

Н.А. Кривова^{1*}, О.Б. Заева¹, О.А. Павленко²

¹НИИ биологии и биофизики Томского государственного университета, Томск, Россия

²Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Россия

*Автор для корреспонденции: nakri@res.tsu.ru

Недооцененная барьерная функция слизистого слоя

Аннотация. Слизистый слой покрывает все внутренние поверхности организма, сообщающиеся с внешней средой. Функции слизистого слоя определяются его структурными составляющими – гликопротеинами, обеспечивающими физическую и химическую защиту подлежащего эпителия и транспортные функции обмена с внешней средой. Еще на заре эволюции гликопротеины образовались на наружной стороне первых типов многоклеточных животных для защиты от внешних микроорганизмов, патогенов и токсинов. Интересно, что строение гликопротеинов – относительно постоянной полипептидной цепочки и ее гликозилированных участков, состоящих из олигосахаридных цепочек с различными вариантами прикрепленных моносахаров, имеет сходство со строением иммуноглобулинов. В обзоре обсуждаются современные концепции эволюции слизистого слоя, структура гликопротеинов, а также особенности их синтеза, деградации и недооцененные функции слизистого слоя. Предполагается, что слизистый слой обладает вирулицидной и бактерицидной способностью благодаря циркулирующим ферментам пищеварительного тракта, которые могут накапливаться в слизистом слое и расщеплять любые микроорганизмы, независимо от их вида, мутаций и рекомбинаций. Поэтому нормальная выработка ферментов пищеварительного тракта может обеспечивать неспецифическую защиту организма от внешних патогенов, поступающих через открытые системы. Понимание этих процессов может существенно ограничить распространение существующих и новых инфекций.

Ключевые слова: слизистый слой, гликопротеины, циркулирующие пищеварительные ферменты, антимикробная функция, неспецифическая защитная функция, борьба с эпидемиями.

DOI: 10.32523/2616-7034-2022-138-1-94-113

Введение

Любая черта, которая была сохранена в ходе эволюции, должна рассматриваться как успешная и важная [1]. Именно так рассматривается слой слизи, уникальный и многофункциональный гидрогелевый интерфейс, муцин, между эпителиальными клетками организмов и их внешней средой. Способность производить функциональный слизистый слой была важным этапом эволюции, который сначала развился у первых типов настоящих многоклеточных животных (Cnidaria и Stenophora) и сохраняется у всех многоклеточных организмов, вплоть до высших млекопитающих [2,3]. С помощью этого слоя обеспечиваются важнейшие функции взаимодействия организма с внешней средой: обмен газами, питательными веществами, генетическим материалом. Поэтому респираторную, пищеварительную и мочеполовую системы можно определить как открытые (т.е. открытые для поступления из внешней среды жизненно важных элементов и удаления ненужных продуктов обмена) системы организма. Непрерывный и эластичный слой слизи, покрывающий эпителиальные слои этих систем, обеспечивает быстрый вход и выход питательных веществ, генетического материала, газов и отходов, исключая при этом патогены и токсины [4,5].

Структурные компоненты слизистого слоя – высокомолекулярные гликопротеины

Основная защитная функция слизистого слоя обеспечивается его уникальной и общей для всех открытых систем структурой. Слизистый слой состоит из структурных (высокомолекулярные гликопротеины) и внеструктурных (деградированные гликопротеины, слущенные эпителиальные клетки и их дебрисы, многочисленные включения, в т.ч. внешние патогены, ферменты, бактериофаги, иммуноглобулины и др.) компонентов.

Основным структурным элементом, составляющим слой слизи всех открытых систем, являются высокомолекулярные гликопротеины, содержащие кислые полисахариды (муцины). Их уникальная структура обеспечивает физико-химические характеристики, которые определяют функции слизи как физического барьера для патогенов, препятствующего их проникновению в организм. В обзоре [6] описаны современные представления о механизмах, с помощью которых обеспечивается барьерная функция слизи: свойства молекулярного сита, захват патогенов, затрудненная диффузия через гель, адгезия к олигосахаридным цепочкам, быстрый обмен (слущивание) слизистого слоя и удаление. Свойства молекулярного сита подразумевают, что нативный слизистый слой проницаем для малых молекул (витамин В12) и непроницаем для больших молекул (миоглобин, пепсин) [7], а нарушения его структуры при деполимеризации гликопротеинов увеличивают его проницаемость [8].

Следует отметить еще одну важную защитную характеристику слизистого слоя. Молекула гликопротеина является поливалентным анионом благодаря наличию отрицательного заряда на терминальных остатках N-ацетилнейраминовой кислоты. У пациентов с язвой или раком желудка было установлена высокая антиоксидантная активность нативной слизи желудка, превышающая этот показатель у здоровых людей, связанная с наличием большого числа деградированных гликопротеинов в слизи желудка [9]. При исследовании антиоксидантной активности полимеризованных и деградированных гликопротеинов слизи отделов пищеварительного тракта собак методом люминол-зависимой хемилюминесценции с использованием в качестве источника радикалов кислорода спиртового раствора DPPH (2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl) установлено, что гликопротеины в полимеризованном и деградированном состоянии в норме обладают высокой антиоксидантной способностью, сравнимой с антиоксидантной способностью плазмы крови [10]. При этом, если учесть огромную площадь слизистого слоя открытых систем и его быстрое обновление (в среднем, 4 раза в сутки), то вклад слизистого слоя пищеварительного тракта в общую антирадикальную защиту организма можно считать достаточно весомым. Наличие антиоксидантной активности слизи было установлено и в слизи морских беспозвоночных [11], которую предлагают как источник природных антиоксидантов, полезных для здоровья человека. Предполагается, что наличие анионов в составе полимеризованных и деградированных гликопротеинов может определять возможную бактерицидную роль слизистого слоя.

Синтез гликопротеинов

Значительная часть исследований синтеза и секреции гликопротеинов слизи была выполнена во второй половине прошлого века на модели слизистого слоя желудка и кишечника, но уже тогда было показано принципиальное сходство в строении гликопротеинов слизи из разных мукоидных секретов (желудочно-кишечный тракт, мочеполовая система, респираторный тракт) [12,13,14].

Биосинтез гликопротеинов начинается с образования полипептидного кора (апомуцина) из аминокислот на поверхности рибосом, затем полипептидный кор включается в цистерны аппарата Гольджи и там происходит его гликозилирование, при этом концы полипептидного кора остаются негликозилированными [15,16]. Многие исследователи были согласны в том, что

полипептидная часть молекулы гликопротеина сходна по своему составу во всех исследованных образцах слизи [17-20]. Она обычно составляет менее 20% от сухого веса гликопротеина, при этом содержание остатков серина, треонина и пролина составляет около 50% от всех аминокислот. Содержание остатков цистеина – от 3 до 4%. Позднее был установлен генетический полиморфизм гликопротеинов у разных людей и высказано предположение, что они даже могут использоваться в качестве индивидуальных маркеров [21]. Гликозилирование полипептидной цепочки и состав олигосахаридной цепочки происходит за счет активации системы трансфераз, ответственных за присоединение моносахаров. Активность этих ферментов зависит от pH, времени и концентрации [22], от аминокислотной последовательности и длины полипептидного кора [23], показано также участие цАМФ в синтезе полипептидного кора и его гликозилировании [24]. Обнаруживается плотная упаковка олигосахаридных цепочек вдоль полипептидного кора (апомуцина). В желудке среднем на 1 молекулу гликопротеина приходится 500-600 олигосахаридных цепочек [25,26]. Если полипептидный кор гликопротеинов имеет сходные характеристики своего состава во многих образцах, то гликозилированные участки обнаруживают множественные вариации как в длине и количестве олигосахаридных цепочек, так и в последовательности прикрепления моносахаров [15, 27]. Однако есть и общий признак – расположение на терминальной части олигосахаридных цепочек остатков сиаловой кислоты и фукозы [28,29].

Образование полимерной структуры гликопротеина происходит за счет образования дисульфидных мостиков между остатками цистеина на негликозилированных концах полипептидного кора [30,31]. Возможно, полимеризация начинается в аппарате Гольджи, но завершается она в секреторных везикулах, поэтому секретируются уже полимеризованные гликопротеины [32]. Процесс секреции гликопротеинов слизи в желудке происходит с помощью экзоцитоза, экспульсии или экструзии. В двух последних случаях нарушается целостность апикальной мембраны [33]. После выделения гликопротеинов происходит образование геля слизистого слоя за счет межмолекулярных взаимодействий между боковыми олигосахаридными цепочками выделившихся молекул гликопротеина и молекул гликокаликса (основные игроки – остатки сиаловой кислоты и фукозы), что обеспечивает непрерывность и концентрирование слизистого слоя, а также плотное его прилегание к эпителиальной поверхности [34, 35]. Было показано, что синтез гликопротеинов происходит непрерывно, на образование зрелой полимеризованной молекулы уходит около 1,5 часов [32], непрерывно происходит и секреция гликопротеинов и формирование слизистого слоя [33].

Измерения толщины слизистого слоя показали, что эта величина вполне постоянна в каждом отделе пищеварительного тракта. Несмотря на большие сложности в проведении этих исследований, было показано, что у здоровых добровольцев толщина слизистого слоя желудка составляет в среднем около 180 мкм [36], дальнейшие исследования подтвердили постоянство толщины слизистого слоя и зависимость этого показателя от вида животных и от отдела пищеварительного тракта [37, 38]. Постоянство размеров слизистого слоя возможно лишь в том случае, если процессы синтеза гликопротеинов, образования слизистого слоя и его деградации постоянны и синхронизированы [39].

Деградация полимеризованных гликопротеинов слизистого слоя

Деградация гликопротеинов слизистого слоя происходит за счет разрушения межмолекулярных взаимодействий полимеров гликопротеина и гидролиза боковых олигосахаридных цепочек [40]. В пищеварительном тракте агрессивными факторами для слизистого слоя являются кислота, пепсины, желчь, алкоголь, никотин, некоторые лекарственные средств, обсуждался вопрос об отторжении поверхностной части слизистого слоя за счет перистальтических движений и за счет грубых частиц химуса [40,41, 42].

Регуляция синтеза и секреции гликопротеинов слизистого слоя

Синхронизация процессов синтеза, секреции и деградации слизистого слоя может определяться местными факторами, например, приемом пищи [43] или введением стимуляторов.

Влияние местных стимуляторов синтеза, секреции и деградации гликопротеинов слизистого слоя исследовалось чаще всего в желудке. Было показано, что местные стимуляторы секреции, такие как пентагастрин и карбахолин, введенные совместно, или только пентагастрин, вызывают увеличение секреции гликопротеинов в желудке у собак, причем их полипептидный и олигосахаридный состав соответствует таковому у интактных животных. Из этого следует, что при адекватной стимуляции и вне стимуляции биосинтез гликопротеинов происходит одинаково [44]. Это имеет важное физиологическое значение, поскольку позволяет быстро, без существенной перестройки этапов биосинтеза, увеличивать секрецию гликопротеинов слизистого слоя, возможно, за счет синхронизации активности всех клеток, как это предполагалось для иных секреторных клеток [45, 46]. Вероятно, высокое значение именно местных факторов регуляции слизистого барьера связано с его пограничным расположением между внешней средой и организмом, необходимостью очень быстро реагировать на изменение внешних условий.

Было установлено, что гастрин-высвобождающий пептид вызывает дозозависимую секрецию гликопротеина в трахее кошки [47]. Однако на культуре мукоидных клеток желудка крыс впервые было показано наличие рецепторов к ацетилхолину, гистамину, ПГЕ₂ и холецистокинину, но не к гастрину [48]. Полагают, что гастрин может быть инициатором каскада регуляторных сигналов, конечным из которых являются эндогенные простагландины, которые способны непосредственно связываться с мукоидными клетками и стимулировать биосинтез гликопротеинов [49].

На возможности использовать простагландин Е₂ в качестве стимулятора секреции гликопротеинов основано применение антиязвенного препарата ребамипида, который оказывает цитопротекторное действие на слизистую желудка за счет увеличения содержания простагландина Е₂. Ребамипид также обладает способностью удалять свободные радикалы нейтрофилов, снижать перекисное окисление липидов в ткани желудка и предотвращать рецидив язвы желудка, вызванной уксусной кислотой, у крыс [50]. Нормализующее действие ПГЕ₂ на синтез олигосахаридной цепочки гликопротеинов было показано и в опытах на собаках. У этих животных сложно создать модель нарушения слизистого слоя желудка, поэтому это состояние достигалось с помощью перерезки стенки желудка и образования малого Павловского желудочка [51] или после перерезки стенки тонкого кишечника [52]. Эти оперативные вмешательства, связанные с перерезкой стенки желудка или кишечника, вызывают изменения синтеза гликопротеинов слизи, т.е. выраженные нарушения состава олигосахаридных цепочек молекул гликопротеинов. Апликация ПГЕ₂ в дозе 3 мкг/кг на слизистую желудка или кишечника оперированных животных не только увеличивала секрецию гликопротеинов, но и возвращала моносахаридный состав их олигосахаридных цепочек к дооперационному состоянию. При этом нарушений секреторных функций желудка не было отмечено, что делает ПГЕ₂ перспективным для сохранения нормальной секреторной и защитной функций желудка [53].

В отношении центральной нервной и гуморальной регуляции данных немного. Было показано, что раздражение симпатических нервов вызывает появление слизи в полости, повышение ее вязкости и плотности, увеличение содержания тексозаминов и сиаловой кислоты [54], а при раздражении парасимпатических нервов увеличивается содержание фукозы в полости [55]. Эти результаты могут быть интерпретированы и с другой стороны: нервная регуляция секреции кислоты в желудке известна давно, а при увеличении секреции кислоты увеличивается

и кислотный гидролиз гликопротеинов, и происходит соответствующее увеличение содержания свободных моносахаров в полости. Подобный H⁺-опосредованный механизм мог присутствовать и при иммобилизационном стрессе у крыс, где определялись все углеводные компоненты гликопротеинов в желудочном соке и полостной слизи, а с помощью окраски Alcian blue определяли толщину слизистого слоя в фундальном и пилорическом отделах желудка. Авторы установили, что при стрессе размер слизистого слоя уменьшается в обоих отделах, а в полостной слизи, собранной с помощью 4-часового лигирования привратника, достоверно уменьшается концентрация гексозаминов и сиаловой кислоты. Они предположили, что эти изменения свидетельствуют об уменьшении защитной роли слизистого слоя желудка при иммобилизационном стрессе [56].

Современные представления о синтезе муцинов человека основываются на том, что синтез различных гликопротеинов слизи определяется как минимум 17 генами [57, 58, 59], которые регулируются клеточно-тканеспецифическим образом. Тканеспецифичность описана в эпителиальных клетках респираторных путей на уровне сигналов некоторых транскрипционных факторов и изменения экспрессии различных генов муцина [60]. Аберрантная экспрессия генов муцина возможна при различных заболеваниях дыхательных путей, а также под воздействием микробов, микробных токсинов и цитокинов в кишечнике [61].

Вопрос о регуляции синтеза гликопротеинов слизи (муцина) очень важен, поскольку модуляции его олигосахаридной составляющей свидетельствуют о развитии заболеваний. Еще в 1978 году обсуждался вопрос о возможности классификации опухолей, основанных на анализе соотношения отдельных моносахаров в олигосахаридной цепочке гликопротеинов в малигнизированных клетках эпителия [62]. В настоящее время эта точка зрения считается доказанной в отношении многих заболеваний и в т.ч. рака [63, 64]. Как перспективное направление в терапии онкологических заболеваний обсуждается вопрос о возможности ингибирования синтеза отдельных трансмембранных гликопротеинов, которые способствуют трансформации и прогрессированию опухоли.

Однако сложность структуры огромных молекул гликопротеинов и различия в методах, которые используются для ее изучения, не позволяют пока однозначно охарактеризовать признаки изменений, специфичных для разных заболеваний (биохимии, генетики или гистологи говорят на разных языках). Наиболее надежным способом установить индивидуальность гликопротеинов является, по-видимому, определение состава и структуры их олигосахаридных цепочек. Это даст возможность получить надежные маркеры заболеваний, однако представляется очень сложной задачей, включающей как методы выделения нативных гликопротеинов, так и определение их полного моносахаридного состава и его последовательности. Однако есть и вдохновляющие примеры. Так, открытие регуляции синтеза гликопротеинов с помощью ПГЕ2 [49] дало возможность получения антиульцерогенного препарата нового поколения, ребамипида, который обеспечивает эффективную терапию язвы без отрицательных побочных эффектов.

Влияние на синтез и секрецию гликопротеинов со стороны патогенов и комменсалов

Была показана возможность некоторых пробиотиков влиять на экспрессию гликопротеинов и их гликозилирование [65], что подтверждает идею о том, что преимущества пробиотиков частично связаны с их влиянием на слизистый барьер.

Патогены, присутствующие в слизистом слое, по-видимому, также могут участвовать в регуляции состава слизистого слоя. Так, бактерии и вирусы, проникающие в слизистый слой, имеют на внешней поверхности или могут секретировать ферменты, разрушающие полипептидные и олигосахаридные компоненты гликопротеинов для колонизации слизистого слоя [66, 67, 68, 69].

Для проникновения в клетку хозяина некоторые патогены вирусной природы, в том числе SARS-CoV-2, имеют внешнюю мембрану с шиповидными гликопротеиновыми структурами [70, 71]. Поступление коронавирусов в клетку зависит от связывания вирусных шипов с клеточными рецепторами ACE2 (Angiotensin Converting Enzyme 2) и их активации трансмембранными сериновыми протеазами TMPRSS2 [72]. Но гликопротеиновые структуры шипов на внешней мембране коронавирусов означают, что транспорт их через слизистый слой до контакта с подлежащим эпителием осложняется высокой адгезией с олигосахаридными цепочками гликопротеинов слизи и постоянным обменом (сдвиганием) гликопротеинов слизистого слоя. Очевидно, что при заражении далеко не все вирусные частицы достигают клеточной мембраны.

Слизистый слой как элемент иммунной системы слизистых оболочек

В настоящее время слизистый слой респираторной, пищеварительной и мочеполовой систем рассматривается как элемент иммунной системы слизистых оболочек (MALT), влияющий на структуру и функцию лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистой. Основной функцией sIgA является связывание бактерий и вирусов на поверхности слизистых оболочек, препятствующее попаданию патогенов во внутреннюю среду организма. Избирательно проницаемый слизистый барьер действует как внешний сенсорный «орган» иммунной системы слизистой оболочки [5]. Связанные со слизистой оболочкой инвариантные Т-клетки обеспечивают быструю и специфичную реакцию на бактериальные и вирусные инфекции и обеспечивают восстановление тканей [73]. Их функция состоит в том, чтобы действовать как эффекторы в первичном контроле микробной инфекции на участках слизистой оболочки [74].

Определенное влияние на иммунную систему слизистых оболочек имеют и свойства гликопротеинов. Так, они оказывают влияние на адгезию бактериофагов, которые могут участвовать в модулировании иммунного ответа [75]. Несмотря на то, что многие патогенные микроорганизмы имеют эволюционно выработанные механизмы, предназначенные для проникновения в слой слизи [76], иммунная защита организма связана с балансом комменсальных и патогенных микроорганизмов в слизистом слое. Этот баланс поддерживается с помощью сложных взаимодействий между комменсальными и патогенными микроорганизмами, причем комменсалы могут формировать иммунный ответ на патогены [77].

Внеструктурные компоненты слизистого слоя

Масса внеструктурных компонентов слизистого слоя может достигать до 80% от массы сухого нативного слоя [7]. К их числу относят иммуноглобулины, гликопротеины в деградированном состоянии, эпителиальные клетки и их дериваты, бактерии, вирусы и другие включения, поступающие в слой со стороны полости или эпителия [38].

«Секреция слизи поддерживает сложные, процветающие и локальные экосистемы. Гели слизи, образованные секретирруемыми муцинами, насыщены клетками, бактериями, питательными веществами, защитными факторами и отходами» (Mucus secretions sustain complex, thriving, and local ecosystems. Mucus gels, formed by secreted mucins, are loaded with cells, bacteria, nutrients, protective factors, and wastes) [4]. При этом комменсальные и патогенные микроорганизмы находятся в конкурирующих взаимодействиях. Так, комменсальный назальный штамм *Staphylococcus lugdunensis* продуцирует в слизистый слой носа антибиотик лугдунин, который предотвращает стафилококковые и некоторые другие инфекции [78].

В слизистом слое присутствуют также ферменты вирусной и бактериальной природы, ферменты, выделяющиеся эпителиальными клетками, трипсиноподобная протеаза [79] и могут присутствовать ферменты пищеварительного тракта, поступающие из кровеносного русла.

Циркулирующие ферменты пищеварительного тракта в защитной функции слизистого слоя

Начиная с середины 19 века, исследуется циркуляция ферментов пищеварительного тракта. Этому посвящены работы В.Н. Болдырева, Г.К. Шлыгина, Г.Ф. Коротько, С. Ротмана и других [80, 81, 82,83, 84].

Описаны механизмы дуакринной (экзоэндокринной) секреции пищеварительных ферментов, трансцеллюлярный транспорт ферментов из протоков пищеварительных желез, возможно попадание ферментов в кровь вследствие некроза glanduloцитов пищеварительных желез, в экспериментальных условиях показана высокая прямая корреляция между ферментативной активностью плазмы крови и кишечного сока [81,82, 85]. Циркулирующие с кровотоком гидролазы находятся в разных состояниях: зимогены и активированные протеазы, связанные и не связанные с ингибиторами (ингибиторами протеаз являются α 1-ингибитор протеаз и α 2-макроглобулин).

Показаны примеры участия пищеварительных ферментов в различных функциях систем организма. Например, циркулирующие с кровотоком гидролазы участвуют в обмене веществ организма, были установлены анаболический эффект парентерально введенных пепсиногена, трипсиногена, амилазы и их включение в скелетные мышцы и органы пищеварения [86]. Гидролазы пищеварительных желез из кровотока рекретируются в состав молока лактирующих женщин и принимают участие в аутолитическом пищеварении – гидролизе нутриентов молока в еще не окончательно морфофункционально сформированном пищеварительном тракте ребенка. Во второй половине беременности циркулирующие гидролазы участвуют в формировании гидролитической активности околоплодных вод и обнаруживаются в пищеварительном тракте плода [87, 88, 89]. В слизистой оболочке нижних отделов половых путей установлено присутствие α -амилазы, участвующей в переработке гликогена [90, 91].

В последние годы модулирующая роль протеаз исследуется в связи с открытием протеазо-активируемых рецепторов повсеместно во многих органах различных систем [92] Установлено, что клеточные ответы на внеклеточную среду управляются обширным семейством рецепторов клеточной поверхности, которые активируются протеазами и связаны с G-белком мембран (GPCR). Протеазы, такие как трипсин, катепсин и др., расщепляют внеклеточный N-концевой домен GPCR, активируя клеточный рецептор [93, 94]. Недавно было показано, что в эпителиальных клетках респираторной системы, в перичеселлюлярной и внеклеточной среде установлена трипсин-подобная протеаза дыхательных путей человека (НАТ), которая запускает специфические ответы, включая, в частности, продукцию воспалительных цитокинов, рекрутирование воспалительных клеток или антикоагулянтные процессы. Предполагается участие этой протеиназы в физиологии дыхания и заболеваниях. [79]. В настоящее время доказано регулирующее влияние протеаз на такие реакции, как боль, воспаление, сократимость сердца, зрение и обоняние. GPCRs регулируют это множество событий посредством GPCR-активации, -десенсibilизации и -ресенсibilизации [95].

Таким образом, циркулирующие ферменты пищеварительного тракта с одной стороны являются естественной энергосберегающей технологией, позволяющей минимизировать затраты организма на постпрандиальный синтез ферментов de novo [84], а с другой - участвуют во многих регуляторных и метаболических реакциях организма [92].

Предполагается, что циркулирующие ферменты пищеварительного тракта могут участвовать и в механизмах антимикробной защиты слизистого слоя открытых систем. Поступая в слизистый слой, они: 1) деградируют вирусные и бактериальные частицы из внешней среды; 2) деградируют также и сам слизистый слой, обеспечивая его быстрое сдувание и обмен, удаляя таким образом патогены от слоя эпителиальных клеток [6]. Первое положение можно проверить,

если проанализировать коморбидность между инфекционными заболеваниями и заболеваниями пищеварительной системы. Было бы полезно провести прямое определение присутствия ферментов на слизистом слое, например, респираторной системы, как основных ворот инфекции. Можно было бы проверить возможное снижение заболеваемости после применения назальных спреев, содержащих ферменты поджелудочной железы или препаратов с вирулицидным действием (например, в РФ для этой цели используется, в частности, оксолиновая мазь). Второе положение может быть подтверждено прямыми субмикроскопическими исследованиями слизистого слоя в респираторной системе.

Заключительные замечания

Изучение свойств слизистого слоя является важной областью, которая может дать представление о его составе (полимеризованных гликопротеинах и всех внеструктурных включениях) и вероятных механизмах, которые составляют барьерную функцию слизи и могут быть использованы для предотвращения инфекции [4,5]. Очевидно, человеческий организм так хорошо развился в эволюционном плане, что в нормальном состоянии заражение внешними патогенами весьма необычно. Об этом также свидетельствует тот факт, что даже во время крупных пандемий в любой популяции есть люди, не подверженные заражению. Существующие статистические данные, такие как данные Центра по контролю и профилактике заболеваний CDC, подтверждают, что даже особо агрессивные инфекции, такие как ВИЧ, SARS и COVID-19, никогда не заражали 100% населения. Интегрирующая роль пищеварительного тракта в функционировании организма может быть дополнена тем фактом, что именно в пищеварительной системе первых многоклеточных организмов в ходе эволюции была впервые обнаружена уникальная структура гликопротеинов, которые составляют эффективную и безопасную защитную функцию слизистого слоя. Пищеварительная система участвует в регуляции многих (почти всех) систем организма. Возможно, что циркуляция ферментов пищеварительного тракта в кровотоке обеспечивает деградацию патогенов в других открытых системах. Этот механизм является малоизученным, пока установлено только присутствие α -амилазы в слизистой половых путей [90, 91], но дальнейшие исследования могут дать новые знания, которые помогут исключить развитие вирусных и бактериальных эпидемий или существенно ограничить их.

В современных условиях вирусной пандемии может быть важным изучение коморбидности вирусных заболеваний и заболеваний пищеварительного тракта, включая заместительную терапию с использованием ферментных препаратов, улучшающих пищеварение. Исследования нормального состава пищеварительных ферментов в слизистом слое верхних дыхательных путей могут помочь разработать дополнительные защитные средства для дыхательной системы и обеспечить необходимый и достаточный уровень пищеварительных ферментов, которые могут уничтожить патогены вирусной и бактериальной природы без нарушения целостности слизистых оболочек дыхательной системы. Учитывая, что перенос вирусов в слизистом слое замедляется, рекомендуется наряду с другими гигиеническими процедурами использовать влажную протирку слизистой оболочки носа.

Присутствие свободных радикалов в молекулах полимеризованных и деградированных гликопротеинов слизистого слоя также требует дальнейших исследований для определения их возможной бактерицидной активности и их роли в защите организма от внешних патогенов. Повидимому, вирулицидное действие могут иметь и свободные радикалы. Так, некоторые предлагаемые противовирусные препараты включают компоненты с антиоксидантным действием для нарушения белкового и липидного компонентов мембран вирусных частиц и предотвращения контакта патогенов с эпителиальными клетками [96, 97].

Следовательно, дальнейшие исследования физиологических механизмов барьерной функции слизистого слоя и дальнейшее понимание механизмов, используемых вирусом для

проникновения в клетку-хозяин, могут дать обоснование для новых средств ограничения вирусных эпидемий, что особенно важно в настоящее время.

Список литературы

1. Sørensen K., McCourt P., Berg T., Crossley C., Le Couteur D., Wake K., Smedsrød B. The scavenger endothelial cell: a new player in homeostasis and immunity //Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. - 2012. - Vol. 303(12). - P. 1217-1230. DOI: 10.1152/ajpregu.00686.2011.
2. Bakshani C.R., Morales-Garcia A.L., Althaus M., Wilcox M., Pearson J.P., Bythell J.C., Burgess J.G. Evolutionary conservation of the antimicrobial function of mucus: A first defence against infection //NPJ Biofilms Microbiomes. - 2018. - Vol. 4. - P. 14.
3. Sperandio B., Fischer N., Sansonetti P.J. Mucosal physical and chemical innate barriers: Lessons from microbial evasion strategies //Semin Immunol. - 2015. - Vol. 27. - P. 111-118.
4. Cone R.A. Mucus. In: J. Mestecky, J.R. McGhee, L. Mayer, et al., eds. Mucosal Immunology. - New York: Academic Press, 2005. P. 49-72.
5. Cone R.A. Barrier properties of mucus //Adv. Drug Deliv. - 2009. - Vol. 61. - P. 75-85.
6. Carlson T.L., Lock J.Y., Carrier R.L. Engineering the Mucus Barrier //Annu. Rev. Biomed. Eng. - 2018. - Vol. 20. - P. 197-220.
7. Allen A., Bell A., Mantle M., Pearson J.P. The structure and physiology of gastrointestinal mucus. In: E.N. Chantler, J.B. Elder, M. Elstein, eds. Mucus Health and Disease. - New York, London: Plenum Press, 1982. - P. 115-134.
8. Ferry D.M., Butt T.M., Broom M.F., Hanter J., Chadwick V.S. Bacterial chemotactic oligopeptides and the intestinal mucosal barrier //Gastroenterol. - 1989. - Vol. 97(1). - P. 61-67.
9. Bochkareva N.V., Kondacova I.V., Krivova N.A., et al. Extracellular antioxidants in gastric precancerous conditions and gastric cancer //Journal of BUON (Balcan Union of Oncology). - 1998. - Vol. 1. - P. 61-66.
10. Krivova N.A., Zaeva O.B., Lapteva T.A., Svetlichnyĭ V.A. Study of interactions between the glycoprotein composition and the antioxidant activity of parietal mucus of the gastrointestinal tract //Rus. J. Physiol. - 2008. - Vol. 94(11). - P. 1316-1324.
11. Stabili L., Licciano M., Giangrande A., et al. First Insight on the Mucus of the Annelid *Myxicola infundibulum* (Polychaeta, Sabellidae) as a Potential Prospect for Drug Discovery //Mar. Drugs. - 2019. - Vol. 17(7). - P. 396.
12. Oates G., Rossbottom A.C., Schragar A.J. The composition of human gastric mucus //Mod. Probl. Paediat. - 1977. - Vol. 19. - P. 11-21.
13. Allen A. Structure of gastrointestinal mucus glycoproteins and the viscosity and gel-formation properties of mucus //Brit. Med. Bull. - 1978. - Vol. 34. - P. 28-33.
14. Clamp J., Allen A., Gibbons R.A., Roberts G.P. Chemical aspects of mucus //Brit. Med. Bull. - 1978. - Vol. 34(1). - P. 25-41.
15. Allen A., Leonard A. Mucus structure //Gastroenterol. Cl. Biol. - 1985. - Vol. 9 (12 bis). - P. 9-12.
16. Schachter H. Glycoprotein biosynthesis. In: M Horowitz ed. The glycoconjugates, v.2, Mammalian glycoproteins, glycolipids and proteoglycans. - New York: Academic Press, 1978. - P. 87-181.
17. Kopacz-Jodczyk T., Zwierz K., Galasinski W. The biosynthesis of glycoconjugates from galactose in the human gastric mucous membrane //Biochem. Med. - 1984. - Vol. 32(3). - P. 375-378.

18. Gold D.V., Shochat D., Miller F. Protease digestion of colonic mucus //J. Biol. Chemistry. - 1981. - Vol. 256(12). - P. 6354-6358.
19. Dekker J., van Beurden-Lamers W., Oprins A., Strous G. Isolation and structural analysis of rat gastric mucus glycoprotein suggests a homogenous protein backbone //Biochem. J. - 1989. - Vol. 260(3). - P. 717-723.
20. Robertson A.M., Mantle M., Fahim R.E., et al. The putative "link" glycoprotein associated with mucus glycoproteins. Composition and properties of preparations from the gastrointestinal tracts of several mammals //Biochem. J. - 1989. - Vol. 261. - P. 637-647.
21. Behera S.K., Praharaj A.B., Dehury B., Negi S. Exploring the role and diversity of mucins in health and disease with special insight into non-communicable diseases //Glycoconj. J. - 2015. - Vol. 32(8). - P. 575-613.
22. Zwierz K., Gindzienski A., Ostrowska L., Stankiewics-Choroszuca B. Metabolism of glycoprotein in human gastric mucosa //Acta Med. Hung. - 1989. - Vol. 46. - P. 275-288.
23. Brockhausen J., Moller G., Merz G., Adermann K., Paulsen H. Control of mucin syntheses: The peptide portion of synthetic O-glycopeptide substrate influences the activity of O-glycan core galactosyltransferase //Biochem. - 1990. - Vol. 29(44). - P. 10206-10212.
24. Heim H.K., Ostermann A. Activator of the cyclic AMP system and incorporation of N-acetyl-D-glucosamine and L-leucine by isolated pig gastric mucosal cells //Naunyn-Schmiedeberg 's Arch. Pharmacol. - 1989. - Vol. 339. - P. 73.
25. Allen A., Cunliffe W.J., Pearson J.P., Sellers L.A. Ward R. Studies of gastrointestinal mucus //Scand. J. Gastroenterol. - 1984. - Vol. 19. - P. 101-114.
26. Reid L., Clamp J.P. The biochemical and histochemical nomenclature of mucus //Brit. Med. Bull. - 1978. - Vol. - 34(1). P. 5-8.
27. Masuda H., Shichijo S., Takeuchi M. Comparative studies on the distribution of the glycopeptide in the different parts of the digestive tract //Int. J. Biochem. - 1977. - Vol. 8(2). - P. 159-163.
28. Slomiany, Zdebska E., Slomiany B.L. Structures of the neutral oligosaccharides isolated from A-active human gastric mucin //J. Biol. Chem. - 1984. - Vol. 259. - P. 14743-14749.
29. Laboisse C.L. Structure of gastrointestinal mucins: searching for the Rossetta stone //Biochem. - 1986. - Vol. 68. - P. 611-617.
30. Allen A., Bell A., Mantle M., Pearson J.P., Venables C.W., Younan F. The structure and properties of gastric mucus //Adv. Physiol. Sci. - 1980. - Vol. 12. - P. 227-236.
31. Oates G., Rossbottom A.C., Schragger A.J. The composition of human gastric mucus //Mod. Probl. Paediat. - 1977. - Vol. 19. - P. 11-21.
32. Jentjens T., van de Kamp A., Spee-Brand R., Strous G.J. Biosynthesis, processing and secretion of mucus glycoprotein of the rat stomach //Biochem. Biophys. Acta.: Mol. Cell Res. - 1986. - Vol. 887. - P. 133-141.
33. Zalewsky C.A., Moody F.G. Mechanisms of mucus release in exposed canine gastric mucosa //Gastroenterol. - 1979. - Vol. 77. - P. 719-729.
34. Allen A. Mucus - a protective secretion of complexity //Trends Bioch. Sc. -1983. - Vol. 8(5). - P. 169-173.
35. Bell A.E., Allen A., Morris E.R., Ross-Murphy S.B. Functional interaction of gastric mucus glycoprotein //Int. J. Biol. Macromol. - 1984. - Vol. 6. - P. 309-815.

36. Allen A., Cunliffe W.J., Pearson J.P., Venables C.W. The adherent gastric mucus gel barrier in man and changes in peptic ulceration //J. Intern. Med. - 1990. - Vol. 228 (732). - P. 83-90.
37. Atuma C., Strugala V., Allen A., Holm L. The adherent gastrointestinal mucus gel layer: thickness and physical state in vivo //Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. - 2001. - Vol. 280. - P. G922-G929.
38. Morozov I.A., Lysikov Yu.A., Pitran B.V., Khvylya S.I. In: Absorption and secretion in the small intestine: submicroscopic aspects. - Moscow: Medicine, 1988. - 223 p.
39. Gad A. Pathophysiology of gastrointestinal mucins //Adv. Physiol. Sci. -1981. - Vol. 29. - P. 161-184.
40. Sellers L.A., Allen A., Morris E.R., Ross-Murphy S.B. Mechanical Characterization and Properties of Gastrointestinal Mucus Gel //Biorheology. - 1987. - Vol. 24(6). - P. 615-623.
41. Bell A.E., Seller L.A., Allen A., Cunliffe W.J., Morris E.R., Ross-Murphy S.B. Properties of gastric and duodenal mucus: effect of proteolysis, disulfide reduction, bile, acid, ethanol and hypertonicity on mucus gel structure //Gastroenterol. - 1985. - Vol. 88(1/2). - P. 269-280.
42. Shorrock C.J., Rees W.D.W. Overview of gastroduodenal mucosal protection //Amer. J. Med. - 1988. - Vol. 84(2A). - P. 25-34.
43. Yatskovsky A.N. Duodenal glands: functional features and regulation //Adv. mod. biol. - 1990. Vol. 110 (3/6). - P. 446-460.
44. Medvedev M.A., Krivova N.A., Selivanova T.I., Zaeva O.B. Composition of glycoproteins of the supraepithelial mucous layer of the intestinal tract for administration of pentagastrin and carbacholine //Bull. Exp. Biol. Med. - 1994. - Vol. 118(3). - P. 933-936.
45. Hamdan R., Shubnikova E.A., Pogodina L.S. Rhythmic changes in protein synthesis in mouse pancreatitis after food stimulation, with alloxan diabetes and exposure to isoproterenol //Bull Exp Biol Med. - 1991. -115(2). - P. 144-146.
46. Hata S., Doi N., Kitamura F., Sorimachi H. Stomach-specific calpain, nCL-2/calpain 8, is active without calpain regulatory subunit and oligomerizes through C2-like domains //J. Biol. Chem. - 2007. - Vol. 282(38). - P. 27847-27856.
47. Lundgren J.D., Baraniuk J.N., Ostrowsky N.L., Kaliner M.A., Shelhamer J.H. Gastrin-releasing peptide stimulates glycoconjugate release from feline trachea //Am. J. Physiol. - 1990. - Vol. 258(2/1). - P. L68-L74.
48. Bersimbaev R.I., Tairov M.M., Bainborn M., Bale V., Seving LF. Secondary messengers in the hormonal regulation of the functional activity of the main and mucoid cells of the stomach //Fiziol. J. USSR. - 1990. - Vol. 76 (9). - P. 1145-1152.
49. Bersimbaev R.I., Tairov M.M., Salganic R.I. Biochemical mechanisms of regulation of mucus secretion by prostaglandin E2 in rat gastric mucosa //Eur. J. Pharmacol. - 1985. - Vol. 115. - P. 259-266.
50. Sakurai K., Osaka T., Yamasaki K. Rebamipide reduces recurrence of experimental gastric ulcers: role of free radicals and neutrophils //Dig. Dis. Sci. - 2005. - Vol. 1. - P. S90-S96.
51. Krivova N.A., Zaeva O.B., Lapteva T.A., Selivanova T.I., Tkachenko E.V. Forming of the Pavlov pouch changes functional condition of the adherent mucosal layer in upper regions of the digestive tract //Rus. J. Physiol. - 2000. - Vol. 86(1). - P. 95-102.
52. Krivova N.A., Zaeva O.B. The effect of sectioning the wall of the small intestine on the function of the parietal mucous layer of the digestive tract in dogs //Rus. J. Physiol. - 1991. - Vol. 77(10). P. 107-113.

53. Krivova N.A., Selivanova T.I., Lapteva T.A., Zaeva O.B. The effect of the intragastric administration of prostaglandin E2 on mucus secretion in dogs //*Rus. J. Physiol.* - 1995. - Vol. 81(9). - P. 65-71.
54. Hollander F. The physiology and the chemistry of the secretion of gastric mucus //*Gastroenterol.* -1962. - Vol. 43. - P. 304-309.
55. Leonard A., Gilsdorf R., Pearl J.M., Peter E.T., Ritchie W. Hypothalamic influence on gastric blood flow, cell counts and mucus secretion – factors of ulcer provocation. In: TK Shnitka, JAL Gilbert, RC Harrison, eds. //*Gastric Secretion Mechanisms and Control Univ. of Alberta.* - Edmonton, Canada: Pergamon Press, - 1967. - P. 149-174.
56. Somasundaram K., Ganguly A.K. Gastric mucosal protection during restraint stress in rats: alteration in gastric adherent mucus and dissolved mucus in gastric secretion //*Hepato-Gastroenterol.* - 1985. - Vol. 32. P. 24-26.
57. Seregni E., Botti C., Massaron S., Lombardo C., Capobianco A., Bogni A., Bombardieri E. Structure, function and gene expression of epithelial mucins //*Tumori.* - 1997. - Vol. 83(3). - P. 625-632.
58. Moniaux N., Escande F., Porchet N., Aubert J.P., Batra S.K. Structural organization and classification of the human mucin genes //*Front. Biosci.* - 2001. - Vol. 6. - P. D1192-206.
59. Porchet N., Aubert J.P. Les gènes MUC: mucin or not mucin? That is the question //*Med Sci (Paris).* - 2004. - Vol. 20(5). P. 569-574.
60. Thai P., Loukoianov A., Wachi S., Wu R. Regulation of airway mucin gene expression //*Annu. Rev. Physiol.* - 2008. Vol. 70. - P. 405-429.
61. Cornick S., Tawiah A., Chadee K. Roles and regulation of the mucus barrier in the gut //*Tissue Barriers.* - 2015. - Vol. 3(1-2). - P. e982426.
62. Schrager J., Oates M.D.G. Relation of human gastrointestinal mucus to disease status //*Brit. Med. Bull.* - 1978. - Vol. 34 (1). - P. 79-82.
63. Behera S.K., Praharaj A.B., Dehury B., Negi S. Exploring the role and diversity of mucins in health and disease with special insight into non-communicable diseases //*Glycoconj. J.* - 2015. - Vol. 32. - P. 575-613.
64. Kufe D.W. Mucins in cancer: Function, prognosis and therapy //*Nature Reviews Cancer.* - 2009. - Vol. 9/12. v P. 874-885.
65. Mack D.R., Ahrne S., Hyde L., Wei S., Hollingsworth M.A. Extracellular MUC3 mucin secretion follows adherence of *Lactobacillus* strains to intestinal epithelial cells in vitro //*Gut.* - 2003. Vol. 52. - P. 827-833.
66. Kamada N., Kim Y.G., Sham H.P., Vallance B.A., Puente JL. Regulated virulence controls the ability of a pathogen to compete with the gut microbiota //*Science.* - 2012. - Vol. 336. - P. 1325-1329.
67. Stanley R.A., Ram S.P., Wilkinson R.K., Robertson A.M. Degradation of pig gastric and colonic mucins by bacteria isolated from the pig colon //*Appl. Environ. Microbiol.* - 1986. - Vol. 51. - P. 1104-1109.
68. Tailford L.E., Crost E.H., Kavanaugh D., Juge N. Mucin glycan foraging in the human gut microbiome //*Front. Genet.* - 2015. - Vol. 6. - P. 81.
69. Cohen M., Zhang X.Q., Senaati H.P., Chen H.W., Varki N.M. Influenza A penetrates host mucus by cleaving sialic acids with neuraminidase //*Virol. J.* - 2013. - Vol. 10. - P. 321.
70. Mittal A., Manjunat K., Ranjan R.K., Kaushik S., Kumar S., Verma V. COVID-19 pandemic: Insights into structure, function and hACE2 receptor recognition by SARS-CoV-2 //*PLoS Pathog.* - 2020. - Vol. 16(8). - P. e1008762.

71. Zhu N., Zhang D., Wang W., et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. //N. Engl. J. Med. - 2020. - Vol. 382. - P. 727-733.
72. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S., Krüger N., Herrler T., Erichsen S. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor //Cell. - 2020. - Vol. 181 (2). - P. 271-280.
73. Hinks T.S.C., Zhang X.W. MAIT Cell Activation and Functions //Front. Immunol. - 2020. - Vol. 27(11). - P. 1014.
74. Gold M.C., Lewinsohn D.M. Mucosal associated invariant T cells and the immune response to infection //Microbes and Infection / Institut Pasteur. - 2017. - Vol. 13(8-9). - P. 742-748.
75. Barr J.J., Auro R., Furlan M., Whiteson K.L., Erb M.L. A15 Bacteriophage adhering to mucus provide a nonhost-derived immunity. //In Microbial Ecology in States of Health and Disease: Workshop Summary. - Washington, DC: The National Academies Press. Institute of Medicine, 2014.
76. Sperandio B., Fischer N., Sansonetti P.J. Mucosal physical and chemical innate barriers: Lessons from microbial evasion strategies //Semin. Immunol. - 2015. - Vol. 27(2). - P. 111-118.
77. Perez-Lopez A., Behnsen J., Nuccio S. Mucosal immunity to pathogenic intestinal bacteria //Nat. Rev. Immunol. - 2016. - Vol. 16. - P. 135-148.
78. Zipperer A., Konnerth M.C., Laux C. et al. Human commensals producing a novel antibiotic impair pathogen colonization //Nature. - 2016. - Vol. 535(7613). - P. 511-516.
79. Menou A., Duitman J., Flajolet P., Sallenave J.M., Mailleux A.A., Crestani B. Human airway trypsin-like protease, a serine protease involved in respiratory diseases //Am. J. Physiol. Lung. Cell Mol. Physiol. - 2017. - Vol. 312. - L657-L668.
80. Boldyrev V.N. Periodic work of the digestive apparatus with an empty stomach. St. Petersburg. 1904. quoted from 82) Korotko G.F. (2011).
81. Shlygin G.K. The role of the digestive system in metabolism. Moscow, Synergy, 2001. - 232 pp. quoted from 82) Korotko G.F. (2011).
82. Korotko G.F. Recirculation of digestive enzymes //Rus. J. Gastroenterol. Hepatol. Coloproctol. - 2011. - Vol. 4. - P. 14 -21.
83. Götze H., Rothman S.S. Enteropancreatic circulation of digestive enzyme as a conservation mechanism //Nature. - 1975. - Vol. 257(5527). - P. 607-609. DOI: 10.1038/257607a0.
84. Rothman S., Liebow C., Isenman L. Conservation of digestive enzymes //Physiol. Rev. - 2002. - Vol. 82. - P. 1-18.
85. Korotko G.F., Pulatov A.S. Dependence of the amylolytic activity of the small intestine on the amylolytic activity of the blood //Fiziol. J. USSR. - 1977. - Vol. 63/8. - P. 1180-1187.
86. Korotko G.F., Kamakin N.F. Anabolic effects of parenterally administered digestive gland hydrolases //Fiziol. J. USSR. - 1978. - Vol. 64/9. - P. 1283-1291.
87. Kolodkina E.V., Kamakin N.F. In: Homeostasis of endocrine enzymes in women during pregnancy and during breastfeeding. - Kirov: Kirov State Medical Academy, 2008. - 156 p.
88. Korotko G.F. Enzymes of the digestive glands in the blood (Essays on enzyme homeostasis). - Tashkent: Medicine, 1983. - 212 p.
89. Korotko G.F. The activity of the digestive system and its features during physiological pregnancy. In: G.M. Borduli, M.M. Shekhtman eds. Diseases of the digestive system and blood in pregnant women. - Moscow: Triada-X, 1997. - 198 p.

90. Spear G.T., French A.L., Gilbert D., Zariffard M.R., Mirmonsef P., Sullivan T.H. Human alpha-amylase present in lower genital tract mucosal fluid processes glycogen to support vaginal colonization by Lactobacillus //J. Infect Dis. - 2014. - Vol. 210. P. 1019-1028.
91. Spear G.T., McKenna M., Landay A.L., Makinde H., Hamaker B., French A.L. Effect of pH on Cleavage of Glycogen by Vaginal Enzymes //PLoS ONE. - 2015. - Vol. 10(7). - P. e0132646. DOI: 10.1371/journal.pone.0132646.
92. Kawabata A., Matsunami M., Sekiguchi F. Gastrointestinal roles for proteinase-activated receptors in health and disease. Review //Br. J. Pharmacol. - 2008. - Vol. 153. - P. 230-240.
93. Vu T.K., Hung D.T., Wheaton V.I., Coughlin S.R. Molecular cloning of a functional thrombin receptor reveals a novel proteolytic mechanism of receptor activation //Cell. - 1991. - Vol. 64. - P. 1057-1068.
94. Dale C., Vergnolle N. Protease signaling to G protein-coupled receptors: implications for inflammation and pain //J. Recept. Signal Transduct. Res. - 2008. - Vol. 28(1-2). - P. 29-37. DOI: 10.1080/10799890801941913.
95. Gupta M.K., Mohan M.L., Naga Prasad S.V. G Protein-Coupled Receptor Resensitization Paradigms //Int. Rev. Cell Mol. Biol. - 2018. - Vol. 339. - P. 63-91. DOI: 10.1016/bs.ircmb.2018.03.002.
96. Akaike T. Role of free radicals in viral pathogenesis and mutation //Rev. Med. Virol. - 2001. - Vol. 11(2). - P. 87-101. DOI: 10.1002/rmv.303.
97. Jindal C., Kumar S., Sharma S., Choi Y.M., Efid J.T. The Prevention and Management of COVID-19: Seeking a Practical and Timely Solution //Int. J. Environ. Res. Public Health. - 2020. - Vol. 17(11). - P. 3986. DOI: 10.3390/ijerph17113986.

Н.А. Кривова¹, О.Б. Заева¹, О.А. Павленко²

¹Эксперименттік физиология зертханасы, Биология және биофизика ғылыми-зерттеу институты,
Томск мемлекеттік университеті, Томск, Ресей

²Сібір мемлекеттік медицина университеті, Томск, Ресей

Шырышты қабаттың аз зерттелген тосқауылдық қызметі

Аңдатпа. Шырышты қабат сыртқы ортамен байланысатын дененің барлық ішкі беттерін жабады. Шырышты қабаттың функциялары оның құрылымдық құрамдас бөліктерімен - негізгі эпителийдің физикалық және химиялық қорғанысын қамтамасыз ететін гликопротеиндермен анықталады. Гликопротеидтер сыртқы ортамен алмасу қызметін де атқарады. Эволюцияның басында-ақ сыртқы микроорганизмдерден, қоздырғыштардан және токсиндерден қорғану үшін көп жасушалы жануарлардың алғашқы түрлерінің сыртында гликопротеидтер түзілген. Гликопротеиндер құрылымы жағынан антиденелерге ұқсас, әсіресе салыстырмалы тұрақты полипептидтік тізбекке және әртүрлі моносахаридтік нұсқалары бар олигосахаридті тізбектері бар гликозилденген аймақтарға қатысты. Мақалада шырышты қабат эволюциясының заманауи тұжырымдамалары, гликопротеидтердің құрылымы, сондай-ақ олардың синтезі, ыдырауы, шырышты қабаттың жете бағаланбаған функциялары қарастырылады. Шырышты қабатта ферменттер жиналып, олардың түріне, мутацияларына және рекомбинацияларына қарамастан кез келген микроорганизмдерді ыдырататын ас қорыту жолдарының айналымдағы ферменттеріне байланысты вирусцидтік және бактерицидтік қабілетке ие деп болжанады. Соңдықтан ас қорыту жолдарының ферменттерінің қалыпты өндірісі денені ашық жүйелер арқылы енетін сыртқы патогендерден спецификалық емес қорғауды қамтамасыз ете алады. Бұл процестерді түсіну бұрыннан бар және жаңа инфекциялардың таралуын айтарлықтай

шектей алады.

Түйін сөздер: шырышты қабат, гликопротеидтер, айналымдағы ас қорыту ферменттері, микробқа қарсы функция, спецификалық емес қорғаныс функциясы, эпидемияға қарсы күрес.

N.A. Krivova¹, O.B. Zaeva¹, O.A. Pavlenko²

¹Laboratory of Experimental Physiology, Institute of Biology and Biophysics, Tomsk State University, Tomsk, Russia

²Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

The under-researched barrier function of the mucus layer

Abstract. The mucus layer covers all the internal surfaces of the body. The surfaces communicate with the external environment. The functions of the mucus layer are determined by its components, including glycoproteins that provide physical and chemical protection to the epithelium. The glycoproteins also perform the exchange function with the external environment. Even at the dawn of evolution, glycoproteins were exteriorly organized to protect the first multicellular animals from external microorganisms, pathogens, and toxins. It is interesting to note that the structure of the glycoproteins has similarities with the structure of antibodies, especially in terms of the relatively constant polypeptide chain and its glycosylated sections, containing oligosaccharide chains with different variants of monosaccharides. The review discusses modern concepts of the mucus layer evolution, the structure of glycoproteins, the peculiarities of its synthesis, degradation, and under-researched functions of the mucus layer. It is assumed that the mucus layer has virucidal and bactericidal capabilities due to circulating enzymes of the digestive tract, which can accumulate in the mucus layer and degrade any microorganisms, regardless of their variation, mutations, and recombination. Therefore, the normal production of digestive tract enzymes can provide non-specific protection from external pathogens entering through open systems of the body. Understanding these processes can significantly limit the spread of existing and new infections.

Keywords: mucus layer, glycoproteins, circulating digestive enzymes, antimicrobial function, non-specific protective function, epidemic control.

References

1. Sørensen K., McCourt P., Berg T., Crossley C., Le Couteur D., Wake K. Smedsrød B. The scavenger endothelial cell: a new player in homeostasis and immunity, *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, 303(12), 1217-1230 (2012). DOI: 10.1152/ajpregu.00686.2011.
2. Bakshani C.R., Morales-Garcia A.L., Althaus M., Wilcox M., Pearson J.P., Bythell J.C., Burgess J.G. Evolutionary conservation of the antimicrobial function of mucus: A first defence against infection, *NPJ Biofilms Microbiomes*, 4, 14 (2018).
3. Sperandio B., Fischer N., Sansonetti P.J. Mucosal physical and chemical innate barriers: Lessons from microbial evasion strategies, *Semin Immunol.*, 27, 111-118 (2015).
4. Cone R.A. Mucus. In: J. Mestecky, J.R. McGhee, L. Mayer, et al., eds. *Mucosal Immunology*. (New York, Academic Press, 2005, 49-72 p.).
5. Cone R.A. Barrier properties of mucus, *Adv. Drug Deliv.*, 61, 75-85 (2009).
6. Carlson T.L., Lock J.Y., Carrier R.L. Engineering the Mucus Barrier, *Annu. Rev. Biomed. Eng.*, 20, 197-220 (2018).
7. Allen A., Bell A., Mantle M., Pearson J.P. The structure and physiology of gastrointestinal mucus. In: E.N. Chantler, J.B. Elder, M. Elstein, eds. *Mucus Health and Disease*. (New York, London, Plenum Press, 1982, 115-134 p.).

8. Ferry D.M., Butt T.M., Broom M.F., Hanter J., Chadwick V.S. Bacterial chemotactic oligopeptides and the intestinal mucosal barrier, *Gastroenterol*, 97(1), 61-67 (1989).
9. Bochkareva N.V., Kondacova I.V., Krivova N.A., et al. Extracellular antioxidants in gastric precancerous conditions and gastric cancer, *Journal of BUON (Balcan Union of Oncology)*. 1, 61-66 (1998).
10. Krivova N.A., Zaeva O.B., Lapteva T.A., Svetlichnyĭ V.A. Study of interactions between the glycoprotein composition and the antioxidant activity of parietal mucus of the gastrointestinal tract, *Rus. J. Physiol.*, 94(11), 1316-1324 (2008).
11. Stabili L., Licciano M., Giangrande A., et al. First Insight on the Mucus of the Annelid *Myxicola infundibulum* (Polychaeta, Sabellidae) as a Potential Prospect for Drug Discovery, *Mar. Drugs.*, 17(7), 396 (2019).
12. Oates G., Rossbottom A.C., Schragger A.J. The composition of human gastric mucus, *Mod. Probl Paediat.*, 19, 11-21 (1977).
13. Allen A. Structure of gastrointestinal mucus glycoproteins and the viscosity and gel-formation properties of mucus, *Brit. Med. Bull.*, 34, 28-33 (1978).
14. Clamp J., Allen A., Gibbons R.A., Roberts G.P. Chemical aspects of mucus, *Brit. Med. Bull.*, 34(1), 25-41 (1978).
15. Allen A., Leonard A. Mucus structure, *Gastroenterol. Cl. Biol.*, 9(12), 9-12 (1985).
16. Schachter H. Glycoprotein biosynthesis. In: M Horowitz ed. *The glycoconjugates, v.2, Mammalian glycoproteins, glycolipids and proteoglycans.* (New York, Academic Press, 1978, 87-181 p.).
17. Kopacz-Jodczyk T., Zwierz K., Galasinski W. The biosynthesis of glycoconjugates from galactose in the human gastric mucous membrane, *Biochem. Med.*, 32(3), 375-378 (1984).
18. Gold D.V., Shochat D., Miller F. Protease digestion of colonic mucus, *J. Biol. Chemistry*. 256(12), 6354-6358 (1981).
19. Dekker J., van Beurden-Lamers W., Oprins A., Strous G. Isolation and structural analysis of rat gastric mucus glycoprotein suggests a homogenous protein backbone, *Biochem. J.*, 260(3), 717-723 (1989).
20. Robertson A.M., Mantle M., Fahim R.E., et al. The putative "link" glycoprotein associated with mucus glycoproteins. Composition and properties of preparations from the gastrointestinal tracts of several mammals, *Biochem. J.*, 261, 637-647 (1989).
21. Behera S.K., Praharaĳ A.B., Dehury B., Negi S. Exploring the role and diversity of mucins in health and disease with special insight into non-communicable diseases, *Glycoconj. J.*, 32(8), 575-613 (2015).
22. Zwierz K., Gindzienski A., Ostrowska L., Stankiewics-Choroszuĳa B. Metabolism of glycoprotein in human gastric mucosa, *Acta Med. Hung.*, 46, 275-288 (1989).
23. Brockhausen J., Moller G., Merz G., Adermann K., Paulsen H. Control of mucin syntheses: The peptide portion of synthetic O-glycopeptide substrate influences the activity of O-glycan core galactosyltransferase, *Biochem.*, 29(44), 10206-10212 (1990).
24. Heim H.K., Ostermann A. Activator of the cyclic AMP system and incorporation of N-acetyl-D-glucosamine and L-leucine by isolated pig gastric mucosal cells, *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol*, 339, 73 (1989).

25. Allen A., Cunliffe W.J., Pearson J.P., Sellers L.A. Ward R. Studies of gastrointestinal mucus, *Scand. J. Gastroenterol*, 19, 101-114 (1984).
26. Reid L., Clamp J.P. The biochemical and histochemical nomenclature of mucus, *Brit. Med. Bull.*, 34(1), 5-8 (1978).
27. Masuda H., Shichijo S., Takeuchi M. Comparative studies on the distribution of the glycopeptide in the different parts of the digestive tract, *Int. J. Biochem.*, 8(2), 159-163 (1977).
28. Slomiany, Zdebska E., Slomiany B.L. Structures of the neutral oligosaccharides isolated from A-active human gastric mucin, *J. Biol. Chem.*, 259, 14743-14749 (1984).
29. Laboisse C.L. Structure of gastrointestinal mucins: searching for the Rossetta stone, *Biochem.*, 68, 611-617 (1986).
30. Allen A., Bell A., Mantle M., Pearson J.P., Venables C.W., Younan F. The structure and properties of gastric mucus, *Adv. Physiol. Sci.*, 12, 227-236 (1980).
31. Oates G., Rossbottom A.C., Schragar A.J. The composition of human gastric mucus, *Mod. Probl. Paediat.*, 19, 11-21 (1977).
32. Jentjens T., van de Kamp A., Spee-Brand R., Strous G.J. Biosynthesis, processing and secretion of mucus glycoprotein of the rat stomach, *Biochem. Biophys. Acta.: Mol. Cell Res.*, 887, 133-141 (1986).
33. Zalewsky C.A., Moody F.G. Mechanisms of mucus release in exposed canine gastric mucosa, *Gastroenterol*, 77, 719-729 (1979).
34. Allen A. Mucus - a protective secretion of complexity, *Trends Bioch. Sc.*, 8(5), 169-173 (1983).
35. Bell A.E., Allen A., Morris E.R., Ross-Murphy S.B. Functional interaction of gastric mucus glycoprotein, *Int. J. Biol. Macromol.*, 6, 309-815 (1984).
36. Allen A., Cunliffe W.J., Pearson J.P., Venables C.W. The adherent gastric mucus gel barrier in man and changes in peptic ulceration, *J. Intern. Med.*, 228(732), 83-90 (1990).
37. Atuma C., Strugala V., Allen A., Holm L. The adherent gastrointestinal mucus gel layer: thickness and physical state in vivo, *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, 280, G922-G929 (2001).
38. Morozov I.A., Lysikov Yu.A., Pitran B.V., Khvylyya S.I. In: Absorption and secretion in the small intestine: submicroscopic aspects. (Moscow, Medicine, 1988, 223 p.).
39. Gad A. Pathophysiology of gastrointestinal mucins, *Adv. Physiol. Sci.*, 29, 161-184 (1981).
40. Sellers L.A., Allen A., Morris E.R., Ross-Murphy S.B. Mechanical Characterization and Properties of Gastrointestinal Mucus Gel, *Biorheology*, 24(6), 615-623 (1987).
41. Bell A.E., Seller L.A., Allen A., Cunliffe W.J., Morris E.R., Ross-Murphy S.B. Properties of gastric and duodenal mucus: effect of proteolysis, disulfide reduction, bile, acid, ethanol and hypertonicity on mucus gel structure, *Gastroenterol*, 88(1/2), 269-280 (1985).
42. Shorrock C.J., Rees W.D.W. Overview of gastroduodenal mucosal protection, *Amer. J. Med.*, 84(2A), 25-34 (1988).
43. Yatskovsky A.N. Duodenal glands: functional features and regulation, *Adv. mod. biol.*, 110 (3/6), 446-460 (1990).
44. Medvedev M.A., Krivova N.A., Selivanova T.I., Zaeva O.B. Composition of glycoproteins of the supraepithelial mucous layer of the intestinal tract for administration of pentagastrin and carbacholine, *Bull. Exp. Biol. Med.*, 118(3), 933-936 (1994).
45. Hamdan R., Shubnikova E.A., Pogodina L.S. Rhythmic changes in protein synthesis in mouse pancreatitis after food stimulation, with alloxan diabetes and exposure to isoproterenol, *Bull Exp Biol Med.*, 115(2), 144-146 (1991).

46. Hata S., Doi N., Kitamura F., Sorimachi H. Stomach-specific calpain, nCL-2/calpain 8, is active without calpain regulatory subunit and oligomerizes through C2-like domains, *J. Biol. Chem.*, 282(38), 27847-27856 (2007).
47. Lundgren J.D., Baraniuk J.N., Ostrowsky N.L., Kaliner M.A., Shelhamer J.H. Gastrin-releasing peptide stimulates glycoconjugate release from feline trachea, *Am. J. Physiol.*, 258(2/1), L68-L74 (1990).
48. Bersimbaev R.I., Tairov M.M., Bainborn M., Bale V., Seving LF. Secondary messengers in the hormonal regulation of the functional activity of the main and mucoid cells of the stomach, *Fiziol. J. USSR.*, 76 (9), 1145-1152 (1990).
49. Bersimbaev R.I., Tairov M.M., Salganic R.I. Biochemical mechanisms of regulation of mucus secretion by prostaglandin E2 in rat gastric mucosa, *Eur. J. Pharmacol.*, 115, 259-266 (1985).
50. Sakurai K., Osaka T., Yamasaki K. Rebamipide reduces recurrence of experimental gastric ulcers: role of free radicals and neutrophils, *Dig. Dis. Sci.*, 1, S90-S96 (2005).
51. Krivova N.A., Zaeva O.B., Lapteva T.A., Selivanova T.I., Tkachenko E.V. Forming of the Pavlov pouch changes functional condition of the adherent mucosal layer in upper regions of the digestive tract, *Rus. J. Physiol.*, 86(1), 95-102 (2000).
52. Krivova N.A., Zaeva O.B. The effect of sectioning the wall of the small intestine on the function of the parietal mucous layer of the digestive tract in dogs, *Rus. J. Physiol.*, 77(10), 107-113 (1991).
53. Krivova N.A., Selivanova T.I., Lapteva T.A., Zaeva O.B. The effect of the intragastric administration of prostaglandin E2 on mucus secretion in dogs, *Rus. J. Physiol.*, 81(9), 65-71 (1995).
54. Hollander F. The physiology and the chemistry of the secretion of gastric mucus, *Gastroenterol.*, 43, 304-309 (1962).
55. Leonard A., Gilsdorf R., Pearl J.M., Peter E.T., Ritchie W. Hypothalamic influence on gastric blood flow, cell counts and mucus secretion – factors of ulcer provocation. In: TK Shnitka, JAL Gilbert, RC Harrison, eds., *Gastric Secretion Mechanisms and Control Univ. of Alberta.* (Edmonton, Canada, Pergamon Press, 1967, 149-174 p.).
56. Somasundaram K., Ganguly A.K. Gastric mucosal protection during restraint stress in rats: alteration in gastric adherent mucus and dissolved mucus in gastric secretion, *Hepato-Gastroenterol.*, 32, 24-26 (1985).
57. Seregni E., Botti C., Massaron S., Lombardo C., Capobianco A., Bogni A., Bombardieri E. Structure, function and gene expression of epithelial mucins, *Tumori*, 83(3), 625-632 (1997).
58. Moniaux N., Escande F., Porchet N., Aubert J.P., Batra S.K. Structural organization and classification of the human mucin genes, *Front. Biosci.*, 6, D1192-206 (2001).
59. Porchet N., Aubert J.P. Les gènes MUC: mucin or not mucin? That is the question, *Med Sci (Paris)*, 20(5), 569-574 (2004).
60. Thai P., Loukoianov A., Wachi S., Wu R. Regulation of airway mucin gene expression, *Annu. Rev. Physiol.*, 70, 405-429 (2008).
61. Cornick S., Tawiah A., Chadee K. Roles and regulation of the mucus barrier in the gut, *Tissue Barriers*, 3(1-2), e982426 (2015).
62. Schragar J., Oates M.D.G. Relation of human gastrointestinal mucus to disease status, *Brit. Med. Bull.*, 34(1), 79-82 (1978).
63. Behera S.K., Praharaj A.B., Dehury B., Negi S. Exploring the role and diversity of mucins in health and disease with special insight into non-communicable diseases, *Glycoconj. J.*, 32, 575-613 (2015).
64. Kufe D.W. Mucins in cancer: Function, prognosis and therapy, *Nature Reviews Cancer*, 9/12, 874-885 (2009).
65. Mack D.R., Ahrne S., Hyde L., Wei S., Hollingsworth M.A. Extracellular MUC3 mucin secretion follows adherence of *Lactobacillus* strains to intestinal epithelial cells in vitro, *Gut.*, 52, 827-833 (2003).

66. Kamada N., Kim Y.G., Sham H.P., Vallance B.A., Puente J.L. Regulated virulence controls the ability of a pathogen to compete with the gut microbiota, *Science*, 336, 1325-1329 (2012).
67. Stanley R.A., Ram S.P., Wilkinson R.K., Robertson A.M. Degradation of pig gastric and colonic mucins by bacteria isolated from the pig colon, *Appl. Environ. Microbiol.*, 51, 1104-1109 (1986).
68. Tailford L.E., Crost E.H., Kavanaugh D., Juge N. Mucin glycan foraging in the human gut microbiome, *Front. Genet.*, 6, 81 (2015).
69. Cohen M., Zhang X.Q., Senaati H.P., Chen H.W., Varki N.M. Influenza A penetrates host mucus by cleaving sialic acids with neuraminidase, *Virology*, 10, 321 (2013).
70. Mittal A., Manjunat K., Ranjan R.K., Kaushik S., Kumar S., Verma V. COVID-19 pandemic: Insights into structure, function and hACE2 receptor recognition by SARS-CoV-2, *PLoS Pathog.*, 16(8), e1008762 (2020).
71. Zhu N., Zhang D., Wang W., et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019., *N. Engl. J. Med.*, 382, 727-733 (2020).
72. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S., Krüger N., Herrler T., Erichsen S. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor, *Cell*, 181 (2), 271-280 (2020).
73. Hinks T.S.C., Zhang X.W. MAIT Cell Activation and Functions, *Front. Immunol.*, 27(11), 1014 (2020).
74. Gold M.C., Lewinsohn D.M. Mucosal associated invariant T cells and the immune response to infection, *Microbes and Infection*, Institut Pasteur., 13(8-9), 742-748 (2017).
75. Barr J.J., Auro R., Furlan M., Whiteson K.L., Erb M.L. A15 Bacteriophage adhering to mucus provides nonhost-derived immunity, In *Microbial Ecology in States of Health and Disease: Workshop Summary*. (Washington, DC, The National Academies Press. Institute of Medicine, 2014).
76. Sperandio B., Fischer N., Sansonetti P.J. Mucosal physical and chemical innate barriers: Lessons from microbial evasion strategies, *Semin. Immunol.*, 27(2), 111-118 (2015).
77. Perez-Lopez A., Behnsen J., Nuccio S. Mucosal immunity to pathogenic intestinal bacteria, *Nat. Rev. Immunol.*, 16, 135-148 (2016).
78. Zipperer A., Konnerth M.C., Laux C. et al. Human commensals producing a novel antibiotic impair pathogen colonization, *Nature*. 535(7613), 511-516 (2016).
79. Menou A., Duitman J., Flajolet P., Sallenave J.M., Mailleux A.A., Crestani B. Human airway trypsin-like protease, a serine protease involved in respiratory diseases, *Am. J. Physiol. Lung. Cell Mol. Physiol.*, 312, L657-L668 (2017).
80. Boldyrev V.N. Periodic work of the digestive apparatus with an empty stomach. St. Petersburg. 1904. quoted from 82) Korotko G.F. (2011).
81. Shlygin G.K. The role of the digestive system in metabolism. Moscow, Synergy, 2001. 232 pp. quoted from 82) Korotko G.F. (2011).
82. Korotko G.F. Recirculation of digestive enzymes, *Rus. J. Gastroenterol. Hepatol. Coloproctol*, 4, 14 -21 (2011).
83. Götze H., Rothman S.S. Enteropancreatic circulation of digestive enzyme as a conservation mechanism, *Nature*, 257(5527), 607-609 (1975) DOI: 10.1038/257607a0.
84. Rothman S., Liebow C., Isenman L. Conservation of digestive enzymes, *Physiol. Rev.*, 82, 1-18 (2002).
85. Korotko G.F., Pulatov A.S. Dependence of the amylolytic activity of the small intestine on the amylolytic activity of the blood, *Fiziol. J. USSR*, 63/8, 1180-1187 (1977).
86. Korotko G.F., Kamakin N.F. Anabolic effects of parenterally administered digestive gland hydrolases, *Fiziol. J. USSR*, 64/9, 1283-1291 (1978).
87. Kolodkina E.V., Kamakin N.F. In: Homeostasis of endocrine enzymes in women during pregnancy and during breastfeeding. (Kirov, Kirov State Medical Academy, 2008, 156 p.).

88. Korotko G.F. Enzymes of the digestive glands in the blood (Essays on enzyme homeostasis). (Tashkent, Medicine, 1983, 212 p.).
89. Korotko G.F. The activity of the digestive system and its features during physiological pregnancy. In: G.M. Borduli, M.M. Shekhtman eds. Diseases of the digestive system and blood in pregnant women. (Moscow, Triada-X, 1997, 198 p.).
90. Spear G.T., French A.L., Gilbert D., Zariffard M.R., Mirmonsef P., Sullivan T.H. Human alpha-amylase present in lower genital tract mucosal fluid processes glycogen to support vaginal colonization by Lactobacillus, *J. Infect. Dis.*, 210, 1019-1028 (2014).
91. Spear G.T., McKenna M., Landay A.L., Makinde H., Hamaker B., French A.L. Effect of pH on Cleavage of Glycogen by Vaginal Enzymes, *PLoS ONE*, 10(7), e0132646 (2015). DOI: 10.1371/journal.pone.0132646.
92. Kawabata A., Matsunami M., Sekiguchi F. Gastrointestinal roles for proteinase-activated receptors in health and disease. Review, *Br. J. Pharmacol*, 153, 230-240 (2008).
93. Vu T.K., Hung D.T., Wheaton V.I., Coughlin S.R. Molecular cloning of a functional thrombin receptor reveals a novel proteolytic mechanism of receptor activation, *Cell*, 64, 1057-1068 (1991).
94. Dale C., Vergnolle N. Protease signaling to G protein-coupled receptors: implications for inflammation and pain, *J. Recept. Signal. Transduct. Res.*, 28(1-2), 29-37 (2008). DOI: 10.1080/10799890801941913.
95. Gupta M.K., Mohan M.L., Naga Prasad S.V. G Protein-Coupled Receptor Resensitization Paradigms, *Int. Rev. Cell Mol. Biol.*, 339, 63-91 (2018). DOI: 10.1016/bs.ircmb.2018.03.002.
96. Akaike T. Role of free radicals in viral pathogenesis and mutation, *Rev. Med. Virol.*, 11(2), 87-101 (2001). DOI: 10.1002/rmv.303.
97. Jindal C., Kumar S., Sharma S., Choi Y.M., Efid J.T. The Prevention and Management of COVID-19: Seeking a Practical and Timely Solution, *Int. J. Environ. Res. Public Health.*, 17(11), 3986 (2020). DOI: 10.3390/ijerph17113986.

Сведения об авторах:

Кривова Н.А. – д.б.н., профессор, зав. лабораторией экспериментальной физиологии обособленного структурного подразделения «Научно-исследовательский институт биологии и биофизики Томского государственного университета», Томск, Россия.

Заева О.Б. – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории экспериментальной физиологии структурного подразделения «Научно-исследовательский институт биологии и биофизики Томского государственного университета», Томск, Россия.

Павленко О.А. – д.м.н., профессор Сибирского государственного медицинского университета, Томск, Россия.

Krivova N.A. - Doctor of Biological Sciences, Professor, Head of Laboratory of Experimental Physiology of the Separate Structural Subdivision "Research Institute of Biology and Biophysics of Tomsk State University", Tomsk, Russia.

Zaeva O.B. - Ph.D., Senior Researcher of the Laboratory of Experimental Physiology of the Structural Unit "Research Institute of Biology and Biophysics of Tomsk State University", Tomsk, Russia.

Pavlenko O.A. – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Siberian State Medical University, Tomsk, Russia.