

Роль муцина при неспецифическом язвенном колите

Сергей Сергеевич Тодоров¹✉, Филипп Валерьевич Полесовой²

¹ Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

² Ростовская клиническая больница, Ростов-на-Дону, Россия

Аннотация. Изучение муцина в слизистой оболочке при язвенном колите представляет перспективное фундаментальное исследование, которое может помочь улучшить результаты терапевтического лечения. В работе проведено сравнительное морфологическое исследование слизистой оболочки при хроническом поверхностном колите и при язвенном колите. Отмечено, что при язвенном колите отмечается прогрессирующая атрофия цилиндрического эпителия, крипт и бокаловидных клеток, снижение секреции муцина и изменение его характеристик с преобладанием альциан+ мукополисахаридов. Возможно, нарушение секреции слизи слизистой оболочки толстой кишки может вести к развитию дисрегуляторных и диспластических процессов, что требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: язвенный колит, муцин, атрофия крипт, бокаловидные клетки, дисплазия

ORIGINAL RESEARCHES

Original article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2024-21-4-83-87>

The role of mucin in non-specific ulcerative colitis

Sergey S. Todorov¹✉, Philipp V. Polesovoy²

¹ Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

² Rostov Clinical Hospital, Rostov-on-Don, Russia

Abstract. The study of mucin in the mucosa in ulcerative colitis represents promising basic research that may help improve therapeutic outcomes. A comparative morphological study of the mucous membrane in chronic superficial colitis and ulcerative colitis was carried out in the work. It was noted that in ulcerative colitis there is a progressive atrophy of the columnar epithelium, crypts and goblet cells, a decrease in mucin secretion and a change in its characteristics with a predominance of alcian + mucopolysaccharides. It is possible that a violation of the secretion of mucus in the mucous membrane of the colon can lead to the development of dysregenerative and dysplastic processes, which requires further study.

Keywords: ulcerative colitis, mucin, crypt atrophy, goblet cells, dysplasia

Неспецифический язвенный колит (НЯК) представляет собой хроническое рецидивирующее прогрессирующее воспалительное заболевание слизистой оболочки преимущественно дистальных отделов толстого кишечника (прямая, сигмовидная кишка). Однако этиология и патогенез НЯК остаются до конца не изученными. Характерными морфологическими признаками НЯК являются неглубокие язвенные дефекты слизистой оболочки, достигающие собственную и мышечную пластинки, с окружающей различной степени выраженности воспалительной инфильтрацией за счет лимфоцитов, плазмочитов, нейтрофилов, формирование гнойного криптита и крипт-абсцессов [1, 2, 3].

Немаловажное значение в развитии хронического воспаления слизистой оболочки толстой кишки при НЯК имеет клеточно-микробный гомеостаз. Так, слизистая оболочка толстой кишки выстлана однослойным цилиндрическим (столбчатым) эпителием,

апикальная поверхность которого содержит гликокаликс (гликопротеиды, муцин) [4].

Данный муцин принимает активное участие в поддержании нормальной микробиоты толстого кишечника, обладает протективными свойствами при воздействии на слизистую оболочку толстой кишки патогенных микроорганизмов, токсических или лекарственных веществ. Кроме того, поверхностный муцин, продуцируемый цилиндрическими клетками, принимает участие в кишечной перистальтике, кооперации иммунных клеток, трофике слизистой оболочки. Молекулярный анализ данного муцина позволил отнести его к типу MUC2 [5, 6, 7].

Другой тип муцина продуцируется бокаловидными клетками, входящими в состав крипт слизистой оболочки толстой кишки. Этот тип представлен MUC5AC гликопротеином. Работами отдельных авторов показано, что протеом муцина состоит из 29 секреторных трансмембранных протеинов. Эти исследователи

считают, что при НЯК в стадии обострения содержание MUC2 снижено за счет атрофии бокаловидных клеток, что может вызывать дополнительную альтерацию клеток слизистой оболочки и микробную контаминацию, тем самым усиливает развитие воспалительной реакции [8, 9]. В экспериментальной работе, выполненной группой авторов Wenzel Ulf A. и соавт., было показано, что у MUC2 мышей отмечалась выраженная клеточная инфильтрация слизистой оболочки толстой кишки за счет нейтрофилов, Т-лимфоцитов, макрофагов [3].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучение роли муцина при НЯК.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Материалом послужил биопсийный материал слизистой оболочки толстой кишки от 10 пациентов контрольной группы и 10 пациентов основной группы. Контрольная группа была представлена биоптатами слизистой оболочки толстой кишки при хроническом поверхностном колите, основная – при НЯК. Средний возраст больных контрольной группы составил (48 ± 5) лет, основной – (53 ± 3) года.

Биопсийный материал после фиксации в 10%-м забуференном растворе формалина в течение 18–24 часов после колоноскопии подвергался проводке в микроволновом гистопроцессоре автоматического типа Milestone (Италия) с использованием абсолютизированного изопропилового спирта, после чего биоптаты заливались в парафин. Микротомия осуществлялась на ротационном микротоме фирмы Leica, толщина гистологических срезов составила 3 мкм. Полученные гистологические срезы окрашивались гематоксилином-эозином, по Хочкиссу для оценки кислых гликозаминогликанов, альциановым-синим для выявления нейтральных мукополисахаридов слизистой оболочки толстой кишки. Для оценки полученных морфологических изменений выполнялось полуколичественное морфометрическое исследование с оценкой степени выраженности признака: 0 – отсутствие изменений, + слабый признак (до 25 % площади биоптата), ++ умеренный признак (26–50 % площади биоптата), +++ сильный признак (более 51 % площади биоптата). Оценивалось количество цилиндрического эпителия, бокаловидных клеток из расчета на 100 клеток, выраженное в процентах, степень интенсивности окраски муцина по Хочкиссу (ШИК-реакция), альциановым синим. Статистический анализ проводился с использованием программы Statistica 10.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В контрольной группе биопсий слизистой оболочки (СО) толстой кишки, выполненной по поводу хронического поверхностного колита, были обнаружены следующие морфо-гистохимические изменения.

СО толстой кишки была сохранена, цилиндрический (столбчатый) эпителий располагался в один слой, содержал на всем протяжении кислые гликопротеиды (ШИК-реакция). Крипты СО на всем протяжении были сформированы правильно, содержали до 12–15 бокаловидных клеток на крипту, содержали альциан+ муцин, что свидетельствовало о наличии в них нейтральных мукополисахаридов (рис. 1, 2).

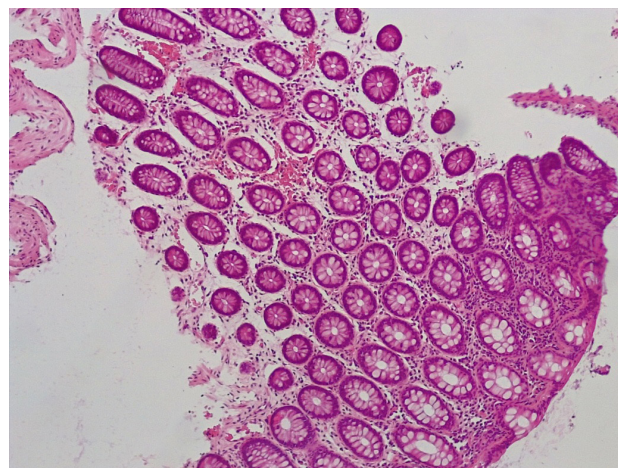


Рис. 1. Контрольная группа: нормальное строение слизистой оболочки толстой кишки с сохранением цилиндрического эпителия и крипт, содержащих бокаловидные клетки. Окр. гематоксин-эозином, $\times 100$

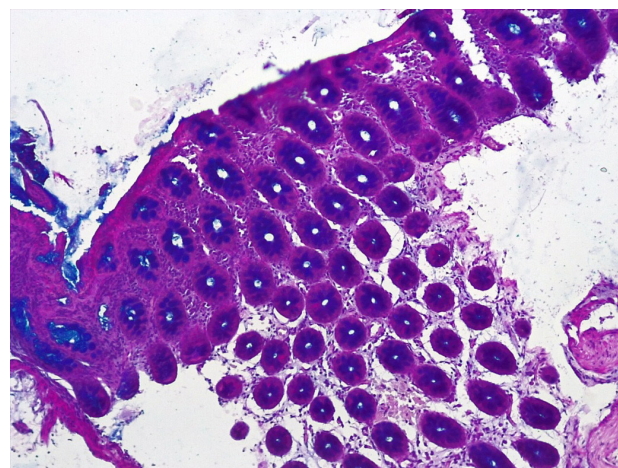


Рис. 2. Контрольная группа: на поверхности слизистой оболочки толстой кишки цилиндрический эпителий сохранен, содержит кислые гликопротеиды. Бокаловидные клетки представлены во всех криптах, содержат альциан + мукополисахариды. ШИК-реакция с докраской альциановым синим, $\times 100$

В основной группе морфологические и гистохимические изменения в СО толстой кишки были представлены язвами, нарушением регенерации цилиндрического эпителия и крипт, атрофией бокаловидных

клеток, снижением продукции муцина клетками эпителия, различной степенью выраженности воспалительной реакции.

Язвенные дефекты СО толстой кишки были неглубокие и достигали собственную и мышечную пластинки. Вокруг язв отмечалась умеренно или резко выраженная лимфо-плазмоцитарная инфильтрация стромы с примесью нейтрофилов (++, +++), со сдавлением клеточным воспалительным инфильтратом крипт и развитием атрофии цилиндрического эпителия и крипт (++) (рис. 3).

В отдельных группах крипт отмечалось выраженная атрофия бокаловидных клеток (БК) (не более 3–4 на крипту) вплоть до полного их исчезновения (+++),

развитие очагов гнойного криптита за счет выраженной нейтрофильной инфильтрации вокруг крипт (рис. 4).

Окраска на слизь выявила почти полное исчезновение слизи на поверхности цилиндрического эпителия СО и в большинстве крипт за счет резко выраженной атрофии бокаловидных клеток (не более 4–5 БК на крипту) (+++) (рис. 5).

В отдельных участках СО при НЯК встречались единичные крипты, содержащие отдельные бокаловидные клетки и альциан + гликопротеиды (нейтральные мукополисахариды), резко выраженное хроническое воспаление стромы с развитием рыхлой волокнистой соединительной ткани (фиброза) (+++ степень атрофии и фиброза) (рис. 6).

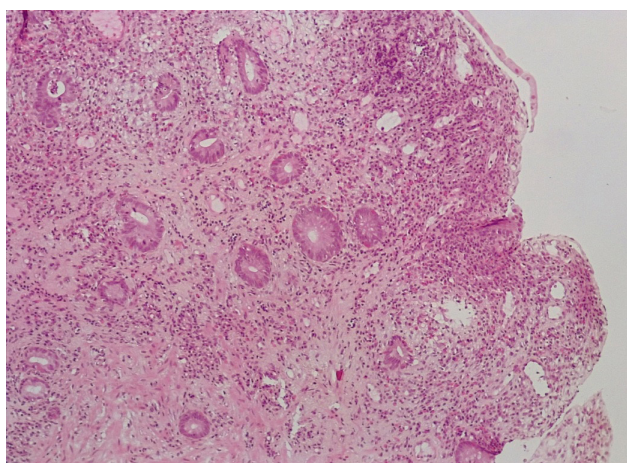


Рис. 3. Основная группа: в СО толстой кишки – язвенный дефект с резко выраженной лимфо-плазмоцитарной, нейтрофильной инфильтрацией, атрофией крипт и бокаловидных клеток. Окр. гематоксилином-эозином, $\times 200$

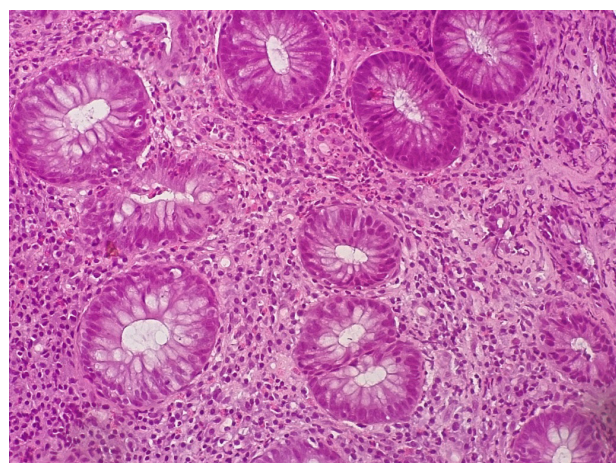


Рис. 4. Основная группа: неравномерная атрофия крипт и бокаловидных клеток СО толстой кишки, выраженное хроническое воспаление стромы со скоплением нейтрофилов в отдельных криптах (гнойный криптит). Окр. гематоксилин-эозином, $\times 200$

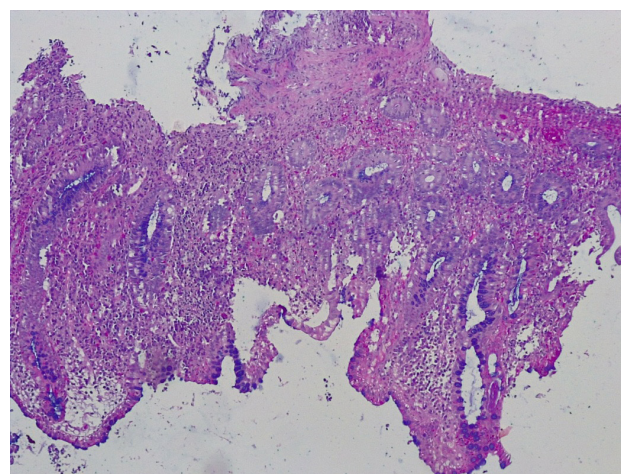


Рис. 5. Основная группа: снижение секреции муцина цилиндрическим эпителием СО толстой кишки, атрофия бокаловидных клеток и небольшое количество альциан + слизи в криптах. ШИК-реакция с докраской альциановым синим, $\times 200$

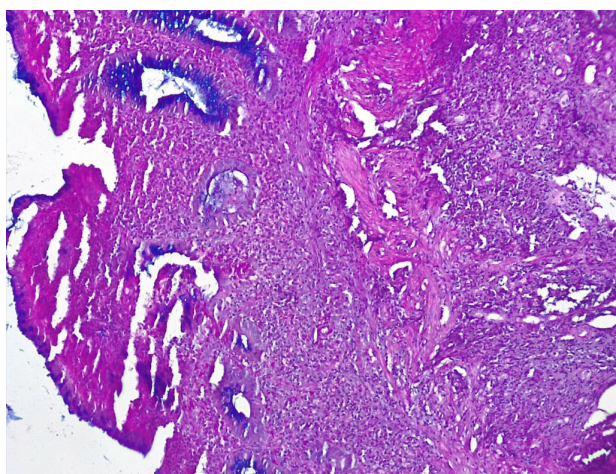


Рис. 6. Основная группа: в СО при НЯК отмечается резкая атрофия крипт и бокаловидных клеток, содержащих незначительное количество альциан + муцина. ШИК-реакция с докраской альциановым синим, $\times 200$

Полученные данные о морфологических особенностях поражения слизистой оболочки толстой кишки при НЯК свидетельствуют о преобладании резко выраженного хронического воспаления (55 %) с преобладанием в клеточном инфильтрате лимфоцитов, макрофагов с развитием умеренно выраженной атрофии крипт и цилиндрического эпителия (60 %), умеренно выраженной атрофии бокаловидных клеток (55 %), резко выраженной гипосекреции муцина (65 %). Кроме того, в слизистой оболочке толстой кишки отмечались признаки очагового гнойного криптита (70 %), умеренно выраженный фиброз (65 %) (табл.).

Морфологические особенности поражения слизистой оболочки толстой кишки при НЯК, %

Признак	Слабовыраженный (+)	Умеренно выраженный (++)	Резко выраженный (+++)
Хроническое воспаление	–	45	55
Гнойный криптит	–	70	30
Атрофия крипт, ЦЭ	–	60	40
Атрофия БК	–	55	45
Гипосекреция муцина	–	35	65
Фиброз СО	–	65	35

Примечание: БК – бокаловидные клетки, СО – слизистая оболочка, ЦЭ – цилиндрический эпителий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наше исследование посвящено сравнительной морфологической характеристике СО, полученной во время биопсий при хроническом поверхностном колите и при НЯК. Было показано, что при НЯК в СО имеет место прогрессирующая атрофия клеток цилиндрического эпителия, крипт и бокаловидных клеток, снижение секреции муцина и изменение его характеристик (преобладание нейтральных мукополисахаридов).

Данные компенсаторно-приспособительные процессы сопровождаются выраженным хроническим воспалением СО, развитием фиброза в ней.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Информация об авторах

С.С. Тодоров – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой патологической анатомии, Ростов-на-Дону, Россия; ✉ sertodorov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-8476-5606>

Мы полагаем, что снижение протективных свойств СО за счет снижения секреции муцина цилиндрическим эпителием, бокаловидными клетками крипт может усиливать развитие и прогрессирование хронического воспаления, нарушает клеточно-межклеточные кооперации, что в конечном итоге может вести к развитию дисрегенераторных и диспластических процессов в ней. Однако данные положения требуют своего дальнейшего изучения.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Yao D., Dai W., Dong M., et al. MUC2 and related bacterial factors: Therapeutic targets for ulcerative colitis. *EBioMedicine*. 2021;74:103751. doi: 10.1016/j.ebiom.2021.103751
2. Van der Post S., Jabbar K.S., Birchenough G. et al. Structural weakening of the colonic mucus barrier is an early event in ulcerative colitis pathogenesis. *Gut*. 2019;68(12):2142–2151. doi: 10.1136/gutjnl-2018-317571
3. Wenzel U.A., Magnusson M.K., Rydström A. et al. Spontaneous colitis in Muc2-deficient mice reflects clinical and cellular features of active ulcerative colitis. *PLoS One*. 2014;9(6):e100217. doi: 10.1371/journal.pone.0100217.
4. Wenzel U.A., Jonstrand C., Hansson G.C., Wick M.J. CD103+ CD11b+ Dendritic Cells Induce Th17 T Cells in Muc2-Deficient Mice with Extensively Spread Colitis. *PLoS One*. 2015;10(6):e0130750. doi: 10.1371/journal.pone.0130750.
5. Fang J., Wang H., Zhou Y. et al. Slimy partners: the mucus barrier and gut microbiome in ulcerative colitis. *Experimental & Molecular Medicine*. 2021;53(5):772–787. doi: 10.1038/s12276-021-00617-8.
6. Bankole E., Read E., Curtis M.A. et al. The Relationship between Mucins and Ulcerative Colitis: A Systematic Review. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;10(9):1935. doi: 10.3390/jcm10091935
7. Kang Y., Park H., Choe B.H., Kang B. The Role and Function of Mucins and Its Relationship to Inflammatory Bowel Disease. *Frontiers in Medicine (Lausanne)*. 2022;6(9):848344. doi: 10.3389/fmed.2022.848344.
8. Grondin J.A., Kwon Y.H., Far P.M. et al. Mucins in Intestinal Mucosal Defense and Inflammation: Learning From Clinical and Experimental Studies. *Frontiers in Immunology*. 2020;4(11):2054. doi: 10.3389/fimmu.2020.02054.
9. Niv Y. Mucine gene expression in the intestine of ulcerative colitis patients: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2016;28(11):1241–1245. doi: 10.1097/MEG.0000000000000707.

Ф.В. Полесовой – заведующий патологоанатомическим отделением, врач-патологоанатом, Ростовская клиническая больница, Ростов-на-Дону, Россия; phill@spark-mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5163-9902>

Статья поступила в редакцию 17.02.2024; одобрена после рецензирования 09.07.2024; принята к публикации 18.11.2024.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Information about the authors

S.S. Todorov – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Pathological Anatomy, Rostov-on-Don, Russia; ✉ sertodorov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-8476-5606>

Ph.V. Polesovoy – Head of the Pathology Department, Pathologist, Rostov Clinical Hospital, Rostov-on-Don, Russia; phill@spark-mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5163-9902>

The article was submitted 17.02.2024; approved after reviewing 09.07.2024; accepted for publication 18.11.2024.