

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
КАФЕДРА ГИСТОЛОГИИ, ЦИТОЛОГИИ И ЭМБРИОЛОГИИ

**Т. А. ВЫЛЕГЖАНИНА**

# **ДИФФУЗНАЯ ЭНДОКРИННАЯ СИСТЕМА (APUD-система)**

Учебно-методическое пособие



Минск БГМУ 2008

УДК 611.43/.47–018 (075.8)  
ББК 28.707 я 73  
В 92

Утверждено Научно-методическим советом университета в качестве  
учебно-методического пособия 30.01.2008 г., протокол № 5

Рецензенты: д-р мед. наук, проф., чл.-кор. Национальной Академии Наук  
Республики Беларусь Л. М. Лобанок; д-р биол. наук, проф. Л. И. Арчакова; д-р мед.  
наук, проф. Т. В. Мохорт

**Вылегжанина, Т. А.**

В 92 Диффузная эндокринная система (APUD-система) : учеб.-метод. пособие /  
Т. А. Вылегжанина. – Минск : БГМУ, 2008. – 35 с.

ISBN 978–985–462–858–5.

Приведено современное представление о диффузной эндокринной системе. Описана история становления концепции диффузной эндокринной системы — APUD-системы. Рассмотрены источники развития, локализация, структурно-функциональная организация клеток диффузной эндокринной системы.

Предназначено для студентов всех факультетов.

УДК 611.43/.47–018 (075.8)  
ББК 28.707 я 73

ISBN 978–985–462–858–5

© Оформление. Белорусский государственный  
медицинский университет, 2008

## Список сокращений

АКТГ — адренкортикотропный гормон

ВИП — вазоактивный интестинальный полипептид

ГИП — гастрингибирующий пептид

ГРП — гастрин рилизинг пептид

ДЭС — диффузная эндокринная система

ЖП — желчный пузырь

КГРП — кальцитонин-ген-родственный полипептид

МИФ-клетки — малые интенсивно флюоресцирующие клетки

МСГ — меланоцитостимулирующий гормон

ПЖ — поджелудочная железа

ПО — панкреатический островок

ПТГ — паратгормон

СТГ — соматотропный гормон

ТК — тонкая кишка

ТЖ — тело желудка

ХЦК-ПЗ — холецистокинин-панкреозимин

ARUD — поглощение предшественников аминов и декарбоксилирование

## Становление концепции диффузной эндокринной системы

Морфологические предпосылки открытия диффузной эндокринной системы созданы в 1870 г. Гендегайном, который описал в слизистой оболочке желудка клетки, окрашиваемые в коричневый цвет солями хрома. Впоследствии эти клетки наблюдали Н. К. Кульчицкий, Нуссбаум и ряд др. исследователей. Они получили название хромаффинных клеток, аргентаффинных, аргирофильных. Однако их функция долгое время была неясной.

Первые убедительные доказательства эндокринной природы этих клеток представили в 1902 г. Бейлисс и Старлинг. Они провели опыты на денервированной и изолированной петле тощей кишки с сохраненными кровеносными сосудами. Было установлено, что при введении кислоты в кишечную петлю, лишенную каких бы то ни было нервных связей с остальным телом, наблюдается выделение поджелудочного сока. Очевидно, что импульс от кишечника к поджелудочной железе, вызывающий секреторную деятельность последней, передавался не через нервную систему, а через кровь. А поскольку введение кислоты в воротную вену не вызывало поджелудочной секреции, было сделано заключение о том, что кислота вызывает в эпителиальных клетках кишечника образование какого-то вещества, которое вымывается из эпителиальных клеток током крови и стимулирует секрецию поджелудочной железы. Перед исследователями встал вопрос, к какому типу биологически активных соединений должен быть отнесен открытый агент (в дальнейшем он получил название секретина). Старлинг ввел понятие о *гормонах* — физиологически активных веществах, способных вызывать возбуждение. В переводе с греч. *гормон* — *побуждаю к активности* или *возбуждению*.

И только в 1938 г. Фейртер сформулировал концепцию ДЭС. Морфофункциональная сущность ее заключалась в том, что эпителиальные клетки слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта, воздухоносных путей, легких и других органов содержат диффузно расположенные *светлые* эндокринные клетки, гормоны которых оказывают как местные (паракринные), так и дистантные (эндокринные) влияния на различные структуры организма.

Однако в те времена она не привлекла должного внимания исследователей как перспективное направление в биологии и медицине. И связано это было с отсутствием методов исследования гормонального профиля клеток ДЭС.

Второе рождение концепции ДЭС связано с именем английского гистолога Пирса. В 1968 г. им было показано, что клетки ДЭС продуцируют биогенные амины и пептидные гормоны и обладают рядом общих черт:

- поглощают предшественников аминов (диоксифинилаланин и 5-окситриптамин);
- содержат декарбоксилазу аминокислот;
- содержат карбоксильные группы боковых цепей (этим обусловлена скрытая метахромазия);
- содержат неспецифическую холинэстеразу;
- содержат  $\alpha$ -глицерофосфатдегидрогеназу;
- содержат нейронспецифическую энолазу;
- содержат флюорогенные амины, благодаря чему и проявляют специфическую флюоресценцию.

Клетки ДЭС, обладающие данными свойствами, Э. Пирсом были названы APUD-серией. APUD — аббревиатура от четырех английских слов «Amine precursor Uptake and Decarboxylation» — поглощение предшественника амина и его декарбоксилирование с последующим образованием серотонина и дофамина.

Выяснение свойств клеток APUD-серии явилось значительным вкладом в дальнейшее развитие концепции ДЭС. По существу, обнаружение клеток, обладающих этими свойствами, является метаболическим паспортом, удостоверяющим принадлежность их к APUD-серии. Это позволило объединить в единую систему диффузно рассеянные эндокринные клетки желудочно-кишечного тракта и легких, а также эндокринные клетки гипофиза, надпочечников, поджелудочной и щитовидной желез. На данном этапе развития концепции, границы распространения клеток серии APUD практически совпадали с границей диффузной эндокринной системы Фейртера. В большинстве случаев индивидуальные APUD-клетки можно было считать идентичными «светлым» клеткам.

В дальнейшем было обнаружено, что свойствами клеток APUD-системы обладают и пептидергические нейроны. В 1975 г. Э. Пирс и Дж. Полак впервые установили локализацию вещества P в эндокринных клетках кишечника и кишечных нервах. Соматостатин, считавшийся нейрогормоном гипоталамуса, был найден в периферических нервах и в эндокринных клетках желудочно-кишечного тракта, поджелудочной и щитовидной желез. VIP обнаружили в центральных и периферических нейронах. Энкефалины, идентифицированные в экстрактах мозга, были найдены в нейронах и эндокринных клетках кишечника. Типичные кишечные гормоны (гастрин, холецистокинин) были выявлены в центральной нервной системе. Стало очевидно, что целый спектр пептидных гормонов представляет собой единую группу физиологически активных веществ, которые присутствуют в типичных эндокринных клетках Фейртера и отнесенных Пирсом к APUD-системе, а также в нейронах центрального и автономного отделов нервной системы. При этом утратилось представление о том, что одна клетка выделяет один гормон. С одной

стороны, доказано, что один и тот же гормон может выделяться клетками различной локализации. С другой стороны, одна и та же клетка способна синтезировать и секретировать несколько гормонов.

На сегодняшний день предложено считать термин «APUD-система» синонимом понятия «диффузная эндокринная система».

Составные части ДЭС — одиночные или небольшие скопления гормонпродуцирующих клеток, которые обладают механизмом APUD-системы и располагаются в неэндокринных органах.

Несмотря на то, что большинство исследователей придерживаются точки зрения о том, что понятия ДЭС и APUD-система идентичны, вопрос о границах APUD-системы и о включении клеток в ДЭС все же остается открытым. Клетки мозгового вещества надпочечников, ганглиев и параганглиев симпатической нервной системы, эпифиз относятся к APUD-системе, но не включены в ДЭС. Также считается неоправданным включение в APUD-систему нейросекреторных клеток гипоталамуса. Можно полагать, что границы распространения клеток APUD-системы шире, чем ДЭС.

В целях унификации основных понятий, используемых при описании клеток диффузной эндокринной системы, был предложен ряд терминов, в основу которых заложена аббревиатура APUD: *апудоциты* — **дифференцированные эндокринные клетки**, которые по совокупности признаков относятся к APUD-системе; *апудобласты* — полипотентные клетки, из которых впоследствии образуются апудоциты; *апудогенез* — процесс развития апудоцитов; *апудопатии* — патологические состояния, связанные с нарушением структуры и функции апудоцитов, выражающиеся в определенных клинических синдромах; *апудомы и апудобластомы* — доброкачественные и злокачественные опухоли из апудоцитов.

### **Распространенность эндокринных клеток ДЭС**

В настоящее время идентифицировано более 50 видов эндокринных клеток, синтезирующих гормонально-активные пептиды, содержащие биогенные амины или обладающие APUD-механизмом — способностью поглощать амины и их декарбоксилировать.

Перечень клеток, продуцирующих пептидные гормоны и биогенные амины, представленный в табл. 1, не претендует на исчерпывающую полноту.

Таблица 1

**Распространенность эндокринных клеток, продуцирующих пептидные гормоны и биогенные амины в организме человека и животных**

Орган	Тип клеток	Пептидные гормоны	Биогенные амины и/или APUD-механизм (*)
Пинеальная железа (эпифиз)	Пинеалоциты	Пептиды пинеальной железы	Серотонин, мелатонин
Аденогипофиз	Эндокринные клетки	АКТГ, эндорфины, МСГ, пролактин	*
Щитовидная железа	С-клетки	Кальцитонин, КГРП, соматостатин	Серотонин
Паращитовидная железа	Кальцитониноциты С-клетки	ПТГ, кальцитонин, КГРП	
Надпочечники	Эндокринные клетки мозгового в-ва А-тип Н-тип	Нейропептид Y (НПУ) Энкефалины Динорфины, ГРП Нейротензин	Адреналин Норадреналин
Параганглии симпатической нервной системы	Главные клетки	Энкефалины	Норадреналин, дофамин
Ганглии симпатической нервной системы	МИФ-клетки	Энкефалины	Дофамин, серотонин
Каротидное тело	1 тип	Энкефалины	Норадреналин, дофамин, серотонин
Вилочковая железа	Эндокринные клетки	Пептиды вилочковой железы, кальцитонин	Серотонин
ЖКТ	AL-клетки D-клетки D <sub>1</sub> -клетки ЕС-клетки  ECL-клетки G-клетки I-клетки K-клетки L-клетки Mo-клетки N-клетки P-клетки S-клетки YY-клетки	Глюкагон Соматостатин ВИП В-во P, мотилин, энкефалин Гистамин Гастрин ХЦК ГИП Энтероглюкагон Глицентин, ПУУ Мотилин Нейротензин ГРП, бомбезин Секретин Пептид YY	* * * Серотонин, мелатонин  * * * * * * * * * * *
Поджелудочная железа	A-клетки B-клетки D-клетки D <sub>1</sub> -клетки PP-клетки	Глюкагон Инсулин Соматостатин ВИП ППП	* Серотонин * * *

Орган	Тип клеток	Пептидные гормоны	Биогенные амины и/или APUD-механизм (*)
Дыхательная система	Нейроэндокринные эпителиальные клетки и нейроэпителиальные тельца	ГРП, кальцитонин, КГРП, энкефалины, соматостатин, ХЦК, в-во Р, пептид YY	Серотонин
Плацента	Эндокринные клетки	АКТГ, СТГ, МСГ, эндорфин, метэнкефалин, нейропептид Y, динорфины, окситоцин, соматостатин	*
Предстательная железа	Эндокринные клетки	Кальцитонин, соматостатин	Серотонин
Мужские гонады	Клетки Лейдига	В-во Р, метэнкефалин	*
Мочевыводящие пути	Эндокринные клетки	Кальцитонин, КГРП, соматостатин	Серотонин
Сердце	Секреторные кардиомиоциты	Натрийуретический полипептид	*
Кожа	Клетки Меркеля	Энкефалины у грызунов, VIP-подобные у др. млекопитающих	*

Из табл. 1 следует, что для большинства эндокринных клеток, синтезирующих пептидные гормоны, показана лишь потенциальная возможность образовывать дофамин и серотонин после введения в организм их предшественников. Только несколько типов клеток синтезируют и секретируют биогенные амины и пептидные гормоны — это клетки мозгового вещества надпочечников, главные клетки в параганглиях и МИФ-клетки в ганглиях симпатической нервной системы, первый тип клеток в каротидном теле, пинеалоциты, ЕС-клетки, ЕСL-клетки и С-клетки щитовидной железы.

### Источники развития клеток ДЭС

Вопрос выяснения эмбриональных источников развития ДЭС представляет собой важную проблему современной эмбриологии и эндокринологии. Существует несколько точек зрения на этот аспект изучения ДЭС.

1. Пирс, Уолш и их последователи полагали, что клетки APUD-серии представляют собой однородную группу клеток и развиваются из элементов нейроэктодермы, в частности, из нервного гребня. Клетки нервного гребня теряют связь друг с другом и мигрируют с током крови в стенку желудочно-кишечного тракта, воздухоносных путей и других органов.



Основанием для такого утверждения послужило выявление в клетках APUD-системы холинэстеразы и возможности накопления в них аминов. Эти черты присущи и нервным клеткам. Последующие исследования не подтвердили данную концепцию.

2. По мнению В. В. Яглова и ряда других исследователей, клетки ДЭС (APUD-системы) представляют собой генетически различные популяции и развиваются из разных эмбриональных источников. Такой взгляд на источники развития ДЭС-клеток сложился после выяснения источников развития эндокринной части поджелудочной железы. Было установлено, что при удалении у эмбрионов нервного гребня еще до начала деления и миграции его клеток происходит закладка панкреатических островков. Эти опыты однозначно свидетельствуют в пользу того, что нервный гребень не является эмбриональным зачатком эндокринных клеток поджелудочной железы. Позднее данный метод был использован для решения вопроса о возможности развития тучных клеток соединительной ткани из нервного гребня и также принес отрицательный результат.

Согласно современным представлениям, клетки диффузной эндокринной системы (APUD-системы) развиваются из всех зародышевых листков:

- производные нейроэктодермы (нейроэндокринные клетки гипоталамуса, эпифиза, мозгового вещества надпочечников, С-клетки щитовидной железы, МИФ-клетки, пептидергические нейроны центральной и периферической нервной системы);
- производные кожной эктодермы (клетки APUD-системы аденогипофиза — кортикотропоциты, клетки Меркеля в эпидермисе);
- производные кишечной энтодермы (многочисленные клетки гастроэнтеропанкреатической системы);
- производные мезодермы (секреторные кардиомиоциты);
- производные мезенхимы (тучные клетки соединительной ткани).

Второй аспект эмбриологии ДЭС — исследование закономерностей становления ее клеток в различные периоды онтогенеза. Анализируя развитие клеток ДЭС в пренатальном периоде онтогенеза, можно выделить ряд закономерностей:

1. Ранняя дифференцировка клеток ДЭС в органах пищеварительной и дыхательной систем еще до появления специфических клеток-мишеней, т. е. в тот период, когда гормоны еще не могут оказывать свои специфические эффекты. На основании этих данных можно предполагать, что раннее развитие эндокринных клеток в составе тех или иных тканей обусловлено участием их гормонов в регуляции механизмов эмбрионального гистогенеза. Так, «незрелость легочной ткани» у детей объясняют фактом гиперплазии ЕС-клеток, избыточно секретирующих серотонин.

2. Наиболее интенсивное развитие эндокринных аппаратов пищеварительной и дыхательной систем в период наиболее выраженного роста и дифференцировки тканей. Однако этот аспект исследован недостаточно и является перспективным направлением в эмбриологии, раскрывающим механизмы эндокринной регуляции эмбрионального гистогенеза.

3. Появление клеток ДЭС в тех местах органов и тканей, где у взрослых особей не встречаются. Так в эмбриональной поджелудочной железе закладываются клетки, секретирующие гастрин, которые исчезают в постнатальном периоде. Но эти клетки появляются у взрослых вновь при патологии, например, при синдроме Золлингера–Эллисона.

Развитие эндокринных клеток из нескольких гистогенетических зачатков не противоречит общебиологическому понятию системы.

### **Методы изучения структурно-функциональной организации клеток ДЭС**

Вырабатывая различные физиологически активные вещества, клетки диффузной эндокринной системы обладают общими биохимическими, цитохимическими и ультраструктурными признаками, которые отличают их от других клеток. Исходя из этого, разработан и применен комплекс чувствительных методов исследования, которые способны объективно верифицировать синтезируемые продукты, изучить их метаболизм и цитохимическую принадлежность.

**Гистохимические методы исследования.** К традиционным гистохимическим методам выявления клеток ДЭС относятся: импрегнация серебром, окраска свинцовым гематоксилином и флуоресцентный анализ. Поэтому для характеристики клеток ДЭС применяются термины *аргирофильные* и *аргентаффинные* клетки.

*Аргирофильные* свойства клеток при импрегнации серебром выявляются только после воздействия какого-нибудь восстановителя (метод Гримелиуса, Севьеру–Мунгера, Давенпорта).

*Аргентаффинные* клетки не нуждаются в постороннем восстановителе, поскольку содержат высокоактивные вещества, способные самостоятельно восстанавливать соли серебра (метод Массона).

Экспериментально установлено, что положительную реакцию по Гримелиусу дает большинство известных клеток ЖКТ, А- и РР-клетки островков поджелудочной железы, С-клетки щитовидной железы. Аргирофильные клетки выявляются в гипофизе, в паращитовидных железах, в мозговом веществе надпочечников и параганглиях. По методу Севьера–Мунгера интенсивно импрегнируются ЕС-, ЕСL- и К-клетки в ЖКТ и

С-клетки щитовидной железы. Модифицированный метод Давенпорта позволяет селективно выявлять D-клетки, вырабатывающие соматостатин.

*Аргентаффинный метод* Массона в модификации Гамперля применяют для идентификации ЕС-клеток.

При импрегнации срезов вышеуказанными методиками, гранулы эндокринных клеток окрашиваются в черный или темно-коричневый цвет.

*Хромаффинная реакция* проявляется в виде коричневого окрашивания клеток растворами солей хрома.

Для выявления внутриклеточной локализации биогенных аминов и топохимического дифференцирования катехол- и индоламинов разработаны высокочувствительные методы с обработкой ткани парами формальдегида, глиоксиловой кислоты и ортофталевого альдегида. Эти методы основаны на способности моноаминов конденсироваться с указанными соединениями и образовывать флуорофоры. Различие спектров флуоресценции продуктов конденсации позволяет дифференцировать амины — серотонин, адреналин, норадреналин, допамин. Этим методом выявляются ЕС-клетки, моноаминсодержащие клетки гипофиза и клетки мозгового вещества надпочечников. Мелатонин и метоксилированные катехоламины (3-метокситирамин) можно идентифицировать методом конденсации с глиоксальной кислотой. Ортофталевый альдегид применяют для выявления гистамина.

**Иммуногистохимия.** Для точной идентификации эндокринных клеток и установления типа продуцируемых ими гормонов используются различные способы иммуногистохимического анализа с применением антител к активным пептидам, биогенным аминам и специфическим для данной популяции клеток белкам и ферментам, таким как хромогранины и нейронспецифическая энолаза. Эти методы позволяют с высокой избирательностью выявлять и локализовать в тканях, клетках и внутриклеточных структурах молекулярные компоненты, обладающие антигенными свойствами. Однако ряд трудностей (возможность перекрестных реакций, неспецифическая сорбция антител, необходимость сохранения в ткани изучаемого антитела без изменения его иммунореактивности и др.) требует критического рассмотрения результатов и сопоставления с другими методами для их объективной трактовки.

**Радиоавтография.** Сочетание методов связывания высокоспецифических радиолигандов (меченых гормонов или их аналогов) с радиоавтографией позволяет визуализировать анатомическую и клеточную локализацию рецепторов к биогенным аминам и регуляторным пептидам.

**Электронная микроскопия.** В топографическом плане ДЭС локализуются либо диффузно (ЖКТ, дыхательная система, мочеполовые пути), либо группами среди клеток какого-либо органа (мозговое вещество надпочечников, островки Лангерганса в поджелудочной железе). Такие

морфологические признаки, как размеры и форма, ультраструктура ядра, ядрышек, эндоплазматической сети, комплекса Гольджи, не являются достаточно специфическими для всей популяции эндокринных клеток в целом.

Основной отличительный признак клеток ДЭС — наличие в цитоплазме секреторных гранул, которые являются окончательным местом хранения пептидных гормонов, а также накопления биогенных аминов, синтез которых осуществляется в цитозоле клетки. Электронная микроскопия позволяет различать разные типы эндокринных клеток по содержащимся в их цитоплазме характерным гранулам и изучать ультраструктурные изменения на разных стадиях патологического процесса.

Зрелые секреторные гранулы представляют собой многокомпонентные структуры. Помимо активных пептидов и моноаминов, в гранулах содержатся предшественники пептидов и крупные белковые молекулы, АТФ и другие нуклеотиды. Именно этот сложный состав определяет размеры, форму и внутреннее строение секреторных гранул, идентифицируемых на ультраструктурном уровне, а также возможность применения различных гисто- и иммуногистохимических методов исследования. Специфичность строения гранул и их способность к осмофилии (импрегнация солями осмия), аргентаффинность и аргирофилия служат ультраструктурными диагностическими признаками многих типов эндокринных клеток.

Разработанная номенклатура клеток основана на ультраструктурном типе гранул и иммуногистохимической идентификации синтезируемого гормона (табл. 2).

Таблица 2

**Ультраструктурные характеристики секреторных гранул некоторых эндокринных клеток**

Тип клеток	Гормон	Размер гранул, нм	Ультраструктурная характеристика гранул
A	Глюкагон	250–350	Круглые, матрикс осмиофильный с высокой электронной плотностью, между матриксом и мембраной узкий светлый ободок, аргирофильны
AL(X)	Глюкагон	200–300	Круглые, матрикс осмиофильный с высокой электронной плотностью, аргирофильны по Гримелиусу
B	Инсулин	300–400	Круглые, овальные, матрикс полиморфный, осмиофильный, часто имеет кристаллоидную форму, довольно широкий ободок
D	Соматостатин	260–370	Круглые, матрикс мелкозернистый, умеренно осмиофильный
D1	ВИП	180–200	Круглые электронно-плотные
EC-1	Серотонин В-во P	300	Полиморфные, часто имеют бобовидную форму, электронно-плотные, аргентаффинны
EC-2	Мелатонин, серотонин,	350	Полиморфные, часто имеют бобовидную форму, электронно-плотные, аргентаффинны

	МОТИЛИН		
ECL	Гистамин	450	Гранулы везикулярного типа, матрикс полиморфный, аргирофильный

Окончание табл. 2

Тип клеток	Гормон	Размер гранул, нм	Ультраструктурная характеристика гранул
G	Гастрин	200–400	Круглые, матрикс варьирует от электронно-прозрачного до электронно-плотного с ободком
I	Холецистокинин	250	Круглые, электронно-плотные
K	Гастроингибирующий пептид	350	Варьируют от круглых до неправильной, часто каплевидной формы, электронно-плотные, аргирофильны
L	Энтеро글укагон	260	Круглые, электронно-плотные
Mo	Мотилин	180	Круглые, электронно-плотные
N	Нейротензин	300	Круглые, электронно-плотные
P	ГРП, бомбезин	90–100	Круглые, электронно-плотные
PP	ППП	150–170	Овальные, электронно-плотные
S	Секретин	200	Варьируют от круглой до неправильной формы, электронно-плотные

### Особенности строения клеток ДЭС

Клетки ДЭС, локализованные в эпителии слизистых оболочек пищеварительного канала, воздухоносных и мочевыделительных путей, имеют крупные размеры, треугольную или грушевидную форму. Для них характерна светлая эозинофильная цитоплазма; секреторные гранулы, как правило, сконцентрированы в базальной части клеток или вдоль нижней части ее боковой поверхности. В верхней части боковой поверхности эпителиальные клетки соединены плотными контактами. Все клетки ДЭС содержат эндоплазматическую сеть, аппарат Гольджи, свободные рибосомы, многочисленные митохондрии. Как уже отмечалось выше, электронно-микроскопическая идентификация эндокринных клеток основывается на особенностях строения их секреторных гранул. Наиболее сложно классифицировать активно функционирующие эндокринные клетки, гранулы которых находятся на разных стадиях секреторного конвейера и поэтому различны по размерам, плотности и характеру содержимого даже в одной клетке. Особенности формирования, созревания и дезинтеграции гранул для каждого типа эндокринных клеток индивидуальны.

Секреторные гранулы эндокринных клеток содержат в качестве главных компонентов большие протеины, малые протеины или пептиды,

имеющие характер гормонов, различные моноамины, АТФ и другие адениннуклеотиды.

К гистохимическим свойствам клеток ДЭС можно отнести высокую активность сукцинатдегидрогеназы, неспецифических эстераз и/или холинэстеразы, специфическую флюоресценцию, индуцированную формальдегидом, реакцию скрытой метахромазии, положительную иммуноморфологическую реакцию со специфическими антисыворотками.

В результате электронно-микроскопического исследования эндокринные клетки были разделены на 2 типа — открытый и закрытый (рис. 1). Эндокринные клетки **открытого типа** всегда одним полюсом обращены в полость полого органа и непосредственно контактируют с содержимым в просвете органа. Большинство таких клеток находится в слизистой оболочке пилорической части желудка и кишечника, в эпителии слизистой оболочки бронхов. Вершины клеток снабжены многочисленными микроворсинками. В функциональном отношении они представляют собой своеобразные биологические антенны, в мембраны которых вмонтированы рецепторные белки. Именно они воспринимают информацию о составе пищи, вдыхаемого воздуха и выводимых из организма конечных продуктах обмена веществ. В непосредственной близости с рецепторным комплексом располагается аппарат Гольджи. Следовательно, клетки открытого типа выполняют рецепторную функцию — в ответ на раздражение из секреторных гранул базальной части клеток выделяются гормоны. Понять работу эндокринных клеток открытого типа легко на примере функционирования S- и ЕС-клеток, локализованных в желудочно-кишечном тракте.

Известно, что пищеварение в желудке осуществляется в присутствии соляной кислоты, которая активизирует ферменты желудочного сока. Однако переваривание пищи в тонкой кишке происходит в щелочной среде. S-клетки при этом выполняют роль своеобразной пограничной заставы, оповещая поджелудочную железу о том, что в тонкую кишку поступили продукты переваривания, содержащие соляную кислоту. На гормональный сигнал от S-клетки поджелудочная железа реагирует выделением нужного количества панкреатического сока. Содержащиеся в нем бикарбонаты нейтрализуют соляную кислоту и создают щелочную среду, необходимую для переваривания пищи в тонкой кишке.

При попадании в организм недоброкачественной пищи ЕС-клетки открытого типа (самые многочисленные в желудке среди эндокриноцитов) выделяют вещество P и серотонин. Первый гормон отвечает за возникновение чувства боли. Серотонин резко угнетает выделение соляной кислоты и пищеварительных ферментов и стимулирует секрецию слизи. Переваривания пищи в желудке фактически не происходит, а избыточное выделение слизи предохраняет его от раздражающего действия недоброкачественных продуктов. Помимо этого, серотонин замедляет всасывание воды, электролитов и совместно с другими гормонами стимулирует перистальтику желудочно-кишечного тракта. Завер-

шающим этапом этих реакций является рвота или понос, которые оказывают очищающее действие.

Эндокринные клетки **закрытого типа** не соприкасаются с содержимым просвета полого органа. Они не контактируют с внешней средой, но воспринимают информацию о состоянии внутренней среды и выделением своих гормонов поддерживают ее постоянство.

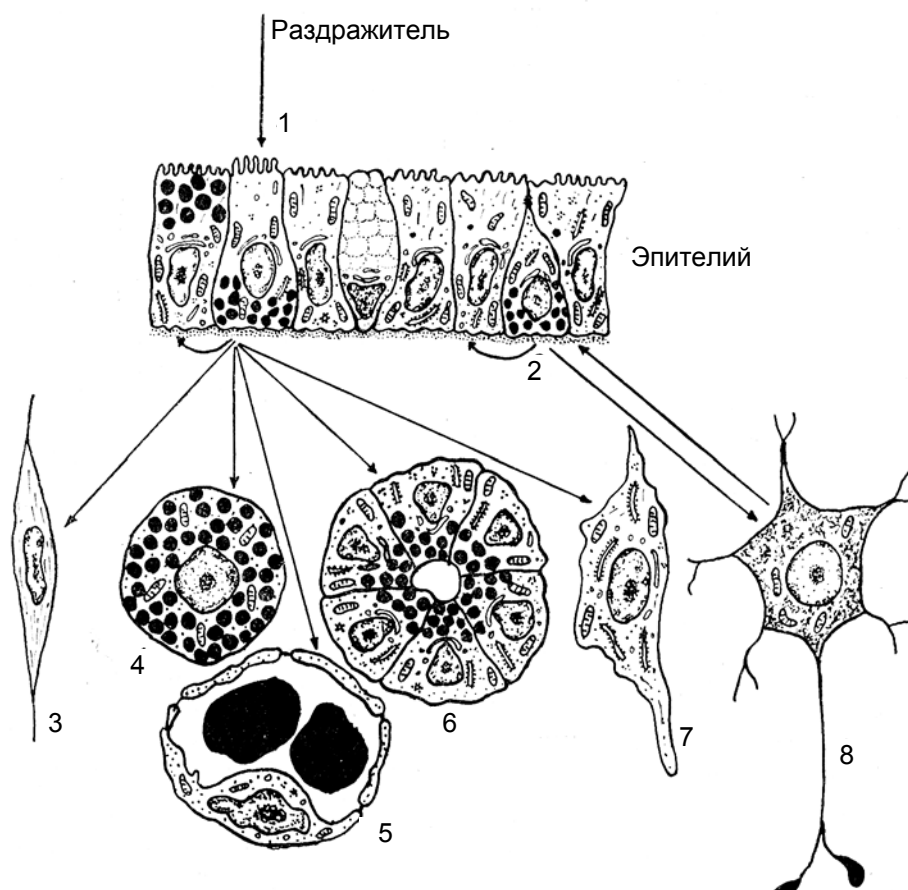


Рис. 1. Схема структурной организации и функциональных связей диффузной эндокринной системы:

1 — эндокринная клетка открытого типа; 2 — эндокринная клетка закрытого типа; 3 — гладкий миоцит; 4 — тканевой базофил; 5 — капилляр; 6 — концевой железистый отдел; 7 — фибробласт; 8 — нейрон

Ответной реакцией клеток открытого и закрытого типов является выделение или накопление гормонов. На основании этого можно сделать вывод, что клетки ДЭС выполняют 2 основные функции — **рецепторную** — восприятие информации от внешней и внутренней сред организма и **эффекторную** — выделение гормонов в ответ на действие специфических раздражителей.

По мнению В. В. Яглова, к числу клеток открытого типа (1995) относятся: D1-, G-, IG-, EC-, TG-, I-, K-, Mo-, N-, S-клетки. A-, B-, D-,

ЕСL-клетки желудочно-кишечного тракта, С-клетки щитовидной железы являются клетками закрытого типа. Принадлежность других видов клеток к открытому или закрытому типам окончательно не решена.

### Секреторный процесс в клетках ДЭС

Клетки ДЭС подчиняются общебиологическому принципу функционирования всех железистых структур, суть которого — асинхронный тип секреции.

В секреторном цикле выделяют следующие фазы:

1. Поступление исходных продуктов.
2. Синтез прогормона и оформление секрета в гранулы.
3. Накопление гранул.
4. Выделение.

Пептиды синтезируются на мембранно-связанных полисомах ГЭС в виде крупномолекулярного белка-предшественника, который попадает в полость цистерн эндоплазматической сети. Сформированные в зоне комплекса Гольджи протогранулы перемещаются к базальной мембране, при этом их размеры увеличиваются, а матрикс уплотняется. Одновременно со структурным созреванием гранул происходит протеолитическое расщепление прогормона с участием эндопептидаз, аминопептидаз, карбоксипептидаз, ферментов N-ацетилирования и  $\alpha$ -амидирования.

Считается, что биогенные амины образуются в цитозоле клетки и накапливаются в созревающих гранулах. Перенос гранул к секреторирующему полюсу клетки осуществляется с помощью микротубулярно-филаментозной системы. При экзоцитозе мембрана гранулы сливается с мембраной клетки.

В клетках поджелудочной железы (В и А эндокриноциты) показано, что по мере синтеза соответствующих гормонов количество секреторных гранул увеличивается, и эндокринная клетка вступает в фазу их накопления. После накопления инсулина в клетке происходит его выделение из эндокриноцита. Такой тип секреции назван циклическим. В условиях повышенной функциональной активности выявлен *дополнительный* механизм продукции гормона. Синтез гормона проходит только в цистернах гранулярной эндоплазматической сети без участия комплекса Гольджи. Оба способа секретобразования могут реализоваться в одной клетке одновременно.

Выделение секреторного содержимого гранул может происходить посредством экзоцитоза через боковые поверхности (ЕС-клетки) или чаще через базальные поверхности цитоплазматической мембраны, либо путем растворения секрета в цитоплазме и диффузии его через базальную мем-



брану. В то же время выделение секрета из гранул различных эндокринных клеток требует дальнейшего изучения. Имеются данные о несинхронном выделении 2 различных гормонов, синтезируемых в одних и тех же гранулах G-клетках (АКТГ-подобного пептида и гастрина).

Процесс секреции гормонов эндокринными клетками находится в прямой зависимости от их строения и топографии, в частности, принадлежности к открытому или закрытому типу.

Поступление из просвета полого органа химического сигнала сопровождается выбросом гормонов через базальную поверхность клетки в межклеточное пространство и тканевую жидкость, ряд гормонов может поступать в кровоток. Эффект реализуется на *местном* или *общем* организменном уровнях. Наличие у некоторых эндокринных клеток отростков, контактирующих не только с соседними, но и с отдаленными клетками, а также с базальной мембраной является основой *паракринного* воздействия секретироваемых эндокриноцитами биологически активных веществ.

Принадлежность ряда эндокриноцитов ГЭПС к клеткам открытого типа и обнаружение некоторых гормонов в просвете ЖКТ свидетельствует о возможности выделения полипептидов через апикальную поверхность. Однако морфологических свидетельств экзокринной функции эндокриноцитов ЖКТ не представлено.

Способы воздействия полипептидных гормонов могут быть следующими:

1. Экзокринный (выделение в просвет органа из эндокринной клетки).
2. Паракринный (локальное выделение в ткани из эндокринной клетки).
3. Эндокринный (поступление гормонов в кровь).
4. Нейрокринный (выделение из аксонов полипептидных веществ в качестве медиаторов).
5. Нейроэндокринный (поступление медиаторов в кровь).

Последние 2 способа основываются на том, что одни и те же полипептидные соединения гормональной природы находятся как в эндокринных клетках, так и в нервных структурах. В частности, такой способ может наблюдаться в стенке желудочно-кишечного тракта.

***Говоря о паракринных и эндокринных эффектах гормонов ДЭС, можно условно выделить 3 уровня их реализации:***

- *внутриэпителиальные паракринные влияния;*
- *эффекты, оказываемые в подлежащей соединительной, мышечной и др. тканях;*
- *дистантные эндокринные влияния.*

Это дает основание полагать, что каждая клетка ДЭС является центром паракринно-эндокринного региона (рис. 1).

## Индивидуальные особенности строения клеток ДЭС

### ЭНДОКРИННЫЕ КЛЕТКИ ЖКТ

Наиболее крупным и изученным звеном ДЭС является эндокринный аппарат пищеварительной системы. В нем содержится эндокринных клеток больше, чем во всех вместе взятых железах внутренней секреции. Эндокринные клетки ЖКТ вырабатывают множество жизненно важных гормонов и тем самым участвуют в поддержании общего гомеостаза организма.

Эндокринный аппарат пищеварительной системы часто именуют гастроэнтеропанкреатической системой (ГЭПС), кишечной (энтеринной) гормональной системой или энтероэндокринными клетками. Объединение эндокриноцитов желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы в единую систему основано на общности их происхождения, строения и функциональной роли.

Стремительный прогресс в изучении ГЭПС нашел свое выражение в количестве идентифицированных в ней видов клеток. Так, первая классификация включала в себя 7 типов клеток (Висбаден, 1969), вторая уже насчитывала 10 (Болонья, 1973), третья — 15 (Лозанна, 1977), четвертая — 19 (Санта-Моника, 1980).

Список эндокринных клеток пищеварительной системы, синтезируемых гормонов и их физиологического и фармакологического действия продолжает уточняться. Ниже приводятся (табл. 3) основные данные, касающиеся структуры типов эндокринных клеток желудочно-кишечного тракта и краткая характеристика синтезируемых ими полипептидных гормонов.

Таблица 3

**Типы и локализация эндокриноцитов (апудоцитов) в ЖКТ и продуцируемые ими пептиды-эффекторы (цит. по А. И. Киеня, 2001 с добавлением)**

Гормон	Место выработки гормона	Тип эндокринной клетки	Эффект действия гормона
Соматостатин	Во всех отделах ЖКТ, ПО	D-клетки	Тормозит активность париетальных клеток, ацинарных клеток ПЖ, тормозит выделение инсулина, глюкагона, секре-

			тина, ГИП, мотилина, гастрин
ВИП	Во всех отделах ЖКТ	D1-клетки	Тормозит д-е ХЦК, секрецию HCL, пепсина желудком, стимулируемую гистамином, расслабляет гладкие миоциты кровеносных сосудов, ЖП
Панкреотический полипептид (ППП)	ПЖ	PP-клетки	Антагонист ХЦК-панкреозимина, усиливает пролиферацию слизистой оболочки ТК, ПЖ и печени, участвует в регуляции обмена липидов и углеводов

Продолжение табл. 3

Гормон	Место выработки гормона	Тип эндокринной клетки	Эффект действия гормона
Гастрин	Антральная часть желудка, ПЖ, проксимальный отдел ТК	G-клетки	Стимулирует секрецию и выделение пепсина желудочными железами, возбуждает моторику желудка, 12-перстной кишки, ЖП
Гастрон	Антральный отдел желудка	G-клетки	Снижает объем желудочной секреции и выход HCL
Бульбогастрон	Антральный отдел желудка	G-клетки	Тормозит моторику и секрецию желудка
Дуокринин	Антральный отдел желудка	G-клетки	Стимулирует выделение секрета железами 12-перстной кишки
Бомбезин	Желудок, ТК, ПЖ	P-клетки	Стимулирует секрецию гастрин, активирует процессы секреции в ПЖ, двигательную активность ТК, ЖП
Секретин	ТК	S-клетки	Стимулирует секрецию бикарбонатов и воды ПЖ, печенью, железами 12-перстной кишки, пепсина желудком, тормозит секрецию HCL
ХЦК-ПЗ	ТК	I-клетки	Стимулирует секрецию ферментов ПЖ, сокращение ЖП
Энтероглюкагон	ТК	EC1	Тормозит секреторную активность желудка, тормозит моторику желудка и ТК
Мотилин	Проксимальный отдел ТК	EC2-клетки	Возбуждает секрецию пепсина и секрецию ПЖ, ускоряет эвакуацию содержимого желудка
ГИП	ТК	K-клетки	Тормозит выделение HCL, пепсина, гастрин, моторику желудка
Нейротензин	Дистальный отдел ТК	N-клетки	Тормозит секрецию HCL, усиливает высвобождение глюкагона
Энкефалины (эндорфины)	Проксимальный отдел ТК, ПЖ	L-клетки	Тормозит секрецию ферментов ПЖ, усиливает секрецию гастрин, возбуждает моторику желудка
В-во Р	ТК	EC1-клетки	Усиливает моторику кишечника, тормозит освобождение инсулина
Вилликинин	12-перстная кишка	EC1-клетки	Стимулирует ритмические сокращения ворсинок тонкой кишки

Энтерогастрон	12-перстная кишка	ЕС1-клетки	Тормозит моторику и секреторную активность желудка
Серотонин	Все отделы ЖКТ	ЕС1, ЕС2-клетки	Тормозит выделение HCL, стимулирует выделение пепсиногена, секрецию ПЖ, желчевыделение, кишечную секрецию
Гистамин	ТЖ	ЕСL-клетки	Усиливает секрецию HCL

Окончание табл. 3

Гормон	Место выработки гормона	Тип эндокринной клетки	Эффект действия гормона
Инсулин	ПЖ	В-клетки	Стимулирует транспорт веществ через клеточные мембраны, способствует утилизации глюкозы и образованию гликогена, тормозит липолиз, активизирует липогенез
Глюкагон	ПЖ, желудок	А-клетки, AL-клетки	Мобилизует углеводы, тормозит секрецию желудка, ПЖ, моторику желудка и кишок
УУ-полипептид	Толстая кишка	УУ-клетки	Регулирует функциональную активность бокаловидных клеток

В международном плане для обозначения **отдельных** клеток, относящихся к ДЭС, используется буквенное обозначение клеток по синтезируемому ими гормону: G-клетки — гастрин, N-клетки — нейротензин и т. д.

В табл. 3 приведено описание эффектов гормонов, продуцируемых клетками, входящими в состав ГЭПС. Однако, целесообразно дополнить краткую характеристику некоторых клеток более полной информацией.

**ЕС-клетки (энтерохромоаффинные клетки)** — представляют одну из самых больших популяций эндокринных клеток ЖКТ. Именно эти клетки впервые были описаны в 1870 г. Гендейганом в слизистой оболочке желудка собак и кроликов и Н. К. Кульчицким в 1897 г. в кишечнике собак. В процессе эмбриогенеза раньше всего ЕС-клетки появляются в 12-перстной кишке, затем в желудке, червеобразном отростке и тощей кишке. Выделяют 2 типа ЕС-клеток. В желудке они имеют округлую форму, без отростков, апикальная часть выступает в просвет железы. В кишечнике клетки имеют треугольную форму, снабжены длинными цитоплазматическими отростками. Гранулы, которые располагаются в базальной части клеток, дают аргентаффинную, хромоаффинную и аргирофильную реакции, обладают способностью к флюоресценции желтым цветом в парах формальдегида. Отмечен полиморфизм гранул. Это клетки открытого типа.

Методом гистоавторадиографии было доказано, что время обновления их в тонкой кишке у мышей составляет 97 ч, оно значительно больше, чем обновление слизистых клеток (82 ч) и каемчатых энтероцитов (69 ч). Несмотря на сравнительно невысокий уровень клеточного обновления, ежедневно появляются 1500 000 новых ЕС-клеток и столько же отторгается.

Они синтезируют 80–95 % серотонина в организме и способны синтезировать мелатонин, мотилин и субстанцию Р.

Гиперплазия ЕС-клеток отмечается при атрофическом гастрите, в ранней стадии неспецифического язвенного колита, при кистозном пневматозе кишечника. При язвенной болезни количество ЕС-клеток в 12-перстной кишке не меняется, а в тощей их несколько больше. Отмечены признаки большего накопления серотонина в клетках с дуоденальными язвами, чем у больных, у которых язвы локализованы в желудке. После резекции желудка по Бильроту II, когда 12-перстная кишка отключается из пассажа пищи, и в нее не попадает соляная кислота, количество ЕС-клеток уменьшается почти в 2 раза. Объясняют этот феномен устранением адекватного физиологического раздражителя, что ведет к атрофии клеток и уменьшению выработки серотонина в этих участках.

Функция *мелатонина* в желудочно-кишечном тракте изучена недостаточно. В тоже время он является универсальным регулятором биологических ритмов и обладает широким спектром физиологического действия. Регулирует процессы дифференцировки и деления клеток — снижает скорость пролиферации. Мелатонин способен легко проникать через билипидный слой клеточных мембран и действовать в цитоплазме клеток как антагонист кальцийсвязывающего белка — кальмодулина и оказывать влияние на реорганизацию цитоскелета клетки, тем самым модулируя клеточную активность. Кальмодулин, связывая ионы кальция, ингибирует полимеризацию микротрубочек. Мелатонин, связываясь с кальмодулином, препятствует этому процессу. В ряде случаев он оказывает ингибирующее влияние на развитие опухолей, обладает иммуномодулирующим действием и регулирует содержание свободных радикалов в тканях.

**Энтерохромаффинноподобные клетки (ЕСL-клетки).** Термин был введен в 1967 г. Нахансоном и Оуменом применительно к аргирофильным клеткам желудка, не обладающим аргентаффинными свойствами. Этот вид эндокриноцитов наиболее часто встречается в железах фундального отдела. Они составляют 35 % всех эндокриноцитов (ЕС — 25 %, Д — 26 %). В основном располагаются на базальной мембране в теле и в нижних отделах желудочных желез. Форма их разнообразна, цитоплазматические отростки отходят на значительное расстояние от верхушки клеток. Обнаружены их контакты с париетальными клетками и их содружественная реакция на гастрин. При гипергастремии, которая возникает при ахлоргидрии у больных атрофическим гастритом, наступает гиперплазия

ЕСL-клеток. Установлена определенная зависимость между числом ESL-клеток и уровнем гастринемии.

**Гастринпродуцирующие клетки (G-клетки).** Клетки были найдены сравнительно недавно, хотя наличие гастрин в желудке было известно давно. В 1965 г. итальянцы Solcia и Sampietro описали клетки, расположенные в нижней трети трубчатых пилорических желез, а также в шейках, реже — в средней трети желез и обладающие такими гистохимическими свойствами, которые позволяли считать, что эти клетки выделяют полипептиды. Отсутствие в этих клетках аргентаффиновой зернистости позволило отличить их от энтерохромоаффинных клеток, синтезирующих серотонин. Электронно-микроскопическое исследование показало, что G-клетки имеют на апикальной поверхности микроворсинки, соединительные комплексы с соседними клетками. Это клетки открытого типа.

Клетки секретирует гастрин АКТГ, СТГ, холецистокинин, метэнкефалин. Согласно последней международной классификации, популяция G-клеток имеет еще 2 разновидности — IG и TG, которые выделяют различные формы гастрин.

Резекция антрального отдела желудка обуславливает постепенную редукцию желез, локализованных в оставшейся части желудка. При повышенной секреции гастрин или длительном введении его синтетических аналогов наблюдается пролиферация ESL-клеток, гиперплазия слизистой оболочки дна желудка и значительное количество париетальных клеток. Предполагается важная роль гастрин в патогенезе язвенной болезни — наблюдается гиперплазия G-клеток и увеличение содержания гастрин в слизистой оболочке при дуоденальных язвах. В настоящее время показана существенная роль гастрин в развитии различных видов патологии.

**D-клетки.** Определяются во всех отделах пищеварительного тракта. Клетки имеют вытянутые от тела к соседним клеткам отростки, оканчивающиеся булавовидным расширением. В большинстве своем являются клетками открытого типа, и только в толстом кишечнике их описывают как клетки закрытого типа. Секретируют *соматостатин* — универсальный ингибитор синтеза белка. Имеются экспериментальные доказательства, что в регуляции продукции соматостатина принимают участие как холинергические, так и адренергические нервные волокна. В регуляции соматостатин-продуцирующей функции D-клеток принимают участие и различные пептиды. Холецистокинин-панкреозимин, бомбезин, секретин, гастроингибирующий пептид инициируют их функцию, в результате чего содержание соматостатина в крови повышается.

Наличие клеток в железах желудка, вырабатываемых разнонаправленные гормоны, вызывает необходимость комплексной оценки эндокринных клеток. Так, гиперплазия и гиперфункция G-клеток может никак не отразиться на секреции соляной кислоты, если она не сопровождается

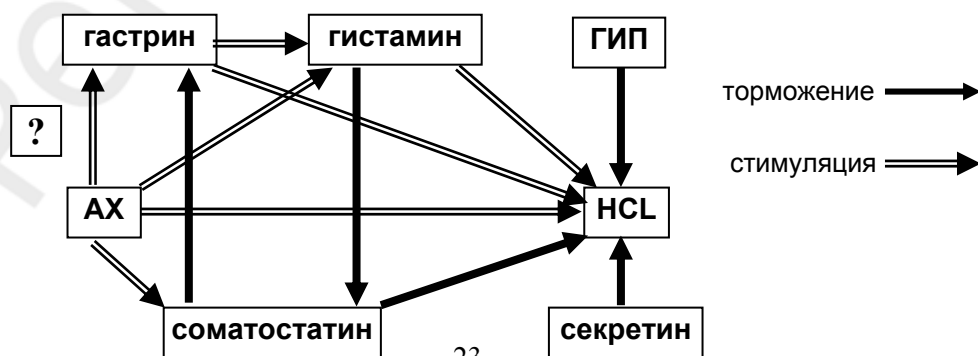
аналогичным изменением D-клеток. В тоже время нарушение соотношения между D- и G-клетками может сказаться на секреции соляной кислоты.

В пилорическом отделе желудка соматостатин-продуцирующие клетки находятся в тесной связи с G-клетками (их соотношение составляет 1:7), в слизистой оболочке фундального отдела — с AL-клетками; в островках Лангерганса поджелудочной железы они локализируются между В-клетками.

**Тучные клетки слизистой оболочки** являются одной из самых интересных популяций эндокринных клеток ЖКТ. По некоторым биохимическим и биологическим показателям они отличаются от перитонеальных тучных клеток. Тучные клетки найдены и в соединительнотканых прослойках мышечной оболочки возле мышечных и нервных волокон. Тучные клетки слизистой оболочки являются поставщиком значительного количества биологически активных веществ в ткани — серотонина, гистамина, гепарина. Имеются данные о том, что тучные клетки синтезируют и депонируют также полипептидный гормон — *вазоактивный интестинальный полипептид*. Это открытие позволило с полным правом причислить тучные клетки к ДЭС.

В поджелудочной железе имеются **ациноостровковые клетки А, В, Д**. Их структура сходна со строением эндокринных и ацинарных клеток. Содержат зимогенные и секреторные гранулы А-, В- и Д-клеток. Многие исследователи рассматривают их как переходные клетки в процессе трансформации ацинарных клеток в эндокринные.

Таким образом, большинство известных эндокринных клеток ЖКТ вырабатывают полипептиды двойного распределения, так называемые «gut brain» пептиды. Даже краткая характеристика биологического действия этих соединений показывает сложность множественных регуляторных влияний на какую-нибудь функцию, например, выработку соляной кислоты. На рис. 2 показан пример возможного простейшего каскадного действия полипептидных гормонов при холинергическом запуске кислой секреции желудка. Взаимоотношения, существующие в живом организме, значительно более сложные, т. к. синергическое или антагонистическое действие гормонов определяется в результате суммации большого числа факторов.



*Рис. 2. Возможное действие полипептидных гормонов при холинергической стимуляции секреции соляной кислоты*

### **ЭНДОКРИННЫЕ КЛЕТКИ ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ**

Эндокринные клетки органов дыхания впервые были обнаружены в 1938 г. Фейртером. Расположены они поодиночке между эпителиальными клетками воздухоносных путей и респираторного отдела легких. Отличаются от других клеток более крупными размерами и светлой цитоплазмой. Могут иметь треугольную, трапециевидную, грушевидную или веретенообразную форму. От базального основания некоторых клеток отходят отростки. Отростчатая форма клеток обеспечивает передачу гормонального продукта всем типам клеток эпителия, а через базальную мембрану — клеткам соединительной ткани на значительное расстояние от тел эндокринных клеток, тем самым обеспечивая паракринную регуляцию довольно обширного клеточного региона. Как и в других органах, эндокринные клетки в легких бывают открытого и закрытого типа.

При световой микроскопии выявляются аргентофинные и аргирофильные клетки. При электронно-микроскопическом исследовании в клетках ДЭС выявляются многочисленные секреторные гранулы, которые содержат электронно-плотную сердцевину, окруженную светлым ободком и одинарной мембраной. В цитоплазме находится немного цистерн гладкой цитоплазматической сети, большое число свободных рибосом, митохондрии круглой или овальной формы. Комплекс Гольджи хорошо развит. Определяются липидные включения.

Наибольшее число эндокринных клеток в легких наблюдается в пренатальном периоде онтогенеза. В легких взрослых людей, как отмечают многие исследователи, эндокринные клетки встречаются редко. Установлено, что чаще всего они располагаются в слизистой оболочке субсегментарных бронхов, в мелких ветвях воздухопроводящего отдела, но в терминальных бронхиолах и в ацинусах их мало. Предполагается, что такое распределение клеток связано с морфофункциональными особенностями различных отделов бронхов внутри легких. Не исключено, что наличие большого числа эндокринных клеток в эпителии субсегментарных бронхов необходимо для регуляции распределения воздуха в легких.

Обнаружено наличие ЕС-, Р-, и D1-клеток. Полагают, что они выделяют те же гормоны, что и соответствующие клетки ГЭПС. Выделяемый ЕС-клетками серотонин в высоких концентрациях вызывает спазм бронхов, т. е. действует подобно ацетилхолину — физиологическому антагонисту катехоламинов. Р-клетки секретируют бомбезин и допамин. По-



следний как и норадреналин, вызывает расширение бронхов, а бомбезин стимулирует метаболизм в легких. Вазоактивный интестинальный пептид, секретируемый D1, обладает сосудорасширяющим действием. В органах дыхательной системы он снижает тонус гладкой мускулатуры, снимая бронхоспазмы, вызванные гистамином, калликреином, ВИП, улучшает альвеолярную вентиляцию легких и стимулирует хеморецепторы.

Помимо одиночных эндокринных клеток в легких обнаруживаются скопления клеток, которые в литературе обозначены как нейроэпителиальные тельца — НЭТ. Они всегда лежат в углублении, образованном базальной мембраной, занимают всю толщу эпителиального пласта и слегка выступают в просвет воздухоносных путей. НЭТ обнаружены также в респираторном отделе. Представлены цилиндрическими или овальными клетками, которые обладают свойством аргирофилии. Характерным ультраструктурным признаком клеток НЭТ является наличие большого количества пузырьков с плотной сердцевиной, которые чаще всего располагаются в базальной части цитоплазмы. Существует 2 типа пузырьков, которые различаются размерами, формой и плотностью сердцевины, шириной светлого ободка между мембраной и сердцевиной. Клетки НЭТ находятся в тесных отношениях с лежащими под базальной мембраной кровеносными капиллярами и отграничены от них истонченными коллагеновыми волокнами. НЭТ дают яркую бело-желтую флюоресценцию, что свидетельствует о присутствии в них серотонина. Отмечено проникновение нервных волокон и разветвление терминалей между клетками, т. е. НЭТ **иннервированы**.

Реакция эндокринных клеток и НЭТ в легких на изменение газового состава крови паракринным и эндокринным путем или с помощью того или иного вида связи с нервной системой играет регуляторную роль, приводя кровоток в соответствии с вентиляцией данного региона легких. Кроме того, ДЭС активно участвует в пролиферации и дифференцировке клеток, происходящих в легких в пре- и постнатальном онтогенезе.

### **ЭНДОКРИННЫЕ КЛЕТКИ МОЧЕПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ**

Клетки ДЭС выявлены и в мочеполовой системе. В литературе к ним относят: в почках — юктагломерулярные клетки, синтезирующие ренин и мезангиальные клетки; в семенниках в качестве клеток, принадлежащих к ДЭС, рассматривают клетки Лейдига; в яичниках — интерстициальные клетки текальной оболочки (структурно-функциональная организация подробно изложена в соответствующих разделах в учебнике по гистологии). Кроме того, в эпителии слизистых оболочек этой системы выявлены ЕС-, Р- и D-клетки. Считают, что они выделяют те же гормоны, что и соответствующие клетки ГЭПС. Вазоактивный интестинальный пептид регулирует тонус гладких миоцитов мочеполового тракта и влагалищную

секрецию. Бомбезин усиливает сокращение миоцитов матки, мочевого пузыря и вызывает сужение кровеносных сосудов почек. Функциональное значение других гормонов мочеполовой системы изучено недостаточно.

В предстательной железе эндокринные клетки впервые были описаны еще в 1944 г., которые впоследствии Пирсом были отнесены к клеткам APUD-системы. В периуретральных протоках их больше, чем в периферических отделах железы. Это клетки открытого и закрытого типа. Оба типа клеток имеют дендрит-подобные отростки, простирающиеся между смежными эпителиоцитами, содержат в цитоплазме плотные гранулы, в которых находятся пептидные гормоны и/или биогенные амины.

Функция этих клеток до конца неизвестна. Предполагают, что они могут быть вовлечены в регуляцию роста и дифференцировки развивающейся предстательной железы и в регуляцию секреторных процессов в зрелой железе. Существует несколько разновидностей эндокринных клеток. Наиболее распространенная группа клеток выделяет серотонин, нейрон-специфическую энолазу, хромогранин А и В, тиреоид-стимулирующий гормоноподобный пептид. Другая субпопуляция эндокринных клеток содержит кальцитонин, катакальцин, кальцитонин-связанный с геном пептид. Вариабельно присутствует в некоторых клетках бомбезин, соматостатин. Эндокринным клеткам простаты уделяется большое внимание при изучении опухолей железы.

### **ЭНДОКРИННАЯ СИСТЕМА СЕРДЦА**

Эндокринная система сердца представлена специфическими миоэндокринными клетками, локализованными преимущественно в правом (в 1,5–3 раза больше) и левом предсердиях. Особенностью этих клеток является сочетание их сократительной активности и гормонпродуцирующих функций. Биологически активный предсердный пептид впервые был выделен из предсердий крыс в 1981 г. В дальнейшем из предсердных экстрактов животных и человека были выделены и расшифрованы аминокислотные последовательности других биологически активных веществ: кардиодилатина, кардионатрина, предсердного натрийуретического полипептида и атриопептина.

Секреторный аппарат миоэндокринных клеток предсердий представлен расположенным перинуклеарно достаточно развитым комплексом Гольджи и относительно большим количеством шероховатого эндоплазматического ретикулума, содержащего мРНК для синтеза предшественников натрийуретических пептидов. Клетки содержат ядра округлой или овальной формы, миофибриллы, лизосомы и митохондрии. Незрелые специфические эндокринные гранулы и основная часть зрелых гранул локализованы в области секреторного аппарата, часть зрелых диктиосом расположена вблизи сарколеммы и в межфибриллярных пространствах.

Секреторные гранулы могут иметь разные размеры и плотность, которая зависит от некоторых функциональных состояний организма, в частности гипер- и гиповолемии. С помощью электронного микроскопа установлено, что секреция гормонов осуществляется путем экзоцитоза.

Высвобождение кардиальных гормонов из предсердных кардиомиоцитов на базальном уровне происходит непрерывно, однако соответствующие механические и/или нейроэндокринные стимулы могут усиливать секрецию натрийуретических пептидов. Основным стимулятором выработки гормонов является воздействие на рецепторы натяжения предсердий вследствие увеличения размеров их полостей. Не исключена возможность прямой передачи сигнала от рецепторов к синтезирующим гормоны кардиомиоцитам. В качестве факторов, влияющих на синтез и секрецию натрийуретических пептидов, рассматриваются адренергические агонисты, глюкокортикоиды, ацетилхолин, простагландины, тиреоидные гормоны, ангиотензин, концентрация ионов кальция.

Основной биологический смысл образования гормонов в клетках предсердий заключается в возможности изменения объема циркулирующей крови путем значительного увеличения реабсорбции натрия и воды в почках в ответ на растяжение предсердий и повышение трансмурального предсердного давления. Действие натрийуретических гормонов на различные почечные структуры вызывает быстрый и сильный ди- и натрийурез.

### **С-КЛЕТКИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

С-клетки щитовидной железы, называемые также парафолликулярными клетками, являются элементами диффузной эндокринной системы (APUD-системы). Источник происхождения — ганглиозная пластинка. Эти клетки крупнее тироцитов, имеют полигональную, овальную или веретеновидную форму. Лежат между фолликулами (парафолликулярное положение) или входят в состав их стенки, располагаясь на базальной мембране (интерфолликулярное положение). В последнем случае они не соприкасаются с коллоидом, т. е. клетки закрытого типа. У взрослого человека около 75 % С-клеток занимает парафолликулярное положение. У мужчин содержание С-клеток в щитовидной железе обычно выше, чем у женщин.

Характерным признаком С-клеток является присутствие в их цитоплазме многочисленных секреторных гранул, которые располагаются по всей цитоплазме и часто концентрируются в базальной части клетки вблизи плазмолеммы. На светоптическом уровне эти гранулы хорошо выявляются при импрегнации серебром, окрашиваясь в коричневый цвет, т. е. им присуща аргирофилия. На ультраструктурном уровне — это электронно-плотные гранулы диаметром 100–300 нм, покрытые мембраной. Специфическим методом является иммуногистохимическое выявление

секреторного продукта этих клеток — кальцитонина, по первой букве латинского названия которого эти клетки и получили свое наименование.

Основная функция С-клеток — выработка полипептидного гормона кальцитонина, участвующего в регуляции уровня кальция в крови. Кальцитонин синтезируется на гранулярной эндоплазматической сети, окончательное созревание его молекул происходит в комплексе Гольджи. Гормон накапливается в секреторных гранулах, которые в норме достаточно медленно выделяют свое содержимое в периваскулярное пространство механизмом экзоцитоза.

Помимо кальцитонина С-клетки млекопитающих и человека синтезируют и выделяют в различных количествах другие гормоны — соматостатин, вещество Р, гастрин-рилизинг пептид, тиролиберин и др. Установлено, что С-клетки захватывают из крови предшественники аминов, декарбоксилируют их до норадреналина и серотонина и накапливают вместе с кальцитонином в гранулах. Биогенные амины и их предшественники влияют не только на другие клетки, но оказывают регуляторное действие на сами С-клетки, в частности, на секрецию кальцитонина: она усиливается под действием серотонина и подавляется дофамином.

Предполагается, что пептидные гормоны, как и биогенные амины, оказывают аутокринное влияние на функцию и паракринное действие на тироциты и сосудистое русло органа. Установлено, что секреция кальцитонина С-клетками угнетается соматостатином и стимулируется глюкагоном и пентагастрином.

Наряду с указанными веществами, секреторные гранулы С-клетки содержат также фермент — нейрон-специфическую энolahу — маркер клеток нейрального происхождения.

### **Регенерация клеток ДЭС**

Восстановительные процессы, развивающиеся в клетках ДЭС после воздействия факторов, приводящих к резкому функциональному напряжению эндокринного аппарата, характеризуется широким спектром структурно-функциональных реакций. Механизм репаративных процессов в ДЭС при нарушении гомеостаза является многокомпонентным и осуществляется различными путями. Наиболее изучены эти процессы в гастроэнтеропанкреатической системе.

**Гиперплазия эндокриноцитов.** В качестве примера можно привести увеличение числа G-клеток желудка при введении ряда гормонов и при различных заболеваниях — гастрите, гастродуодените, язвенной болезни, гепатите и др. Количественные изменения эндокриноцитов в ГЭПС могут происходить за счет: а) передифференцировки экзокриноцитов в эндок-

риноциты; б) интенсивной дифференцировки коммитированных предшественников в эндокриноциты; в) митоза.

*Передифференцировка.* Восстановление популяции эндокриноцитов поджелудочной железы в условиях патологии происходит за счет образования их из эпителия протоков и ацинусов. Чаще всего этот процесс захватывает несколько клеток ацинусов и приводит к образованию нового панкреатического островка. В эпителии ЖКТ также выявлено образование эндокриноцитов из экзокринных клеток путем их последовательной передифференцировки. Наряду с экзокринными-эндокринными клетками в эпителии крипт обнаружены клетки нескольких разновидностей смешанных эндокриноцитов, содержащих в цитоплазме, помимо гранул типа D-, эндокринные EC-, I-, L-гранулы. При этом клеточная передифференцировка экзокринного эпителия направлена, прежде всего, на увеличение числа эндокриноцитов и, тем самым, на восстановление нарушенного функционального статуса ГЭПС.

*Дифференцировка коммитированных предшественников эндокриноцитов.* Увеличение количества аргирофильных и аргентаффинных клеток во всех отделах ЖКТ после введения тестостерона пропионата сопровождается появлением, наряду со зрелыми формами, значительного количества эндокриноцитов различного уровня дифференцировки. На этом фоне увеличение в эпителии крипт числа агранулярных и малодифференцированных элементов можно расценивать как гистогенетическую реакцию коммитированных предшественников эндокриноцитов. Как репаративную реакцию, направленную на восстановление клеточной эндокринной системы, следует рассматривать и появление в эпителии желудка и кишки экзо-эндокринных клеток.

*Митоз.* Способность эндокриноцитов ГЭПС к регенерации путем митоза исследована недостаточно. В эндокринном аппарате ЖКТ в условиях экспериментальной и клинической патологии фигуры митоза не обнаружены. Наиболее изученными в этом плане оказались клетки панкреатических островков. Камбиальные элементы в панкреатических островках отсутствуют, митотическому делению подвергаются специализированные (в основном типа В) клетки. Имеются данные, что репаративная регенерация островков при частичной резекции ПЖ осуществляется за счет митоза. И тем не менее, единой точки зрения на сегодняшний день не существует.

Компенсаторная реакция ГЭП-эндокриноцитов проявляется в форме активации секреторного процесса. Это может происходить как переход большинства клеток от состояния функционального покоя к активной секреции, так и реализация дополнительного механизма образования гормонов в гранулярной эндоплазматической сети без участия комплекса Гольджи.

Таким образом, общими закономерностями в регенерации всех отделов ГЭПС являются генез эндокриноцитов из экзокринного эпителия и перестройка ультраструктуры большинства эндокриноцитов, свидетельствующая об их повышенной функциональной активности.

Частные особенности репарации, обусловленные различной тканевой организацией органов ГЭПС (отсутствие камбия в панкреатических островках, наличие мощной генеративной зоны в эпителии ЖКТ), проявляются в ПЖ митозом зрелых эндокриноцитов, а в эпителии слизистой оболочки ЖКТ — митозом камбиальных клеток с последующей дифференцировкой по эндокринному типу.

Регенераторные процессы в клетках диффузной эндокринной системы, источником развития которых является нейроэктодерма, происходят за счет внутриклеточной гипертрофии и гиперплазии.

### **Взаимодействие ДЭС и нервной системы**

Четкая функциональная взаимосвязь между нервным стимулом и выбросом биологически активных веществ, синтезированных и депонированных эндокринными клетками пищеварительного тракта, продемонстрирована физиологами. Исследования показали, что гастрин, серотонин, ВИП, соматостатин, субстанция Р выделяются при холинергической или адренергической стимуляции.

Морфологических доказательств существования прямых синаптических контактов между терминалями нервных волокон и эндокринными клетками нет. Электронно-микроскопические исследования тканей пищеварительного тракта позволили нескольким группам исследователей считать, что воздействие нейромедиаторов, выделяющихся из терминалей вегетативных нервных волокон в стенках желудка и кишки, на эффекторные, в том числе и на эндокринные клетки, происходит путем диффузии нейромедиатора в межклеточной среде по типу «дистантного синапса». В этом случае роль синаптической щели выполняет интерстициальная щель, при этом мембраны нервных и эндокринных клеток служат одновременно пре- и постсинаптическими мембранами. Содержимое интерстициального пространства омывает цитоплазматические мембраны клеток, вырабатывающих биологически активные вещества, в том числе эндокринные клетки, тучные клетки, которые имеют специфические рецепторы (рис. 3).

Наиболее изученным оказалось влияние нервной системы на В-клетки ПЖ. Известно, что эндокринная часть ПЖ не находится под регуляторным влиянием гипоталамо-гипофизарной системы. Регуляция, по мнению И. Г. Акмаева, осуществляется с помощью нервно-проводникового пути, а именно гипоталамо-вагусного. Он начинается в

паравентрикулярных ядрах гипоталамуса, частично перекрещивается в нижнем стволе мозга и оканчивается синаптически на нейронах дорсальных ядер блуждающего нерва. Один из механизмов регуляции эндокринной функции ПЖ посредством нервно-проводникового пути таков: дефицит инсулина вызывает гипергликемию, которая стимулирует активность холинергических нейронов дорсальных ядер блуждающего нерва. Это приводит к повышенному освобождению во внутриорганных нервных окончаниях ацетилхолина и тем самым к повышенному выделению В-клетками островков инсулина, в результате чего восстанавливается нарушенное равновесие в углеводном гомеостазе. При этом паравентрикулярные ядра в отношении нижележащего медуллярного центра (дорсальных ядер блуждающего нерва) могут оказывать регулирующее действие посредством выделения окситоцина. Этот гормон оказывает тормозящее влияние на нейроны дорсальных ядер блуждающего нерва (нейроны последнего наделены рецепторами к окситоцину, сходны с рецепторами матки).

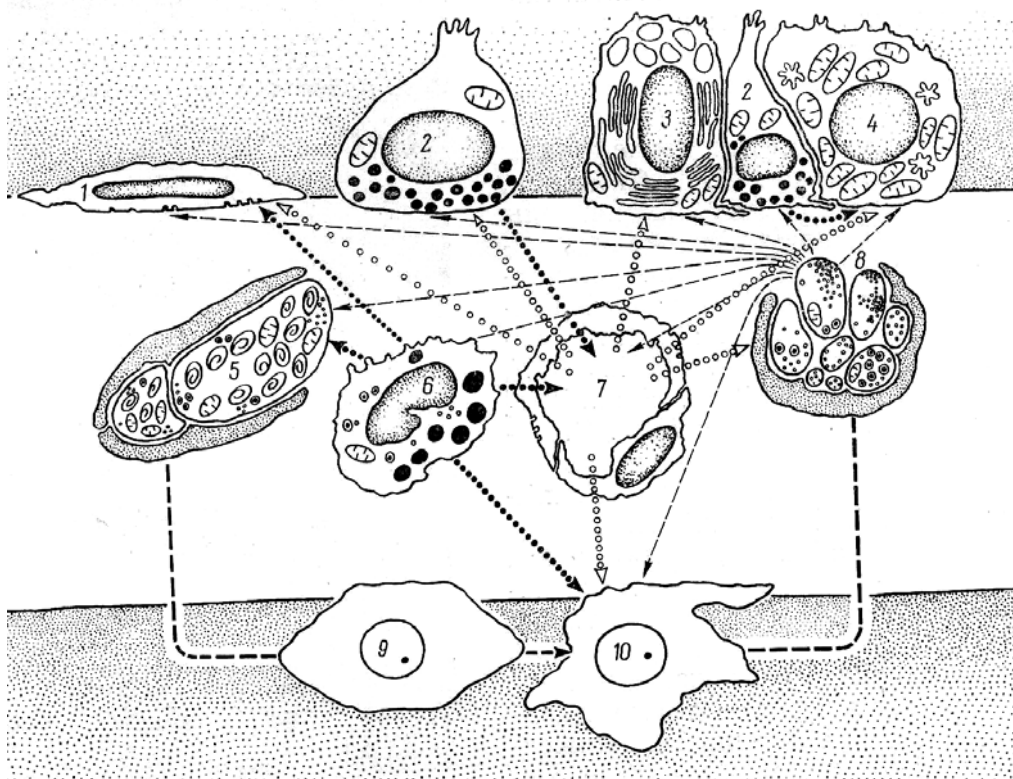


Рис. 3. Интерстициальная щель, в которую обращены цитоплазматические мембраны регуляторных и рабочих структур (И. А. Соловьева, 1980)

Стрелки показывают распространение биологически активных веществ к клеткам-мишеням. Пунктирные линии — нейротрансмиттеры локального действия (внесинаптического), темные точки — гормоны локального действия (парасекреторного), светлые точки — гормоны и нейромедиаторы дистантного действия; 1 — гладкая мышечная клетка; 2 — эндокринная клетка; 3 — главная клетка; 4 — париетальная клетка;

5 — рецепторная терминаль; 6 — тучная клетка собственной пластинки слизистой оболочки; 7 — капилляр; 8 — аксоны; 9 — нейрон 2-го типа; 10 — нейрон 1-го типа

### **Заключение**

Эндокринные клетки, продуцирующие пептиды и способные поглощать и декарбоксилировать биогенные амины, выделены в отдельную группу, обозначенную как «диффузная эндокринная система» или APUD-система.

Локализованы они поодиночке или группами с различной частотой и топографией в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта, эндокринной части ПЖ, эпителии дыхательных и мочеполовых путей и других органах.

Наиболее хорошо изучены многочисленные гормонпродуцирующие клетки желудочно-кишечного тракта и ПЖ, совокупность последних позволила рассматривать пищеварительный тракт как наиболее развитый «эндокринный орган».

Клетки ДЭС, располагаясь во многих органах и вырабатывая биологически активные вещества, выступают в роли регуляторов гомеостаза, осуществляют межтканевый адаптационный контроль за течением физиологических процессов через нейрокринный, эндокринный и паракринный механизмы действия молекул посредника на клетки-мишени в зависимости от конкретной ситуации в определенном структурном уровне организации живого организма.



## Литература

1. Акмаев, И. Г. Современные представления о взаимодействиях гипоталамической нейросекреторной и вегетативной нервной систем в регуляции эндокринной и гомеостатической функций / И. Г. Акмаев // Морфология. 1992. Т. 102. № 3. С. 5–39.
2. Алешин, Б. В. Проблема нейроэндокринных клеток и гипотезы «диффузной эндокринной системы» / Б. В. Алешин // Успехи современной биологии. 1984. Т. 98. № 1. С. 116.
3. Аруин, Л. И. Эндокринные клетки желудочно-кишечного тракта в норме и при патологии / Л. И. Аруин // Клин. мед. 1975. Т. 53. № 1. С. 18–26.
4. Баллюзек, М. Ф. Гормоны сердца в формировании сердечно-сосудистой патологии / М. Ф. Баллюзек, Т. Н. Гриненко, И. М. Кветной // Клин. мед. 2005. № 11. С. 4–12.
5. Блинова, С. А. Эндокринные клетки APUD-системы в органах дыхания человека / С. А. Блинова // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. 1987. Т. 93. № 6. С. 69–74.
6. Гистология / под ред. Ю. И. Афанасьева, Н. А. Юриной. 5-е изд. М. : Медицина, 1999. 744 с.
7. Кветной, И. М. АПУД-система (структурно-функциональная организация, биологическое значение в норме и патологии) / И. М. Кветной. // Успехи физиологических наук. 1987. Т. 18. № 1.
8. Киеня, А. И. APUD-система и ее пептидные гормоны / А. И. Киеня. Мозырь : ИД «Белый ветер», 2001. 120 с.
9. Коростынянская, И. М. Об идентификации эндокринных клеток желудочно-кишечного тракта / И. М. Коростынянская, М. С. Виноградова // Архив патологии. 1985. № 1. С. 35–40.
10. Нейроэндокринная дифференцировка в карциномах простаты: биологическое и прогностическое значение / Т. А. Летковская [и др.] // Медицинский журнал. 2007. № 4. С. 10–12.
11. Полак, Дж. М. Пептидергическая иннервация желудочно-кишечного тракта / Дж. М. Полак, С. Р. Блум // Желудочно-кишечные гормоны и патология пищеварительной системы / пер. с англ. ; под ред. М. Гроссмана. М. : Медицина, 1981. С. 31–53.
12. Пузырев, А. А. Гастроэнтеропанкреатическая система (развитие, строение, регенерация) / А. А. Пузырев, В. Ф. Иванова // Морфология. 1992. Т. 102. № 1. С. 5–28.
13. Руководство по гистологии. В 2-х т. Т. 2. СПб. : СпецЛит, 2001. 738 с.
14. Соловьева, И. А. Роль межклеточного пространства в объединении нервной и гормональной регуляции пищеварительного тракта / И. А. Соловьева // ДАН СССР. 1977. Т. 233. № 6. С. 1208–1210.
15. Соловьева, И. А. Структурные основы нейрогормонального контроля секреторной деятельности желудка / И. А. Соловьева // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. 1980. Т. 79. № 10. С. 59–66.
16. Трофимов, А. В. Нейроэндокринные клетки ЖКТ в моделях преждевременного старения / А. В. Трофимов, И. В. Князькин, И. М. Кветной. СПб : из-во ДОАН, 2005. 204 с.
17. Эндокринные клетки желудочно-кишечного тракта : общие аспекты, ультраструктура и патология опухолевой природы / Е. Солция [и др.] // Желудочно-кишечные гормоны и патология пищеварительной системы : пер. с англ. / под ред. М. Гроссмана. М. : Медицина, 1981. С. 18–28.
18. Яглов, В. В. Актуальные проблемы биологии диффузной эндокринной системы / В. В. Яглов // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. 1989. № 1. С. 14–28.

## Оглавление

Список сокращений.....	3
Становление концепции диффузной эндокринной системы.....	4
Распространенность эндокринных клеток ДЭС.....	6
Источники развития клеток ДЭС.....	8
Методы изучения структурно-функциональной организации клеток ДЭС.....	10
Особенности строения клеток ДЭС.....	13
Секреторный процесс в клетках ДЭС.....	16
Индивидуальные особенности строения клеток ДЭС.....	18
Эндокринные клетки ЖКТ.....	18
Эндокринные клетки дыхательной системы.....	24
Эндокринные клетки мочеполовой системы.....	25
Эндокринная система сердца.....	26
С-клетки щитовидной железы.....	27
Регенерация клеток ДЭС.....	28
Взаимодействие ДЭС и нервной системы.....	30
Заключение.....	31
Литература.....	33

Учебное издание

**Вылегжанина** Тамара Александровна

# **ДИФФУЗНАЯ ЭНДОКРИННАЯ СИСТЕМА (APUD-система)**

Учебно-методическое пособие

Ответственный за выпуск Б. А. Слука  
Редактор Н. А. Лебедко  
Компьютерная верстка Н. М. Федорцовой

Подписано в печать 31.01.08. Формат 60×84/16. Бумага писчая «КюмЛюкс».

Печать офсетная. Гарнитура «Times».

Усл. печ. л. 2,09. Уч.-изд. л. 1,81. Тираж 75 экз. Заказ 391.

Издатель и полиграфическое исполнение –

Белорусский государственный медицинский университет.

ЛИ № 02330/0133420 от 14.10.2004; ЛП № 02330/0131503 от 27.08.2004.

220030, г. Минск, Ленинградская, 6.