

DOI: 10.18499/2225-7357-2021-10-2-73-79



УДК 611.34:636.52/.58

03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология

© Коллектив авторов, 2021

Функциональная морфология бокаловидных клеток тонкой кишки при действии различных факторов

И. Ю. Шарапов^{1*}, А. Г. Кварацхелия¹, М. Б. Болгучева², К. Н. Коротких¹¹ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Воронеж, Россия²ФГБОУ ВО «Ингушский государственный университет», Магас, Республика Ингушетия

Желудочно-кишечный тракт постоянно подвергается воздействию различных физических и химических факторов. В кишечнике контакт бактерий с эпителиоцитами в значительной степени зависит от слизи, которая в основном состоит из высоко гликозилированного муцина-2, секретируемого бокаловидными клетками эпителия слизистой. Бокаловидные клетки располагаются по всей длине тонкой и толстой кишки и отвечают за выработку и поддержание защитного слоя слизи путем синтеза и секреции высокомолекулярных гликопротеинов, известных как муцины. В статье представлены данные об эмбриогенезе тонкой кишки в целом и, бокаловидных клеток, в частности; представлен литературный обзор, раскрывающий роль бокаловидных клеток в морфофункциональной организации кишечного тракта и функциональной активности их секрета. Ввиду особенностей этих сильно поляризованных экзокринных клеток обсуждаются клеточные механизмы, с помощью которых бокаловидные клетки секретируют свои продукты.

Ключевые слова: тонкая кишка, бокаловидные клетки, муцин, иммунная система, факторы среды.

Functional Morphology of Goblet Cells of the Small Intestine under the Influence of Various Factors

© I. Yu. Sharapov^{1*}, A. G. Kvaratskheliya¹, M. B. Bolgucheva², K. N. Korotkikh¹, 2021¹N. N. Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russia²Ingush State University, Magas, Republic of Ingushetia

The gastrointestinal tract is constantly exposed to various physical and chemical factors. In the intestine, the contact of bacteria and the epithelium largely depends on mucus, which mainly consists of highly glycosylated mucin-2 secreted by goblet cells in the epithelium. Goblet cells are located along the entire length of the small and large intestine and are responsible for the production and maintenance of a protective layer of mucus through the synthesis and secretion of high-molecular glycoproteins known as mucins. The article presents data on the embryogenesis of the small intestine in general and goblet cells, in particular, a literary review of the role of goblet cells in the morphology of the intestinal tract, the functional activity of their secretion is carried out. Due to the unique nature of this highly polarized exocrine cell, the cellular mechanisms by which goblet cells secrete their products are discussed.

Key words: small intestine, goblet cells, mucin, immune system, environmental factors.

***Автор для переписки:**

Шарапов Илья Юрьевич

Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, ул. Студенческая, 10, Воронеж, 394036, Российская Федерация

***Corresponding author:**

Ilya Sharapov

N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, ul. Studencheskaya, 10, Voronezh, 394036, Russian Federation

E-mail: anat-vrn@yandex.ru

В настоящее время основной задачей биологических экспериментов является изучение фундаментальных механизмов адаптации организма к воздействию физических и химических факторов на клеточном, тканевом, органном уровнях [3]. При этом желудочно-кишечный тракт одним из первых начинает реагировать на экзогенные воздействия различного генеза. Эпителиальные клетки кишечника находятся в постоянном кон-

такте с множеством чужеродных антигенов, поступающих с пищей к так называемым биологическим барьерам, основной задачей которых является поддержание гомеостаза организма [2, 5]. Необходимая для этого целостность эпителия обеспечивается интенсивными процессами клеточной регенерации [29]. Среди клеток кишечного эпителия выделяют особую группу клеток – бокаловидные клетки (БК), которые относятся к одноклеточным железам, секретирующим слизь. Их название соответствует форме клетки, которая было обнаружена при проведении гистологического исследования. Верхушка БК имеет расширенный С-образный ободок цитоплазмы, называемый текой, заполненный секретом, и узкое основание, простирающееся вниз до базальной пластинки. Они вырабатывают муцин для смазки содержимого кишечника и

защиты эпителия [32]. В толстой и в тонкой кишке в слизистом слое превалирует муцин второго типа (MUC2, муцин-2), секретируемый БК. Клетки кишечного эпителия также экспрессируют трансмембранные муцины (MUC 1, MUC 3, MUC 4, MUC 12, MUC 13 и MUC 17), которые остаются прикрепленными к апикальной поверхности и образуют гликокаликс вместе с гликолипидами [8, 14]. Стволовые клетки встречаются в зоне, занимающей среднюю область крипт, и являются источником большинства типов клеток кишечного эпителия [22]. БК имеют удлиненные базально расположенные ядра и апикальную область, содержащую множество мембраносвязанных гранул муцина. На их апикальной поверхности имеется несколько коротких микроворсинок, а в надъядерной области расположен аппарат Гольджи с базально локализованным гранулированным эндоплазматическим ретикуломом. Их секрет играет важную роль в химической и механической защите и смазывании стенки кишечника, а также в его иммунной защите, поскольку также секретируются антитела класса IgA [14, 32]. БК у своего основания и по бокам поглощают путем эндоцитоза IgA, первоначально секретируемый В-лимфоцитами, присутствующими в нижележащей пластинке, и это обеспечивает основной источник защиты от микробных организмов в просвете кишечника [42]. БК выглядят как крапления между столбчатыми клетками кишечного эпителия. Их количество увеличивается по направлению к дистальному отделу тонкой кишки [17]. Доля БК среди эпителиальных клеток увеличивается каудально от двенадцатиперстной кишки (4%) до дистального отдела толстой кишки (16%), аналогично увеличению числа микробных организмов, присутствующих в проксимальном отделе кишечника до толстой кишки [21].

Эпителий тонкой кишки имеет эндодермальное происхождение. Эти эндодермальные клетки дифференцируются в различные типы секреторных и абсорбирующих клеток. Остальные слои являются производными спланхической мезодермы [1]. Эндодермальный эпителий кишечника пролиферирует на 6-й неделе и полностью покрывает просвет кишечника [24]. Ворсинки появляются в двенадцатиперстной кишке и проксимальном отделе тощей кишки к 7-й неделе. Развитие ворсинок достигает дистального отдела тощей кишки к 9-й неделе и дистального отдела подвздошной кишки к 11-й неделе. Примитивные крипты появляются между 10-й и 12-й неделями. Эпителиальные клетки дифференцируются и образуют энтероциты примерно на 9-й неделе. БК присутствуют в небольшом количестве к 8-й неделе. Энтероэндокринные клетки появляются между 9-й и 11-й неделями, а клетки Панета дифференцируются в основании крипт примерно на 11-й и

12-й неделях [15]. В исследованиях показано, что БК начали появляться у некоторых плодов до 9 недель развития. К 12 неделям гестационного возраста БК полностью сформированы [32].

Оценка временного и пространственного распределения муцинов, продуцируемых БК, и экспрессии кишечной щелочной фосфатазы (ЩФ) во время развития тонкой кишки крысы показала, что выработка гликопротеина начинается в клетках эпителия кишечника примерно на 17-й день пренатального онтогенеза, однако отсутствовали морфологические признаками наличия БК. К 18-му дню пренатального онтогенеза эпителий ворсинок подвергался дифференцировке, и с этого момента идентифицировались первые БК. На 10-й день постнатального онтогенеза были обнаружены ворсинки и крипты тонкой кишки, БК присутствовали в ворсинках, а также в апикальной части крипт. На 3-й, 10-й, 17-й и 25-й дни после рождения число БК увеличивается, и становятся заметны региональные различия в различных отделах тонкой кишки. ЩФ не была обнаружена в пренатальном онтогенезе, однако уже на 3-й день после рождения слабо выражена в клетках ворсинок на всем их протяжении. На этапе эмбриогенеза тонкой кишки происходит временное и пространственное распределение БК и изменение активности ЩФ, что может быть связано с изменением типа питания на разных этапах постэмбрионального развития [19, 26].

Кишечник играет важную роль в переваривании и всасывании проглоченной пищи, а также в выведении непереваренной пищи, микроорганизмов и продуктов их жизнедеятельности. Функциональная целостность эпителиальных клеток слизистой оболочки кишечника зависит от скоординированной регуляции слизистого слоя, плотных межклеточных контактов, эпителиальных клеток и врожденного и адаптивного иммунного ответа индивида [25, 31, 39, 41, 43]. Слой слизи, покрывающий эпителий, секретируемый БК, способствует выведению содержимого кишечника и обеспечивает первую линию защиты от деструктивного влияния физических и химических факторов, вызванных потребляемой пищей, микробами и микробными токсинами. Микробы и микробные токсины распознаются сенсорной системой эпителиальных клеток кишечника и иммунных клеток, активируя врожденную защитную систему кишечной трубки. Эпителий слизистой оболочки кишечника состоит из четырех основных типов клеток – абсорбирующих энтероцитов, БК, клеток Панета и энтероэндокринных клеток, которые непрерывно обновляются [9, 13]. Морфология БК формируется за счет растянутой теки, содержащей гранулы муцина, расположенные ниже апикальной мембраны. При большинстве кишечных инфекций

индукция БК, синтез и секреция муцина часто происходят в острой фазе. Однако хроническая инфекция приводит к истощению БК и количественным и качественным изменениям в слоях слизи как из-за измененного синтеза и секреции муцинов, так и из-за микробных гликозидаз и протеаз [16, 27, 34, 35].

Так как кишечник постоянно подвергается воздействию различных биотических и абиотических неблагоприятных факторов, которые, в конечном итоге, приводят к гипоксии, в нем должны происходить, помимо деструктивных изменений, и изменения адаптивного характера, в том числе и изменения клеточного соотношения, что необходимо для поддержания адекватного функционирования. Хроническая гипоксия вызывает изменения со стороны всех компонентов кишечной стенки. Происходит нарушение целостности эпителиальной выстилки ворсинок, увеличение числа БК и замещение в них нейтральных муцинов на более кислые сиаломуцины. Развивается отек в слизистой и мышечной оболочках и подслизистой основе, разрастается грубоволокнистая соединительная ткань, нарушающая морфофункциональное единство системы «крипта–ворсинка». В результате внутренних и внешних изменений снижается регенераторный потенциал и прочность кишечного барьера [6, 31].

БК образуют основную линию защиты слизистой оболочки кишечника, основанную главным образом на секреции муцина-2. Хотя все БК выполняют секреторную роль, имеются данные о том, что клетки в разных отделах кишечника реагируют на различные воздействия и принимают активное участие в поддержании гомеостаза кишечника. При этом изменение состава нормальной микрофлоры может приводить к изменению гомеостатического состояния и нежелательным последствиям для организма [2, 11].

БК специализируются на синтезе и секреции слизи, которая служит презепитиальным уровнем защиты в кишечном барьере, предотвращая непосредственный контакт антигенов, токсинов и бактерий с эпителиальными клетками [18]. Слизистая преимущественно состоит из высоко гликолизированного муцина, в аминокислотном составе которого преобладают аминокислоты серин, треонин и полин, соединенные посредством о-гликозилирования с полисахарами из гексозы и гексозаминов [8]. БК получили свое название за свой типичный чашеобразный вид, они сформированы гранулами муцина, которые заполняют цитоплазму. В дополнение к муцину-2, гранулы муцина заполнены другими типичными компонентами слизи – FCGBP (белком, связывающим Fc глобулин), CLCA1 (белком-регулятором хлоридного канала), ZG16 (белком зимогеновых гранул) и белком AGR2. Мыши, у которых отсутствует муцин-2,

имеют одинаковое количество БК, но они не имеют типичной для данного вида клеток формы. Поверхностный эпителий кишечника, включая БК, непрерывно обновляется за счет стволовых клеток в основании крипты с периодичностью 3–7 дней. Стволовые клетки дают начало всем эпителиальным клеткам, включая энтероциты и БК [30]. Энтероциты образуют самую большую популяцию эпителиальных клеток. Они экспрессируют высоко-селективные ферменты и белки-переносчики, которые регулируют усвоение питательных веществ и поглощение жидкости. Существуют функциональные различия энтероцитов от проксимального до дистального отделов кишечника, которые выражаются в экспрессии специфичных для данного отдела кишечника генов [38]. Фактор транскрипции гена SPDEF (фактор ETS домена SAM) важен для полного созревания БК. Хотя данные о клеточной биологии БК все еще ограничены, получены сведения о нескольких типах БК, которые функционируют по-разному. В тонком кишечнике БК, прилежащие к энтероцитам, секретуют бикарбонаты, которые обеспечивают оптимальную среду для выработки муцина [11, 20, 23, 37].

Деструктивные изменения гастродуоденального защитного барьера, то есть слизистого барьера, который включает в себя слой слизи и бикарбонатов, слой поверхностных эпителиальных клеток и секреторных эпителиоцитов желез, играет основную роль в этиологии и патогенезе язвенной болезни [36]. При изучении онтогенетической дифференцировки бокаловидных glanduloцитов двенадцатиперстной кишки у млекопитающих с различным типом питания установлено, что у всеядных животных бокаловидные glanduloциты двенадцатиперстной кишки синтезируют преимущественно нейтральные муцины и сиаломуцины, сульфомуцины выявляются в следовых количествах как в период эмбриогенеза, так и в постнатальном онтогенезе. У млекопитающих видовые различия связаны со сроками становления секреторной активности бокаловидных glanduloцитов ворсинок и крипт и проявляются лишь в периоде эмбриогенеза, в то же время состав секреторируемых бокаловидными glanduloцитами муцинов определяется типом филогенетически определенным типом питания. Так, у плотоядных животных – это синтез трех типов муцинов: нейтральных, сиало- и сульфомуцинов, у всеядных – нейтральных и сиаломуцинов, а у типичных растительноядных особей – нейтральных муцинов и небольшого количества сиаломуцинов [7].

По данным авторов, внутривенное введение высокой дозы эндотоксина в виде липополисахарида (ЛПС), приводит к эндогенной интоксикации у животных, которая вызывает выработку цитокинов и свободных

радикалов, системное воспаление и выделение муцина из слизистой. Морфометрический анализ показал, что процент площади эпителия занятых БК с запасами муцина в двенадцатиперстной кишке и подвздошной кишке через 30 мин после введения ЛПС был меньше показателей контроля. Сделан вывод о том, что гидроксильные радикалы были вовлечены в индуцированное ЛПС повышение комплексной экзоцитотической активности БК [28].

При определении влияния избыточного содержания фтора на морфологические характеристики тонкой кишки и содержание цитокинов в сыворотке крови у крыс показано, что высота ворсинок, глубина крипты, соотношение высоты ворсинок к глубине крипты, БК, гликопротеины и тучные клетки тонкой кишки значительно уменьшились в группе животных, употребляющих воду с высоким содержанием фтора. Таким образом, чрезмерное потребление фтора нарушает развитие кишечника и снижает иммунную функцию за счет снижения параметров развития и распределения иммунных клеток, гликопротеинов и цитокинов [40].

В исследованиях показано, что универсальной реакцией организма на действие неблагоприятных факторов окружающей среды является активация процессов свободнорадикального окисления, липопероксидации, результатом которых является высвобождение лизосомальных протеолитических ферментов, обладающих мощным деструктивным потенциалом. Обнаружено, что воздействие сероводородсодержащим газом в предельно допустимой концентрации способствовало секреции сиаломуцина (мембранного белка) в собственной пластинке слизистой и подслизистой основе кишки, хотя до этого белок определялся только на поверхности энтероцитов и в секрете БК, что связано, прежде всего, с общим перераспределением белка как в соединительнотканном каркасе, так и в эпителиальном пласте. Данный механизм можно рассматривать как усиление процесса адаптивного характера, так как сиаломуцины оказывают энтеропротективное действие и восстанавливают презепителиальный барьер слизистой оболочки кишки [4].

Были проведены эксперименты для оценки роли витамина А (ретиноевой кислоты) в поддержании и функциональной целостности БК. Содержание БК двенадцатиперстной кишки резко снизилось до 60% от контрольных значений, начиная со 2–3 дней после отмены ретиноевой кислоты, а затем стабилизировалось. Однако, дефицит витамина А не влиял на скорость деления эпителиальных клеток и скорость миграции столбчатых эпителиоцитов и БК из крипты железы. Авторы пришли к выводу, что в кишечнике существуют две популяции БК – одна относительно

нечувствительная, а другая чувствительная к количеству витамина А. При дефиците витамина А скорость дифференцировки БК из клеток-предшественников, по-видимому, блокируется [33].

Для того, чтобы получить представление о гомеостазе БК и выделении кишечного муцина во время ротавирусной инфекции, 6-дневным мышам вводили раствор мышино-го ротавируса. Чтобы определить миграцию эпителиальных клеток, мышам вводили бромдезоксисуридин. Тонкий кишечник исследовали в разные дни после заражения и оценивали на наличие ротавируса и проявление специфичных генов БК. В течение инфекции количество БК у зараженных мышей было уменьшено в двенадцатиперстной и тощей кишке, но не изменилось в подвздошной. Уровень мРНК в муцине-2 был повышен во время пика репликации вируса на первый день после инфицирования, тогда как в более поздние сроки уровень мРНК находился в пределах контрольных значений. Количество БК, содержащих сульфатированные муцины, было уменьшено во время пиков инфекции. Муцины, выделенные на 1-й и 2-й дни после заражения от контрольных и инфицированных мышей, эффективно нейтрализовали ротавирусную инфекцию *in vitro*. Более того, муцины, выделенные от инфицированных мышей на 4-й день после заражения, были более эффективны в ингибировании ротавирусной инфекции, чем муцины от контрольных мышей на 4-й день после заражения. Эти данные показывают, что во время ротавирусной инфекции БК, в отличие от энтероцитов, относительно защищены от апоптоза, особенно в подвздошной кишке. Специфичная для БК экспрессия муцина-2 повышается, а сама структура муцина изменяется в ходе инфекции. Это говорит о том, что БК и муцины играют определенную роль в активной защите от ротавирусной инфекции и что возрастные различия в количестве, составе и/или структуре муцина изменяют противовирусные возможности муцинов тонкой кишки [12].

С целью изучения процесса клеточной дифференцировки в тонкой кишке после облучения изучали влияние радиации на БК. Согласно единой теории происхождения эпителиальных клеток, в тонкой кишке, в первых 4–5 положениях крипты существует только один тип тотипотентных стволовых клеток. Среди них интеркалированы различные типы дочерних клеток. Стволовые клетки дают начало "преданным" клеткам, которые подвергаются митозу различное количество раз в зависимости от степени дифференцированных клеток, присутствующих в эпителии кишечника. На ранних стадиях после однократной дозы облучения 8 Гр повреждение было выявлено у основания крипты, в то время как БК не претерпели значимых изменений.

Через 20 ч малое количество клеток с явными морфологическими изменениями заняло основание крипты и постепенно мигрировало вверх по ворсинке. Увеличивалась численность БК, однако, деструктивных изменений не наблюдалось. Через 48 ч крипто-ворсинчатые образования были размытыми и дезорганизованными, с укороченными слипшимися ворсинками. Было выявлено уменьшение числа БК, которые, как и другие эпителиальные клетки, расплющивались параллельно оси ворсинок, вдоль поверхности кишки. Через 5–6 дней высокая пролиферативная активность, проявляющаяся через 72 ч, приводила к образованию эпителия, морфологически аналогичного группе контроля. После многократного фракционированного облучения морфология со временем менялась аналогично картине, наблюдаемой после однократной дозы облучения. В конце облучения площадь крипто-ворсинчатого образования, занимаемая измененными клетками, была пропорциональна продолжительности восстановления и дозе. Через один час после облучения в общей дозе 6 Гр изменения затрагивали только нижнюю половину крипты, содержащую большое количество БК, настолько переполненных секретом, что они сдавливали соседние столбчатые клетки. Изменения, как правило, были менее выраженными после фракционированного облучения в дозе 2 Гр. Митотическая активность была частично подавлена. Через 12 ч в ворсинках появились набухшие БК, уменьшенные в количестве, тогда как через 36 ч они были многочисленны во всех структурах. Через 72 ч после фракционированного облучения в дозе 2 Гр крипты с нормальными клетками появлялись среди поврежденных крипт. После фракционированного облучения в дозе 3 Гр эпителий был таким же, как у контрольных животных, и БК встречались очень редко. Позже морфология кишечного эпителия нормализовалась. После более длительных промежутков времени, после всех режимов фракционированного облучения, эпителий был морфологически похож на эпителий контрольной группы [10].

Заключение

Таким образом, значение бокаловидных клеток в производстве слизи и, следовательно, в защите эпителия кишечника от бактерий и пищевых масс определяется их функциональной активностью. Эти клетки также могут накапливать Fe в виде ферритина и выделять его в соответствии с потребностями организма. Проведенный обзор литературы позволил сделать заключение, что под влиянием физических и химических факторов в бокаловидных клетках происходят неспецифические изменения, которые указывают на вовлечение

данного ряда клеток в компенсаторно-приспособительные возможности организма.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы / References

1. Афанасьев Ю.И., Юрина Н.А. Гистология. М.: Медицина; 1983 [Afanas'ev YuI, Yurina NA. Gistologiya. M.: Meditsina; 1983] (in Russian).
2. Ачасова К.М., Литвинова Е.А., Кожевникова Е.Н. Роль компонентов муцина-2 в изменении состава нормальной микрофлоры кишечника и мукозального иммунитета мышей. Russian Scientist. 2017;1(2):8–9 [Litvinova EA, Achasova KM, Kozhevnikova EN. The role of mucin-2 components in changes in the composition of the intestine's normal microflora and mucosal immunity of mice. Russian Scientist. 2017;1(2):8–9] (in Russian).
3. Бахтин А.А. Особенности гистохимических показателей в тонкой кишке при воздействии неблагоприятных экологических факторов. Современные проблемы науки и образования. 2012;1:18. [Bakhtin AA. Peculiarity of histochemical indicators in a small intestine under influence of bad ecological factors. Modern problems of science and education. 2012;1:18] (in Russian).
4. Бахтин А.А., Наумова Л.И. Морфологическая характеристика стенки тонкой кишки при воздействии сероводородсодержащего газа. Астраханский медицинский журнал. 2012;7(4):37–40 [Bakhtin AA, Naumova LI. The morphological characteristic of the wall of the small intestine after influence of hydrogen sulphide gas. Astrakhan Medical Journal. 2012;7(4):37–40] (in Russian).
5. Воробьев А.А., Несвижский Ю.В., Липницкий Е.М. и др. Микробное сообщество пристеночного муцина различных отделов желудочно-кишечного тракта человека. Вестник РАМН. 2004;(4):23–8 [Vorobyov AA, Nesvizhsky YuV, Lipnitsky EM, et al. The parietal-mucin microbial population in different sections of the human gastrointestinal tract. Annals Of The Russian Academy Of Medical Sciences. 2004;(4):23–8] (in Russian).
6. Давлатова И.С., Наумова Л.И., Шшикина Т.А. Реактивность кишечного эпителия на фоне действия гипоксии разного генеза. Актуальные вопросы современной медицины: Материалы IV международной научно-практической конференции прикаспийских государств. Астрахань. 2019; 274–6 [Davlatova IS, Naumova LI, Shishkina TA. The reactivity of intestinal epithelium against the background of the action of hypoxia of different genesis. Aktual'nye voprosy sovremennoi meditsiny : Materialy IV mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii prikaspiiskikh gosudarstv. Astrakhan'. 2019; 274–6] (in Russian).
7. Могильная Г.М., Пейливаньян Э.Г. Синтез муцинов бокаловидными glanduloцитами двенадцатиперстной кишки на различных этапах онтогенеза. Астраханский медицинский журнал. 2013;8(1):158–60 [Mogilnaya GM,

- Peylivanyan EG. The synthesis of mucin by goblet glandulocytes of duodenum at different stages of ontogenesis. *Astrakhan Medical Journal*. 2013;8(1):158–60]. (in Russian).
8. *Симаненков В.И., Маев И.В., Ткачева О.Н., Алексеенко С.А., Андреев Д.Н., и др.* Синдром повышенной эпителиальной проницаемости в клинической практике. Мультидисциплинарный национальный консенсус. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(1):2758 [Simanenkov VI, Maev IV, Tkacheva ON, Alekseenko SA, Andreev DN, et al. Syndrome of increased epithelial permeability in clinical practice. Multidisciplinary national Consensus. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2021 Feb 19;20(1):2758]. (in Russian) doi: 10.15829/1728-8800-2021-2758
 9. *Al Alam D, Danopoulos S, Schall K, Sala FG, Al-mohazey D, Fernandez GE, et al.* Fibroblast growth factor 10 alters the balance between goblet and Paneth cells in the adult mouse small intestine. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2015 Apr 15;308(8):G678–90. doi: 10.1152/ajpgi.00158.2014
 10. *Becciolini A, Fabbrica D, Cremonini D, Balzi M.* Quantitative Changes in the Goblet Cells of the Rat Small Intestine after Irradiation. *Acta Radiologica: Oncology*. 1985 Jan;24(3):291–9. doi: 10.3109/02841868509134403
 11. *Birchenough GMH, Johansson ME, Gustafsson JK, Bergström JH, Hansson GC.* New developments in goblet cell mucus secretion and function. *Mucosal Immunology*. 2015 Apr 15;8(4):712–9. doi: 10.1038/mi.2015.32
 12. *Boshuizen JA, Reimerink JHJ, Korteland-van Male AM, van Ham VJJ, Bouma J, Gerwig GJ, et al.* Homeostasis and function of goblet cells during rotavirus infection in mice. *Virology*. 2005 Jul;337(2):210–21. doi: 10.1016/j.virol.2005.03.039
 13. *Calvert R, Bordeleau G, Grondin G, Vezina A, Ferrari J.* On the presence of intermediate cells in the small intestine. *The Anatomical Record*. 1988 Mar;220(3):291–5. doi: 10.1002/ar.1092200310
 14. *Chairatana P, Nolan EM.* Defensins, lectins, mucins, and secretory immunoglobulin A: microbe-binding biomolecules that contribute to mucosal immunity in the human gut. *Crit Rev Biochem Mol Biol*. 2017;52(1):45–56. doi:10.1080/10409238.2016.1243654
 15. *Collins P.* Development of midgut. 39th edn. *Gray's anatomy*. Standring S, Ellis H, Healy JC, et al. London, Churchill Livingstone, 2005:1256–9.
 16. *Dharmani P, Srivastava V, Kissoon-Singh V, et al.* Role of intestinal mucins in innate host defense mechanisms against pathogens. *J Innate Immun* 2009;1(2):123–35.
 17. *Eroschenko VP.* diFiore's atlas of histology with functional correlations. 11th edn. Lippincott Williams and Wilkins, 2005:341–2.
 18. *Forder REA, Howarth GS, Tivey DR, Hughes RJ.* Bacterial Modulation of Small Intestinal Goblet Cells and Mucin Composition During Early Post-hatch Development of Poultry. *Poultry Science*. 2007 Nov;86(11):2396–403. doi: 10.3382/ps.2007-00222
 19. *Gomes JR, Ayub LC, dos Reis CA, Machado MJ, da Silva J, Omar NF, et al.* Goblet cells and intestinal Alkaline phosphatase expression (IAP) during the development of the rat small intestine. *Acta Histochemica*. 2017 Jan;119(1):71–7. doi: 10.1016/j.acthis.2016.11.010
 20. *Johansson ME, Phillipson M, Petersson J, Velcich A, Holm L, Hansson GC.* The inner of the two Muc2 mucin-dependent mucus layers in colon is devoid of bacteria. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008; 105:15064–15069.
 21. *Karam SM.* Lineage commitment and maturation of epithelial cells in the gut. *Front Biosci* 1999;4:D286–98
 22. *Kishida K, Pearce SC, Yu S, Gao N, Ferraris RP.* Nutrient sensing by absorptive and secretory progenies of small intestinal stem cells. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2017 Jun 1;312(6):G592–605. doi: 10.1152/ajpgi.00416.2016
 23. *Lang T, Klasson S, Larsson E, Johansson MEV, Hansson GC, Samuelsson T.* Searching the Evolutionary Origin of Epithelial Mucus Protein Components—Mucins and FCGBP. *Molecular Biology and Evolution*. 2016 Apr 4;33(8):1921–36
 24. *Larsen WJ.* Development of the gastrointestinal tract. *Human embryology*. 2nd edn. New York. Churchill Livingstone; 1997:245–8.
 25. *Lei W, Ren W, Ohmoto M, Urban JF, Matsu-moto I, Margolskee RF, et al.* Activation of intestinal tuft cell-expressed *Sucnr1* triggers type 2 immunity in the mouse small intestine. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2018 May 7;115(21):5552–7. doi: 10.1073/pnas.1720758115
 26. *Levin DE, Barthel ER, Speer AL, Sala FG, Hou X, Torashima Y, et al.* Human tissue-engineered small intestine forms from postnatal progenitor cells. *Journal of Pediatric Surgery*. 2013 Jan;48(1):129–37. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2012.10.029
 27. *Lievin-Le Moal V, Servin AL.* The front line of enteric host defense against unwelcome intrusion of harmful microorganisms: mucins, antimicrobial peptides, and microbiota. *Clin Microbiol Rev* 2006;19(2):315–37.
 28. *Liu SP, Chang CY, Huang WH, Fu YS, Chao D, Huang HT.* Dimethylthiourea pretreatment inhibits endotoxin-induced compound exocytosis in goblet cells and plasma leakage of rat small intestine. *Journal of Electron Microscopy*. 2009 Oct 12;59(2):127–39. doi: 10.1093/jmicro/dfp049
 29. *Merzel J, Leblond CP.* Origin and renewal of goblet cells in the epithelium of the mouse small intestine. *American Journal of Anatomy*. 1969 Mar;124(3):281–305. doi: 10.1002/aja.1001240303
 30. *Middendorp S, Schneeberger K, Wiegerinck CL, Mokry M, Akkerman RDL, van Wijngaarden S, et al.* Adult Stem Cells in the Small Intestine Are Intrinsically Programmed with Their Location-Specific Function. *STEM CELLS*. 2014 Apr 17;32(5):1083–91. doi: 10.1002/stem.1655
 31. *Pelaseyed T, Bergström JH, Gustafsson JK, Er-mund A, Birchenough GMH, Schütte A, et al.* The mucus and mucins of the goblet cells and enterocytes provide the first defense line of the gastrointestinal tract and interact with the immune system. *Immunological reviews*. 2014;260(1):8–20. doi: 10.1111/imr.12182
 32. *Pfoze K, Rajshree H.* Time of appearance of goblet cells in human small intestine. *Journal of Evolution of Medical and Dental Sciences*. 2018 Apr 23;7(17):2099–103. doi: 10.14260/jemds/2018/470

33. *Rojanapo W, Lamb AJ, Olson JA.* The Prevalence, Metabolism and Migration of Goblet Cells in Rat Intestine following the Induction of Rapid, Synchronous Vitamin A Deficiency. *The Journal of Nutrition.* 1980 Jan 1;110(1):178–88. doi: 10.1093/jn/110.1.178
34. *Rubio CA.* Paneth cells and goblet cells express the neuroendocrine peptide synaptophysin. I. Normal duodenal mucosa. *In Vivo.* 2012 Jan-Feb;26(1):135–8.
35. *Salim SY, Söderholm JD.* Importance of disrupted intestinal barrier in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17(1):362–81.
36. *Specian RD, Oliver MG.* Functional biology of intestinal goblet cells. *The American journal of physiology.* 1991;260(2 Pt 1):C183–93. doi: 10.1152/ajpcell.1991.260.2.C183
37. *van Es JH, van Gijn ME, Riccio O, van den Born M, Vooijs M, Begthel H, et al.* Notch/γ-secretase inhibition turns proliferative cells in intestinal crypts and adenomas into goblet cells. *Nature.* 2005 Jun;435(7044):959–63. doi: 10.1038/nature03659
38. *Verburg M, Renes IB, Meijer HP, Taminau JAJM, Büller HA, Einerhand AWC, et al.* Selective sparing of goblet cells and Paneth cells in the intestine of methotrexate-treated rats. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology.* 2000 Nov 1;279(5):G1037–47. doi: 10.1152/ajpgi.2000.279.5.G1037
39. *von Moltke J, Ji M, Liang H-E, Locksley RM.* Tuft-cell-derived IL-25 regulates an intestinal ILC2–epithelial response circuit. *Nature.* 2015 Dec 14;529(7585):221–5. doi: 10.1038/nature16161
40. *Wang H, Liu J, Zhao W, Zhang Z, Li S, Li S, et al.* Effect of Fluoride on Small Intestine Morphology and Serum Cytokine Contents in Rats. *Biological Trace Element Research.* 2018 Sep 13;189(2):511–8. doi: 10.1007/s12011-018-1503-y
41. *Wang Y, Song W, Wang J, Wang T, Xiong X, Qi Z, et al.* Single-cell transcriptome analysis reveals differential nutrient absorption functions in human intestine. *Journal of Experimental Medicine.* 2019 Nov 21;217(2) doi: 10.1084/jem.20191130
42. *Wigley C.* Microstructure of the small intestine. *Gray's anatomy.* 39th edn. Standring S, Ellis H, Healy JC, et al. London, Churchill Livingstone, 2005:1157–69.
43. *Ye DZ, Kaestner KH.* Foxa1 and Foxa2 control the differentiation of goblet and enteroendocrine L- and D-cells in mice. *Gastroenterology.* 2009 Dec 1;137(6):2052–62. doi: 10.1053/j.gastro.2009.08.059

Поступила в редакцию 18.01.2021

Принята в печать 31.03.2021

Received 18.01.2021

Accepted 31.03.2021

Для цитирования: Шарапов И.Ю., Кварацхелия А.Г., Болгучева М.И., Коротких К.Н. Функциональная морфология бокаловидных клеток тонкой кишки при действии различных факторов. *Журнал анатомии и гистопатологии.* 2021; 10(2): 73–79. doi: 10.18499/2225-7357-2021-10-2-73-79

For citation: Sharapov I.Yu., Kvaratskheliya A.G., Bolgucheva M.I., Korotkikh K.N. Functional Morphology of Goblet Cells of the Small Intestine under the Influence of Various Factors. *Journal of Anatomy and Histopathology.* 2021; 10(2): 73–79. doi: 10.18499/2225-7357-2021-10-2-73-79