коллагенов I и III типа, что способствует заживлению язв. Это подтверждалось в эксперименте с ацетатными язвами — на 3-й день эксперимента отмечено усиление транскрипции проколлагена I типа в подслизистой оболочке вокруг язвенного дефекта. Высокая экспрессия мРНК проколлагена I типа продолжалась до 15-го дня, причем не только в подслизистой, но и между слоями мышечной оболочки, а также в серозной оболочке и в собственной пластинке СО желудка. Лишь спустя 30 дней происходило снижение сигнала. При этом продукция I и IV типа коллагенов хотя и повышалась, но была значительно ниже, чем I коллагена. Коллаген III типа преобладал в клетках соединительной ткани под зоной некроза. Коллаген IV типа и ламинин, являющиеся компонентами базальных мембран, были найдены по краю язвенного поражения СО желудка. Причем индометацин снижал экспрессию коллагена IV типа, что свидетельствует о роли простагландинов [22] в эпителизации язвенного дефекта. В экспериментах с разными моделями язв у лабораторных животных показано, что важнейшую роль в репарации при глубоких повреждениях играет гликопротеин фибронектин.

В последнее время важное место в регуляции гомеостаза соединительной ткани, в том числе в ЖКТ, отводят семейству глипролинов — регуляторных пептидов, простейших пролин- и глицинсодержащих регуляторных белков [41]. По своему происхождению они являются малыми фрагментами коллагена, а их биологические эффекты включают: 1) регуляцию свертывания крови, фибринообразования, агрегации тромбоцитов; 2) модуляцию антикоагулянтной и фибринолитической активности крови; 3) поддержание гомеостаза СО желудка; 4) регуляцию активности лейкоцитов и выживаемости клеток в условиях окислительного стресса, снижение дегрануляции тучных клеток и пр. К этому семейству относятся: Pro-Gly (PG); Gly-Pro (GP); Pro-Gly-Pro (PGP); цикло-Pro-Gly и др. Так, пептиды PG и PGP оказывают антитромботическое действие, повышают активность тканевого активатора плазминогена, а также снижают содержание антиплазминов в плазме крови. Кроме того, глипропролины обладают широким спектром противоязвенной активности при повреждении СО желудка этанолом, стресс-индуцированных язвах, индометациновой модели, перевязке пилоруса, при введении вещества 48/80, вызывающего деграну-

ляцию тучных клеток. Источником образования глипролинов являются эндогенный или поступивший с пищей коллаген или эластин. Это связано с химизмом и особенностями метаболизма коллагена.

Молекула коллагена содержит большое количество повторов Gly-X-Y, где в X-положении чаще всего находится пролин, а в положении Y — транс-4-гидроксипролин. Глицин, являясь наименьшей из аминокислот и повторяясь в каждой третьей позиции, позволяет трем полипептидным  $\alpha$ -цепям коллагена плотно прилегать друг к другу. Остатки гидроксипролина придают структуре коллагена большую прочность.

Оказалось, что в фибробластах перед секрецией коллаген проходит стадию созревания, представляющую собой частичный гидролиз уже собранных полипептидов. При этом в норме значительная часть вновь синтезированного коллагена подвергается гидролизу (по данным разных авторов, эта судьба постигает от 10 до 60 % коллагена) и секретируется из клеток в виде малых пептидов, состоящих менее чем из 5 аминокислот. Предполагается, что увеличение деградации вновь синтезированного коллагена является тем механизмом, посредством которого клетки контролируют количество и качество продуцируемого коллагена. Они распознают дефектные молекулы и разрушают их непосредственно перед секрецией (дефектные коллагеновые молекулы могут синтезироваться в результате дефицита витамина С или вследствие мутаций). Увеличение внутриклеточной деградации коллагена связано с работой лизосомальных эндопептидаз. Стадия деградации коллагена и является одним из ведущих механизмов образования эндогенных гидроксипролинов. Доказанный протекторный и лечебный эффект глипролинов при заживлении язвы требует большего внимания при рассмотрении механизмов их действия. Ключевую роль при этом отводят увеличению кровотока в СО желудка при снижении продукции кислот. Установлено повышение продукции бикарбонатов и слизи, стабилизация тучных клеток и ограничение воспаления в зоне повреждения. Известно, что под действием глипролинов происходит нормализация стрессогенного поведения. Не исключено анальгетическое действие глипролинов. Два последних эффекта связывают с центральными эффектами глипролинов, которые благодаря низкой молекулярной массе могут проникать через гематоэнцефалический барьер.

И наконец, объем и химический состав межклеточного вещества во многом зависят от интенсивности деградации, ведущим механизмом которой является секреция матриксных металлопротеиназ (ММП). В физиологических условиях ММП играют роль в процессах морфогенеза, ремоделирования и резорбции тканей, миграции, адгезии и дифференцировки клеток. В патологических условиях ММП вовлечены в патогенез воспалительных и деструктивных процессов, включая ulcerогенез, инвазию и метастазирование опухолей. Большинство ММП, разрушающих коллаген, могут выделяться в ответ на экзогенные сигналы — факторы роста, фибробластный эфир, в результате

взаимодействия с элементами внеклеточного матрикса. ММП-8 и ММП-9 накапливаются в секреторных гранулах нейтрофилов и эозинофилов, а ММП-7 депонированы в секреторных экзокриноцитах желудочных желез. Parietalные клетки желудочных желез экспрессируют ММП-1, -2 и -9. При этом ММП-2 и ее тканевый ингибитор (ТИМР) локализованы в цистернах эндоплазматического ретикулума, а ММП-1 и ММП-9 расположены в тубулярных структурах цитоплазмы. Интересно, что в теле желудка экспрессия ММП-2 и ММП-9 выше, чем в пилорическом. Важным физиологическим активатором ММП является плазмин, который инициирует каскад реакций активации ММП. Снижение активности ММП происходит под действием ТИМР. Инактивация ММП в плазме крови может происходить также неспецифически при взаимодействии с  $\alpha_2$ -макрोगлобулином.

Таким образом, ГИБ является сложной многокомпонентной системой с многоуровневой системой регуляции на молекулярном, ультраструктурном, клеточном, тканевом и органном уровне. Каждый из компонентов ГИБ взаимосвязан с остальными структурами. При этом изменение любого структурного компонента ГИБ или молекулярных механизмов его регуляции вызывает комплексную перестройку ГИБ. Многофакторность системной, локальной и паракринной регуляции структур ГИБ определяет возможности развития компенсаторно-приспособительных процессов, ограничивающих повреждение СО.

## Список литературы

1. Ахмедов В.А. Гастропатия, обусловленная нестероидными противовоспалительными препаратами: от понимания механизмов развития к разработке стратегии лечения и профилактики / В.А. Ахмедов, В.А. Винжегина, А.Н. Судакова // Тер. арх. — 2007. — № 2. — С. 81-85.
2. Математическое моделирование кинетики покровно-язвенного эпителия желудка / Баринов Э.Ф., Лях Ю.Е., Сулаева О.Н. [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2010. — Т. 9, № 9. — С. 63-68.
3. Баринов Э.Ф. Гастроинтестинальные миофибробласты — роль в регуляции физиологической активности и репарации желудочно-кишечного тракта / Э.Ф. Баринов, О.Н. Сулаева // Рос. журнал гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2010. — Т. 20, № 3. — С. 19-28.
4. Экспрессия p53 в клетках краевой зоны язвенных дефектов двенадцатиперстной кишки при остром кровотечении / Сулаева О.Н., Баринов Э.Ф., Игнатьева Л.Н., Баранова Е.В. // Морфология. — 2009. — Т. 3, № 3. — С. 116-119.
5. Васильев Ю.В. Патогенетические аспекты *Helicobacter pylori* / Ю.В. Васильев, В.С. Беляева // Экспер. и клин. гастроэнтерол. — 2006. — № 1. — С. 28-37.
6. Жернакова Н.И. Роль мелатонина в патогенезе заболеваний пищеварительной системы / Н.И. Жернакова, С.Н. Рыбникова // Клин. мед. — 2008. — № 4. — С. 14-18.



7. Козырев С.А. Гастродуоденальные язвы / С.А. Козырев. — Минск, 2007. — 140 с.
8. Особенности апоптозной активности и экспрессии регуляторных молекул (Ki-67, BCL-2) эпителиоцитов слизистой оболочки желудка в реализации каскада Корреа / Комаров Ф.И., Осадчук А.М., Осадчук М.А. [и др.] // Клин. мед. — 2007. — № 10. — С. 48-51.
9. Кононов А.В. Воспаление как основа *Helicobacter pylori*-ассоциированных болезней // Архив патол. — 2006. — Т. 68, № 5. — С. 1-64.
10. Лазебник Л.Б. Роль оксида азота (NO) в этиопатогенезе некоторых заболеваний органов пищеварения / Л.Б. Лазебник, В.Н. Дроздов, Е.Н. Барышников // Экспер. и клин. гастроэнтерол. — 2005. — № 2. — С. 13-17.
11. Состояние клеточного обновления (пролиферация и апоптоз) слизистой оболочки желудка у ревматологических больных / Мавляков И.Р., Маруфханов Х.М., Орзиев З.М., Гильдиева М.С. // Клин. мед. — 2008. — № 5. — С. 30-33.
12. Михайлов В.В. О влиянии стимуляции М-холинорецепторов на аккумуляцию норадреналина в слизистой оболочке пищевода и желудка крыс / В.В. Михайлов, М.А. Гордеева, В.Н. Матвеева // Бюл. эксперим. биол. и мед. — 1998. — Т. 125, № 4. — С. 378-380.
13. Роль диффузной эндокринной системы и клеточного обновления колоноцитов в формировании клинических вариантов синдрома раздраженного кишечника у лиц молодого возраста / Осадчук А.М., Осадчук М.А., Балашов А.В., Кветной И.М. // Клин. мед. — 2008. — № 3. — С. 33-36.
14. Осадчук А.М. Роль маркеров клеточного обновления (BCL-2, Ki-67) и апоптоза эпителиоцитов в возникновении опухолевых заболеваний желудка, ассоциированных с *Helicobacter pylori* // Клин. мед. — 2008. — № 5. — С. 32-35.
15. Пиманов С.И. Динамика морфологических и функциональных характеристик слизистой оболочки желудка после эрадикации *Helicobacter pylori* у больных с язвами двенадцатиперстной кишки / С.И. Пиманов, Е.В. Макаренко, А.В. Ворopaев // Тер. арх. — 2006. — № 2. — С. 26-31.
16. Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки: морфофункциональные, нейроэндокринные и клинические параллели / Рапопорт С.И., Жернакова Н.И., Процаев К.И. [и др.] // Клин. мед. — 2008. — № 3. — С. 28-30.
17. Самонина Г.Е. Гомеостаз слизистой оболочки желудка и кровотока. Сообщение 1. Механизмы поддержания адекватного кровотока в слизистой оболочке желудка / Г.Е. Самонина, С.Е. Жуйкова // Усп. физиол. наук. — 2001. — Т. 32, № 4. — С. 60-72.
18. Локализация активных ионов водорода в слизистой оболочке желудка / Сулейманов З., Гидаятов А., Караев Г. [и др.] // Клин. мед. — 2006. — № 9. — С. 66-68.
19. Циммерман Я.С. Этиология, патогенез и лечение язвенной болезни, ассоциированной с *Helicobacter pylori*-инфекцией: состояние проблемы и перспективы // Клин. мед. — 2006. — № 3. — С. 9-17.
20. Allen A. Gastroduodenal mucus bicarbonate barrier: protection against acid and pepsin / A. Allen, G. Flemstrom // Am. J. Physiol. Cell Physiol. — 2005. — Vol. 1. — P. 1-19.
21. Baumgartner H.K. Regulated alkali secretion acts in tandem with unstirred layers to regulate mouse gastric surface pH / H.K. Baumgartner, M.H. Montrose // Gastroenterol. — 2004. — Vol. 126. — P. 774-783.
22. Brzozowski T. Importance of the pineal gland, endogenous prostaglandins and sensory nerves in the gastroprotective actions of central and peripheral melatonin against stress-induced damage / T. Brzozowski, P.C. Konturek, K. Zwirska-Korczala // J. Pineal Res. — 2005. — Vol. 4. — P. 375-385.
23. Chai J. A critical role of serum response factor in myofibroblast differentiation during experimental oesophageal ulcer healing in rats / J. Chai, J. Chow // Gut. — 2007. — Vol. 56. — P. 621-630.
24. Chung S.C.S. Randomized comparison between adrenaline injection alone and adrenaline injection plus heat probe treatment for actively bleeding peptic ulcers / S.C.S. Chung, J.Y. Lau, J.J. Sung // BMJ. — 1997. — Vol. 314. — P. 1307-1311.
25. Dimaline R. Attack and defence in the gastric epithelium — a delicate balance / R. Dimaline, A. Varro // Exp. Physiol. — 2007. — Vol. 92. — P. 591-601.
26. Gawenis L.R. Impaired acid secretion in mice with a targeted disruption of the NHE4 Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchanger / L.R. Gawenis, J.M. Greeb // J. Biol. Chem. — 2005. — Vol. 280. — P. 12781-12789.
27. Giannakis M. Molecular properties of adult mouse gastric and intestinal epithelial progenitors in the niches / M. Giannakis, T. Stappenbeck, J.S. Mills // J. Biol. Chem. — 2006. — Vol. 281. — P. 11292-11300.
28. Hinz B. The myofibroblast: one function, multiple origins / B. Hinz, S.H. Phan // Am. J. Pathol. — 2007. — Vol. 170. — P. 1807-1816.
29. Impaired mucus-bicarbonate barrier in *Helicobacter pylori*-infected mice / Henriksnas J., Phillipson M., Storm M. [et al.] // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. — 2006. — Vol. 291(3) — P. 396-403.
30. SLC26A9 is expressed in gastric surface epithelial cells, mediates Cl<sup>-</sup>/HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>-exchange, and is inhibited by NH<sub>4</sub><sup>+</sup> (Report) / Xu J., Henriksnas J., Barone S. [et al.] // Am. J. Physiol. Cell Physiol. — 2005. — Vol. 289(2). — P. 493-505.
31. Identification of an apical Cl<sup>-</sup>/HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> exchanger in gastric surface mucous and duodenal villus cells / Xu J., Barone S., Petrovic S. [et al.] // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. — 2003 — Vol. 285. — P. 1225-1234.
32. Kusters J.G. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection / J.G. Kusters, A.H.M. van Vliet, E.J. Kuipers // Clinical Microbiology Reviews. — 2006. — Vol. 19. — P. 449-490.
33. Karam S.M. Trefoil factor 1 is required for the commitment programme of mouse oxyntic epithelial progenitors / S.M. Karam, C. Tomasetto, M.C. Rio // Gut. — 2004. — Vol. 53. — P. 1408-1415.
34. Khan Z.E. Transcriptional regulation of the human trefoil factor 1 by gastrin / Z.E. Khan, T.C. Wang // Gastroenterol. — 2003. — Vol. 125. — P. 510-523.



35. *Distinct pathways of cell migration and antiapoptotic response to epithelial injury: structure-function analysis of human intestinal trefoil factor* / Kinoshita K., Taupin D.R., Itoh H., Podolsky D.K. // *Mol. Cell. Biol.* — 2000. — Vol. 20. — P. 4680-4690.
36. *Epithelial carbonic anhydrases facilitate PCO<sub>2</sub> and pH regulation in rat duodenal mucosa* / Mizumori M., Meyerowitz J., Takeuchi T. [et al.] // *Physiol.* — 2006. — Vol. 573(3). — P. 827-842.
37. *The importance of mucus layers and bicarbonate transport in preservation of gastric juxtamucosal pH* / Philipson M., Atuma C., Henriksnas J., Holm L. // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* — 2002. — Vol. 282(2). — P. 211-219.
38. *SLC26A9 is a Cl channel regulated by the WNK kinases* / Dorwart M., Shcheynikov N., Wang Y. [et al.] // *J. Physiol.* — 2007. — Vol. 584(1). — P. 333-345.
39. *Medsen J. Tissue localization of human trefoil factors 1, 2 and 3* / J. Medsen, O. Nielsen, I. Tornoe // *J. Histochem. Cytochem.* — 2007. — Vol. 55. — P. 505-513.
40. *Taupin D. Trefoil factors initiators of mucosal healing* / D. Taupin, D.K. Podolsky // *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* — 2003. — Vol. 4. — P. 721.
41. *Tsutsumi S. Transforming growth factor  $\beta_1$  is responsible for maturation-dependent spontaneous apoptosis of cultured gastric pit cells* / S. Tsutsumi, W. Tomisato // *Exp. Biol. Med.* — 2002. — Vol. 227. — P. 402-411.
42. *5-HT induces duodenal mucosal bicarbonate secretion via cAMP- and Ca<sup>2+</sup>-dependent signaling pathways and 5-HT<sub>4</sub> receptors in mice* / Tuo B.G., Sellers Z., Paulus P. [et al.] // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* — 2004. — Vol. 286. — P. 444-451.

Получено 16.10.13 □

Баринів Е.Ф., Кондратенко П.Г., Сулаєва О.М.,  
Жариков С.О., Делій В.Ю.  
Донецький національний медичний університет  
ім. М. Горького, Донецьк, Україна

#### ГАСТРОІНТЕСТИНАЛЬНИЙ БАР'ЄР — СТРУКТУРНІ ТА МОЛЕКУЛЯРНІ ДЕТЕРМІНАНТИ В НОРМІ І ПРИ УЛЬЦЕРОГЕНЕЗІ

**Резюме.** Метою роботи є узагальнення структурної та молекулярної організації гастроінтестинального бар'єра. Автори обговорюють ключові структури, молекули, регулятори реалізації захисної функції слизової оболонки шлунка і дванадцятипалої кишки. Система захисту їх слизової оболонки є багатокомпонентною і включає 3 рівні: 1) хімічний — передепітеліальний захист, або слизово-бікарбонатний бар'єр; 2) клітинний — покривний епітелій, що формує анатомічний бар'єр на шляху пептичних і біологічних факторів; 3) тканинний комплекс клітин і матриксу власної пластинки, що забезпечує регуляцію, трофіку, контроль кінетики покривного епітелію, реалізацію реакцій неспецифічного і специфічного імунного захисту організму. Багатофакторність системної, локальної та паракринної регуляції структур гастроінтестинального бар'єра визначає можливості розвитку компенсаторно-приспосувальних процесів і може бути мішенню терапевтичної корекції порушення структурного гомеостазу слизової оболонки при ulcerogenezі в гастродуоденальній зоні.

Barinov E.F., Kondratenko P.G., Sulaieva O.N.,  
Zharikov S.O., Delyi V.Yu.  
Donetsk National Medical University named after M. Gorky,  
Donetsk, Ukraine

#### GASTROINTESTINAL BARRIER — STRUCTURAL AND MOLECULAR DETERMINANTS UNDER PHYSIOLOGICAL CONDITIONS AND IN ULCEROGENESIS

**Summary.** The objective of this article was to generalize the structural and molecular organization of the gastrointestinal barrier. The authors discuss the key structures, molecules, and regulators which determine protection and defense in gastric and duodenal mucosa. The system of their mucous membrane protection is multidimensional and includes 3 levels: 1) the chemical one — preepithelial protection, or mucous-bicarbonate barrier; 2) the cellular one — surface epithelium, which forms an anatomical barrier to peptic and biological factors; 3) tissue complex of cells and matrix of lamina propria, providing the regulation, trophism, control of kinetics of the surface epithelium, the implementation of reactions of specific and non-specific immune defense. Multifactoriality of systemic, local and paracrine regulation of gastrointestinal barrier structures determines the capabilities of the compensatory-adaptive processes and may be a target of therapeutic correction of the structural violations of mucosal homeostasis in ulcerogenesis in gastroduodenal zone.