

Прощина А. Е., Кривова Ю. С., Барабанов В. М., Савельев С. В.

НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ КОМПЛЕКСЫ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ПРЕНАТАЛЬНОМ РАЗВИТИИ ЧЕЛОВЕКА

Научно-исследовательский институт морфологии человека, г. Москва, Россия

Иннервация поджелудочной железы у человека изучалась лишь в отдельных работах [1, 2], несмотря на огромную клиническую важность этого вопроса. Например, у пациентов с такими заболеваниями, как рак поджелудочной железы или панкреатит, боль является доминирующим клиническим симптомом в подавляющем большинстве случаев (73–93 %). Согласно некоторым авторам, структуры нервной системы (нейроны, нервные волокна, глиальные клетки) являются первой мишенью при аутоиммунной атаке при сахарном диабете 1 типа.

Кроме этого в недавних исследованиях было показано, что структуры нервной системы могут быть вовлечены в процессы созревания и пролиферации инсулин-содержащих (бета) клеток.

У многих млекопитающих и у человека эндокринные клетки панкреатических островков и структуры нервной системы (ганглионарные нейроны, нервные волокна и глиальные клетки) могут быть объединены в сложноорганизованные нейроинсулярные комплексы (НИК) [3–5]. НИК 1 типа представляют собой панкреатические островки, интегрированные с нервными ганглиями и нервными волокнами. НИК 2 типа представляют собой панкреатические островки, связанные только с нервными волокнами. В дальнейшем была выявлена целая серия различных нейроэндокринных структур. Наибольшая плотность НИК была выявлена в плодном периоде, во время активного морфогенеза островков [4]. В то же время эндокринная часть поджелудочной железы человека имеет несколько типов организации [3]: единичные эндокринные клетки, небольшие кластеры эндокринных клеток, островки диаметром от 50 до 100 мкм, имеющие плащевой тип строения, биполярные островки (у взрослых людей не выявлены, зрелые островки Лангерганса. Эти формы не сменяют друг друга, а существуют одновременно, появляясь по мере развития поджелудочной железы.

Целью данной работы было изучение интеграции структур нервной системы с различными формами организации эндокринной части поджелудочной железы в пренатальном развитии человека.

Материал и методы. Работа выполнена на 49 аутопсиях поджелудочной железы плодов с 10-й по 40-ю недели гестационного развития (нед. гр) с применением методов иммуногистохимии (ИГХ). На серийных срезах поджелудочной железы всех исследованных плодов были поставлены реакции двойного ИГХ окрашивания к гормонам эндокринных клеток (инсулину, глюкагону и соматостатину) и белкам нервной системы (S100 и NSE) во всех возможных сочетаниях. На сериях срезов поджелудочной железы части плодов разных сроков развития было проведено тройное иммуногистохимическое окрашивание в реакциях на инсулин, глюкагон и S100. В работе были использованы антитела и системы детекции фирм «Sigma» и «ThermoScientific». Полученные препараты изучали при помощи светового микроскопа, оснащенного системой видеозахвата и соответствующим программным обеспечением, и делали трехмерные реконструкции.

Результаты и обсуждение. В префетальном периоде (10-12 нед. гр) эндокринная часть поджелудочной железы представлена одиночными гормон-содержащими клетками, а также небольшими скоплениями (кластерами) этих клеток, которые располагаются преимущественно в центральной области. Уже на 10-й неделе гестационного развития нам удалось обнаружить пучки нервных волокон и ганглии. Однако, контакты структур нервной системы с эндокринными клетками на этом сроке не обнаружены. В раннефетальном периоде (13–20 нед. гр) начинает формироваться дольчатая структура поджелудочной железы. В конце префетального – начале раннефетального периода (13–20 нед. гр.) формируются панкреатические островки плащевой типа с центральным расположением инсулин (B)-и периферическим глюкагон (A)-и соматостатин (D)-содержащих клеток. Подобные кластеры присутствуют в центральной области развивающейся

поджелудочной железы. В периферических областях выявляются преимущественно одиночные эндокринные клетки и их кластеры. В это же время нам удалось идентифицировать эндокринные клетки (как единичные, так и находящиеся в кластерах и островках плащевого типа) в тесной связи с проходящими нервными волокнами, т. е. выявить НИК 2 типа. Начиная с 14–15 нед. гр, кроме вышеперечисленных типов организации эндокринной части поджелудочной железы, появляются так называемые биполярные островки, в которых группы В- и А-клеток расположены на разных полюсах островка. Островки этого типа также появляются в центральной части ПЖ, в то время как на периферии такой тип островков не выявляется. Уже на 14 нед. гр нам удалось выявить НИК 1 и 2 типа во всех возможных на этом сроке комбинациях (единичные эндокринные клетки и кластеры, интегрированные с нервными волокнами или ганглием, ганглии ассоциированные с плащевыми и биполярными островками, нервные окончания, подходящие как к единичным эндокринным клеткам, так и к кластерам и островкам). Анализ трехмерных реконструкций позволил впервые показать ганглии ассоциированные сразу с двумя островками, островки ассоциированные одновременно с 2 ганглиями и НИК смешанного типа (до 2 НИК I и 3 НИК II в одном островке). Такие сложные комплексы, имеющие большие размеры, были обнаружены в центральной части ПЖ (рис. 1, а), в то время как на периферии они не выявлены (рис. 1, б). Однако по мере роста экзокринной части разница в строении долек в различных частях железы становится менее выраженной.

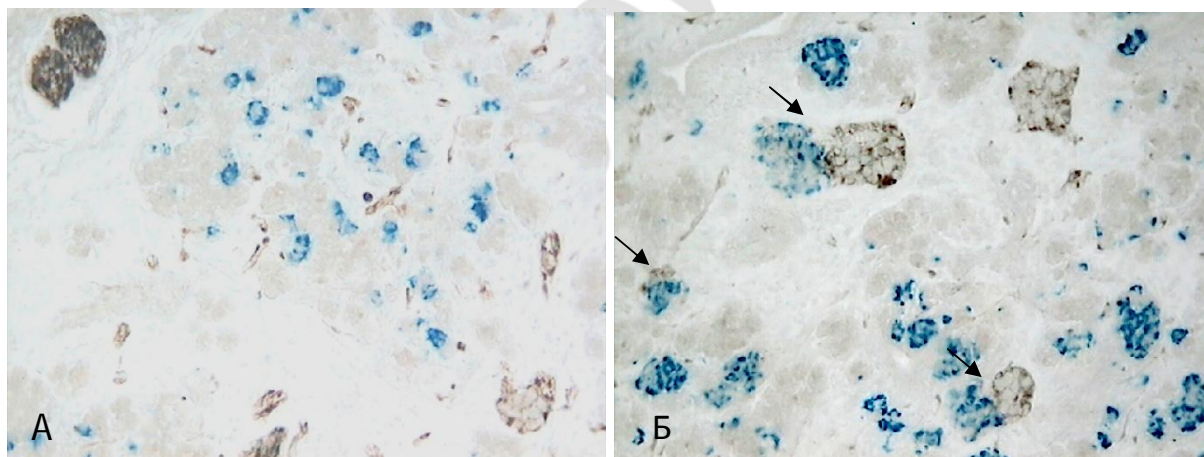


Рис. 1. Микрофотографии среза поджелудочной железы плода 14 нед. гр: а — периферия железы; б — центральная часть. Двойная иммуногистохимическая окраска на инсулин + глюкагон и белок S100, объектив $\times 20$

В среднефетальном периоде (21–28 нед. гр) строение эндокринной части ПЖ сходно с раннефетальным периодом. Однако, в конце этого периода, начиная с 25–27 недель г.р., появляются единичные островки сходные по своей морфологии со зрелыми островками взрослого человека, с которыми также могут образовываться НИК обоих типов. В этом периоде также были выявлены НИК «переходного» типа, представляющие собой ганглий, от которого отходит нерв к расположенному рядом островку. 3D-анализ позволил выявить, что от одного ганглия могут отходить сразу несколько нервов к нескольким разным островкам.

Таким образом, образуется густая сеть, в которой нервные структуры связаны между собой и островками Лангерганса. В позднефетальном периоде, с 29 нед. гр структура ПЖ плодов еще более сходна с взрослым человеком. Но и в этом периоде тоже можно выявить все вышеперечисленные типы организации эндокринной части. При этом обнаруживаются лишь единичные НИК 1 в междольковой соединительной ткани, ганглий в них гораздо меньшего размера, чем в ранне- и среднефетальном периоде.

Таким образом, в развитии как эндокринной части поджелудочной железы, так и нейроэндокринных комплексов наблюдается гетерохронность созревания в различных областях поджелудочной железы. Первые нейроэндокринные взаимодействия были обнаружены в центральной части развивающейся поджелудочной железы человека в начале раннефетального периода. Наиболее крупные НИК 1 типа тоже располагаются в центральной области поджелудочной железы. Это исследование подтверждает предположение о том, что морфогенез НИК является динамическим процессом, и, по всей видимости, участвует в становлении эндокринной части ПЖ [4].

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 15-04-03155.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Spatial and temporal dynamics of innervation during the development of fetal human pancreas* / C. Amella [et al.] // *Neuroscience*. 2008. Vol. 154. P. 1477–1487.
2. *Innervation Patterns of Autonomic axons in the Human Endocrine Pancreas* / R. Rodriguez-Diaz [et al.] // *Cell Metabolism*. 2011. Vol. 14, N 1. P. 45–54.
3. *Development of the Islets of Langerhans in the Human Fetal Pancreas* / Y. S. Krivova [et al.] // *Pancreas : Anatomy, Diseases and Health Implications* ; ed. Akiko Satou, Hana Nakamura. Nova Science Publishers, 2012. P. 53–88.
4. *Ontogeny of neuro-insular complexes and islets innervation in the human pancreas* / A. E. Proshchina [et al.] // *Front. Endocrinol.* 2014. Vol. 5. P. 57.
5. *Возможная роль нейроинсулярных комплексов в регуляции функций эндокринной части поджелудочной железы человека* / А. Е. Прошина [и др.] // *Современные проблемы системной регуляции физиологических функций : тез. докл. IV Междунар. междисциплинарной конф.* М., 2015. С. 561–564.

Proshchina A., Krivova Y., Barabanov V., Saveliev S.

Pancreatic neuroendocrine complexes in the prenatal human development

Institute of Human Morphology, Moscow, Russia

An immunohistochemical study of neuroendocrine interactions in the developing human pancreas was performed. Different types of complexes between the structures of nervous and endocrine systems appear during pancreatic endocrine part formation. In the early fetal period, the heterogeneity of time period of these complexes formation was found in the central and peripheral parts of the gland.

Key words: neuro-insular complexes, pancreatic islets, human development.