

*Пузырев А. А., Иванова В. Ф.*

## **ЭНДОКРИННАЯ ГАСТРОЭНТЕРОПАНКРЕАТИЧЕСКАЯ СИСТЕМА ПОЗВОНОЧНЫХ ЖИВОТНЫХ И ЧЕЛОВЕКА. ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ И ПРИКЛАДНЫЕ АСПЕКТЫ**

*Отдел медико-биологических исследований (заведующий — д-р мед. наук В. Ф. Иванова)  
Центральной научно-исследовательской лаборатории Санкт-Петербургской  
государственной медицинской академии им. И. И. Мечникова*

---

Регуляторная роль в организме многоклеточных принадлежит двум системам — нервной и эндокринной. В составе последней выделяют эндокринные органы и диффузную эндокринную систему (ДЭС), которая представлена эндокринными клетками, расположенными практически во всех органах и тканях. На долю эндокринной гастроэнтеропанкреатической (ГЭП) системы приходится 75 % эндокриноцитов ДЭС. ГЭП система приобретает особую значимость в связи с положением о том, что целый ряд гормонов пищеварительной трубки присутствует и в структурах нервной системы, и, наоборот, ряд мозговых пептидов (энкефалины, эндорфины) находится в эндокриноцитах поджелудочной железы, желудка и кишки.

С современных позиций желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) рассматривается как единый полифункциональный эндокринный орган, гормоны которого, обладая местным (паракринным) и дистанционным (эндокринным) действием, участвуют в регуляции различных звеньев пищеварения и обмена веществ в организме [2]. Любая биологическая клеточная система в своей жизнедеятельности проявляется через закономерности гистогенеза, дифференцировки, регенерации и адаптации. ГЭП система не является исключением из этого общего положения. Ее фундаментальные свойства исследованы в плане научного познания неравнозначно, спектр фактического материала имеет различные диапазоны по глубине и широте изученных клеточных и тканевых реакций. Хорошо установленный клеточный состав ГЭП системы включает панкреатические островки поджелудочной железы и эндокриноциты в эпителии органов ЖКТ от пищевода до анального отверстия. Имеющиеся «белые пятна» в познании путей цитогенеза эндокриноцитов ГЭП системы, закономерностей их дифференцировки в различных условиях жизнедеятельности организма сдерживают применение теоретических положений для практической гастроэнтерологии.

В связи с вышесказанным целью данной работы являлось освещение основных теоретических и прикладных аспектов современного познания эндокринной ГЭП системы позвоночных животных и человека.

Совокупность клеток с инкреторной функцией в составе эпителия слизистой оболочки ЖКТ гистологически основана на его однослойности. Это обстоятельство изначально определяет ряд вопросов, касающихся строения и функции эндокриноцитов. Строение эпителия слизистой оболочки органов ЖКТ, более того, особенности в его организации на протяжении пищеварительной трубки во многом определяют и закономерности цитогенеза, гистотопографии и регенерации его эндокринного компонента. Диффузное распределение гормонпродуцирующих клеток в эпителии ЖКТ резко отличается от компактного их представительства в виде панкреатических островков поджелудочной железы, что составляет одну из непо-

знанных особенностей развития, так как общим признаком эволюционного процесса эндокринных структур является их концентрация в рамках одного органа. Такая дивергенция развития эндокринной ГЭП системы предполагает, что мы имеем дело и с расщеплением функций, когда гормоны «диффузных» эндокриноцитов осуществляют не только и, может быть, не столько дистанционное действие, свойственное гормонам островков, сколько местное паракриновое влияние на процессы дифференцировки и функции прилегающих клеток и тканей органов. С функцией эндокриноцитов ЖКТ сопряжено и их строение по типу «открытых» и «закрытых» клеток, когда апикальная поверхность первых выступает в полость органов ЖКТ и является, таким образом, хеморецептором, что в сравнительном ряду особенно характерно для низших позвоночных.

В филогенетическом и онтогенетическом развитии эндокринной ГЭП-системы одними из ведущих являются вопросы цитоге­неза эндокриноцитов. Способы и источники образования эндокриноцитов во многом определяют структурную организацию эндокринноклеточной системы и ее взаимодействие с окружающими экзокринными элементами.

В этом плане прежде всего заслуживают рассмотрения так называемые агранулярные клетки, наиболее часто выявляемые в составе эпителия ЖКТ в эмбриональный период развития и в первый месяц постнатального развития млекопитающих животных и человека. Эти клетки являются показателем одного из путей цито­генеза эндокриноцитов, документируя промежуточную стадию возникновения их из стволовых элементов, т. е. они могут рассматриваться как клетки-предшественники [3]. Характерными цитологическими чертами агранулярных клеток являются крупное ядро, занимающее значительную ее часть, просветленная цитоплазма, которая в основном представлена полисомами, немногочисленными мелкими округлыми митохондриями, короткими узкими канальцами гранулярной цитоплазматической сети и единичными эндокринными гранулами, расположенными одиночно или небольшими группами, конкретный гормональный профиль которых, как правило, трудно установить. Эти клетки достаточно легко выявляются в ГЭП системе амфибий и птиц. У млекопитающих животных и человека они выявляются в период эмбриогенеза и при развитии патологических процессов. При патологии в условиях повышенного функционального запроса нередко видны агранулярные клетки, имеющие групповое расположение, что не исключает их воспроизведения в результате митотического деления. Дифференцировка этих клеток происходит путем увеличения в цитоплазме количества мембранных структур и накопления секреторных гранул на фоне снижения содержания полисом. Принадлежность агранулярных элементов к рангу клеток-предшественников основана на их присутствии как у низших, так и у высших позвоночных, наличии в составе эпителия в период эмбрионального развития и увеличении их количества в условиях патологии в сочетании с многообразным спектром последующих дифференцировок.

Можно предположить два пути образования эндокриноцитов из агранулярных клеток. В первом случае эти клетки являются полипотентными и представляют собой основу дивергентной дифференцировки различных типов эндокриноцитов, во втором — имеется несколько предшественников (агранулярных клеток), и каждый из них детерминирован на дифференцировку определенного типа эндокриноцитов. На основании имеющегося фактического материала первый путь представляется более обоснованным [3].

Наряду с описанными выше клетками в составе эпителия поджелудочной железы и органов ЖКТ выявлены элементы, содержащие в составе цитоплазмы две формы секреторных гранул — экзокринные и эндокринные, либо два различных типа эндокринных гранул. Это так называемые смешанные клетки [6]. Классификация их была представлена нами ранее [1, 4]. Важно отметить два момента: присутствие в таких клетках различных типов гранул и существование многообразных переходных клеточных форм. Сопоставление последних позволяет выявить различные стадии утраты смешанной клеткой экзокринного компонента и нарастание на этом фоне количества эндокринных гранул и органелл, структура которых является типичной для инкреторных элементов. Изучение этого процесса в фило-, онтогенетическом плане послужило основой для создания теории ацино-инсулярной трансформации. В условиях патологии можно проследить механизм перестройки экзокринных клеток в эндокринные [5, 6].

Перестройка экзокринных клеток эпителия в эндокринные клетки является общей закономерностью для цитогенеза эндокриноцитов всей ГЭП системы. Более того, этот путь образования эндокринных клеток становится ведущим при различных воздействиях, приводящих к повышению функционального напряжения эндокринного аппарата и поэтому является наиболее значимым при регенерации и цитогенезе эндокринных клеток в условиях клинической и экспериментальной патологии. Поскольку специфичности в структурных изменениях при различных патологических воздействиях не установлено, можно признать процесс трансформации экзокринных клеток в эндокринные одним из основных путей цитогенеза эндокриноцитов ГЭП системы [3].

В период эмбрионального развития трансформация клеток выявляется уже на начальных этапах дифференцировки эндокринных клеток, когда в эпителии кишечных крипт существует широкий спектр дифференцировок камбиальных элементов. Такая картина неизбежно ставит вопрос о существовании единой стволовой клетки кишечного эпителия и даже шире — о присутствии в составе пищеварительной системы единого источника развития как экзокринного, так и эндокринного ее компонентов [4]. В такой постановке вопроса сегодня можно говорить о реальности существования стволовой клетки кишечного эпителия с определением ее топографии в составе эпителия кишечных крипт [10]. Предполагается, что развитие стволовых клеток происходит путем асимметричного деления, при котором образуется одна стволовая, а другая, дочерняя, подвергается дифференцировке.

При изучении клинической патологии мы опирались на знания, полученные экспериментальным путем. Несомненно, что представления о гистотопографии распределения эндокринных клеток оказывают существенную помощь при определении типов эндокриноцитов, которые могут предположительно участвовать в развитии патологического процесса. Так, при язвенной болезни желудка, двенадцатиперстной кишки и гастродуоденитах у детей и взрослых наиболее значимые изменения внутриклеточных структур были выявлены в эндокринных клетках типов G, EC, S, D, ECL. Эти элементы ответственны за выработку гормонов: гастрин, серотонин, секретин, соматостатин, которые участвуют в каскаде биохимических превращений, изменяющих уровень кислотности. Эта их функция не является чисто номинальной, она имеет статус сверхфизиологической нагрузки, о чем свидетельствует значительное опорожнение цитоплазмы эндокриноцитов от инкреторных гранул и выявление пути их цитогенеза из экзокринных слизистых кле-

ток путем трансформации. Тем самым одно из теоретических положений получает конкретное подтверждение в практике. Изучение биоптатов слизистой оболочки желудка больных язвенной болезнью позволило выявить в эпителиальных тяжах регенерата раннюю дифференцировку эндокриноцитов по сравнению с окружающими их неспециализированными элементами. В результате был подтвержден тезис об опережающей по времени дифференцировке эндокринных клеток в составе эпителиального пласта кишечной трубки, что имеет место в эмбриогенезе. Таким образом, по степени и скорости дифференцировки эндокринных клеток можно судить об уровне регенераторных процессов в эпителии слизистой оболочки органов ЖКТ. В целом из сказанного выше видно, что структурные и функциональные закономерности жизнедеятельности эндокринной ГЭП системы имеют общебиологический характер, а не являются частным проявлением каких-то ее свойств.

Другим примером может служить выявленное в эксперименте в эмбриональный период развития человека и у собак существование дополнительного механизма образования в поджелудочной железе инсулина [8]. Он исключает участие в этом процессе комплекса Гольджи и замкнут на гранулярную цитоплазматическую сеть, где не только происходит свойственный ей синтез первичного секреторного продукта, но и созревание его. Подобный путь образования гормонов был обнаружен и у больных раком поджелудочной железы, при котором страдает функция инсулинообразующих В-клеток панкреатических островков [9]. В норме этот путь синтеза инсулина у взрослых организмов не выявляется. В данном случае можно говорить, что эндокриноциты ГЭП системы вспоминают свойственную им во внутриутробном развитии возможность дополнительного механизма образования гормона, минуя комплекс Гольджи.

При изучении биоптатов двенадцатиперстной кишки у детей (11–14 лет), больных хроническим гастродуоденитом, выявлено вовлечение в патологический процесс клеток эндокринного аппарата эпителия слизистой оболочки. Наибольшие изменения были отмечены в ЕС- и S-клетках. Установлена гиперплазия ЕС-клеток, которые образуют длинные отростки вдоль базальной мембраны крипт. S-клетки в большинстве случаев дегранулированы, что говорит об активной секреции секрета. В фазе обострения заболевания изменения наблюдали и в D-клетках.

У всех пациентов в составе эпителия кишки выявлены смешанные (экзо-эндокринные) клетки, содержащие в цитоплазме одновременно слизистые гранулы и эндокринные типа ЕС, L, S. Исходя из паракринной функции, выявленные изменения в содержании и строении эндокриноцитов свидетельствуют об их воздействии на регенераторные процессы эпителиального пласта. Местная регуляция структурно-функциональных особенностей эпителия органов желудочно-кишечного тракта является одной из закономерностей биологического действия эндокринной ГЭП системы, и в условиях нарушенной жизнедеятельности организма она проявляется особенно отчетливо.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Иванова В. Ф., Пузырев А. А.* Структурно-функциональные изменения в поджелудочной железе белой крысы при введении глюкозы // *Морфология*. 2006. Т. 129. № 1. С. 67–71.
2. *Пузырев А. А., Иванова В. Ф.* Гастроэнтеропанкреатическая система (развитие, строение, регенерация) // *Морфология*. 1992. Т. 102. № 1. С. 5–28.

3. Пузырев А. А., Иванова В. Ф., Костюкевич С. Ф. Закономерности цитогенеза гастродуоденопанкреатической системы позвоночных // Морфология. 2003. Т. 124. № 4. С. 11–19.
4. Пузырев А. А., Иванова В. Ф. Гастродуоденопанкреатическая система // Руководство по гистологии. — СПб.: Спец литра, 2001. Т. 2. С. 173–193.
5. Пузырев А. А., Иванова В. Ф. Влияние гонадэктомии на эндокринный эпителий поджелудочной железы // Арх. Анат. 1972. Т. 63. № 7. С. 75–84.
6. Пузырев А. А. Образование эндокринных клеток поджелудочной железы человека из эпителия протоков и ацинусов // Арх. Анат. 1979. Т. 76. № 1. С. 20–26.
7. Пузырев А. А., Иванова В. Ф. Смешанные glanduloциты эпителия двенадцатиперстной кишки некоторых позвоночных животных и человека // Арх. Анат. 1986. Т. 90. № 4. С. 48–54.
8. Пузырев А. А., Иванова В. Ф. Субмикроскопическое изучение гранулообразования и секреции в инсулярных клетках поджелудочной железы при действии тестостерон-пропионата // Арх. Анат. 1974. Т. 67. № 8. С. 69–73.
9. Пузырев А. А., Иванова В. Ф., Мирошниченко А. Г., Гольман Ю. Н. Ультраструктура и секреторный цикл эндокринных клеток островков Лангерганса при раке поджелудочной железы // Цитология. 1978. Т. 20. № 1. С. 17–20.
10. Potten C. S., Voct C., Pritchard D. M. The intestinal epithelial stem cell: the mucosal governor // Int. J. Exp. Pathol. 1997. V. 78. № 4. P. 219–243.

*Сашков В. А.*

## **ДИНАМИКА НЕЙРОАКТИВНЫХ СТЕРОИДОВ В МОЗГЕ И ПЛАЗМЕ КРОВИ У МЕСЯЧНЫХ САМЦОВ И САМОК КРЫС В ПРОЦЕССЕ ФОРМИРОВАНИЯ И УГАШЕНИЯ УСЛОВНОЙ РЕАКЦИИ ПАССИВНОГО ИЗБЕГАНИЯ**

*Лаборатория возрастной эндокринологии (заведующий — д-р мед. наук Сельверова Н. Б.)  
Института возрастной физиологии РАО, Москва*

---

Выяснение нейрхимических и нейроанатомических механизмов становления когнитивных функций в онтогенезе представляет большой научный интерес для физиологов, психологов и клиницистов. Это обусловлено необходимостью выбора оптимальных методов обучения в процессе развития. При этом половой диморфизм в реализации высших функций мозга во многом определяется влиянием половых стероидов на развивающийся мозг [2]. В том отношении важным является исследование препубертатного периода развития, так как именно в этом возрасте происходит окончательное формирование физиологической архитектуры функциональных систем, обеспечивающих приспособительное поведение и когнитивные функции. В связи с этим нами были проведены модельные эксперименты на лабораторных животных для выяснения половых особенностей уровня стероидных гормонов в мозге и плазме крови у крыс в препубертатном периоде развития в процессе обучения и угашения условной реакции пассивного избегания.

В соответствии с целями и задачами исследования было использовано 40 самцов и самок крыс линии «Вистар» в возрасте 1 мес. Условную реакцию пассивного избега-