

В. Ф. Иванова

РЕГЕНЕРАЦИЯ ЭНДОКРИННОЙ ГАСТРОЭНТЕРОПАНКРЕАТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ И КЛИНИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ: СТАНОВЛЕНИЕ КОНЦЕПЦИИ И СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ

Отдел электронной микроскопии (зав. — д-р мед. наук В. Ф. Иванова), Центральная научно-исследовательская лаборатория (зав. — канд. мед. наук А. А. Топанова); кафедра медицинской биологии (зав. — д-р мед. наук С. В. Костюкевич), Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург

Обзор содержит данные литературы и результаты собственных исследований, описывающие становление и развитие представлений о регенерации эндокринной гастроэнтеропанкреатической (ГЭП) системы в условиях нормы, экспериментальной и клинической патологии. Анализ данных позволил установить сходство и различие в течении этого процесса в разных органах пищеварительной системы. Восстановление ГЭП-системы осуществляется на различных уровнях организации. На тканевом уровне восстановление эндокриноцитов осуществляется за счет трансформации экзокринных клеток в эндокринные и из стволовых клеток, через стадию «агранулярных» клеток, являющихся предшественниками эндокриноцитов. Этот путь восстановления при повреждении является ведущим. Регенерация на клеточном уровне происходит путем митотического деления дифференцированных эндокриноцитов (на ранних этапах регенерации) и в результате образования в D-клетках гранул другого гормонального профиля. На внутриклеточном уровне регенерация осуществляется путем восстановления в эндокриноцитах внутриклеточных структур после их повреждения, вызванного повышением функциональной активности клеток, сопровождающейся дегрануляцией и развитием дистрофических изменений.

Ключевые слова: *эндокринные клетки, гастроэнтеропанкреатическая эндокринная система, регенерация*

Эндокринная гастроэнтеропанкреатическая (ГЭП) система представлена эндокриноцитами эпителия слизистой оболочки желудка, тонкой и толстой кишки и панкреатическими островками (ПО). Объединение желудка, кишечника и ПО в единую ГЭП-систему связано с общностью их энтодермального происхождения, строения и функциональной роли. Различия наблюдаются в расположении эндокриноцитов в составе экзокринной части органов пищеварительной системы. В поджелудочной железе они интегрированы в ПО, обычно окруженные соединительнотканной капсулой, а в слизистой оболочке эпителия желудка, тонкой и толстой кишки — диффузно распределены между другими эпителиальными клетками. При этом среди них имеются клетки, относящиеся к открытому типу (апикальная поверхность эндокриноцитов контактирует с просветом желез желудка или крипт). Морфологическая дивергенция эволюционного развития ПО и эндокриноцитов органов пищеварения, входящих в единую эндокринную ГЭП-систему, пока не нашла своего объяснения. Возможно, это связано с тем, что гормоны ПО оказывают в основном дистанци-

онное действие, в то время как эндокриноциты желудка и кишки вырабатывают гормоны дистанционного и паракринного действия.

Теоретические и практические аспекты изучения эндокринной ГЭП-системы, связанные с идентификацией типов эндокриноцитов, их гистотопографией и цитогенезом на различных этапах фило- и онтогенеза, получили широкое освещение в литературе [9, 25, 48, 52, 66, 121]. Вместе с тем, имеющиеся спорные вопросы в отношении путей цитогенеза эндокриноцитов и закономерностей их дифференцировки при патологии сдерживают как теоретическое осмысление имеющегося фактического материала, так и применение накопленных знаний в практике. Определение источников образования эндокриноцитов ГЭП-системы составляет основу для поиска подходов к стимуляции их неогенеза, что в перспективе может повлиять на решение некоторых вопросов клинической патологии.

Значимость эндокринной ГЭП-системы в процессах регуляции различных функций организма определяется двумя факторами: 1) высокой концентрацией эндокриноцитов в ГЭП (около

Сведения об авторе:

Иванова Валентина Федоровна (e-mail: cnil22@mail.ru), отдел электронной микроскопии, Центральная научно-исследовательская лаборатория, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, 195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., 47

75% всех клеток диффузной эндокринной системы организма); 2) двойным распределением ряда гормонов в центральных структурах нервной системы и эндокриноцитах органов пищеварения [6, 9]. Исходя из сказанного, изучение регенерации гормонпродуцирующих клеток ГЭП-системы в условиях экспериментальной и клинической патологии составляет одну из важных проблем теоретической и практической медицины.

Восстановительные процессы в эндокринной ГЭП-системе наиболее подробно изучены в условиях экспериментальной патологии в поджелудочной железе, а при клинической патологии — в эпителии желудка, тонкой и толстой кишки.

Поджелудочная железа. Большинство исследователей изучали регенерацию эндокринного аппарата поджелудочной железы в опытах с нарушением гормонального баланса всего организма, которое вызывалось введением различных гормональных препаратов, веществ, для которых мишенью являлись В- или А-клетки ПО, и гонадэктомией. Структурные изменения, наблюдаемые в эндокриноцитах поджелудочной железы в этих опытах, отражали в основном состояние повышенной функциональной активности, которое сопровождалось переходом большей части клеток из состояния покоя к активной секреции и приводило к дегрануляции, иногда к их полному истощению [17, 38, 46, 61]. Деструктивные изменения встречались редко.

При изучении восстановительных процессов основное внимание уделялось изменению количества эндокриноцитов, которое сопровождалось не только увеличением объема ПО, но и количества мелких островков [31, 34, 43, 61]. О пролиферативной активности эндокриноцитов в ПО информации мало, и она противоречива. Проведенные А.А.Пузыревым [41] исследования пролиферативного пула, интенсивности синтеза ДНК и митотического коэффициента с использованием колхицина ($MK_{\text{кх}}$) показали, что низкая репродуктивная способность клеток ПО у половозрелых животных является прямым следствием их высокой дифференцировки и отсутствия среди них камбиальных элементов.

При резекции части поджелудочной железы у белых крыс индекс мечения в ПО возрастал в 8–10 раз [28, 75], увеличивался и митотический коэффициент [61, 79, 92, 129]. В наших опытах с введением фолликулина установлено, что митотический коэффициент возрастает в 2 раза. Минимальная продолжительность митотического цикла составила 21 ч, следовательно, увеличение митотической активности за исследованный период связано с вступлением в процессы репродукции клеток ПО, ранее не участвовавших в про-

цессе митотического деления. В.П.Краснов [28], считавший митоз основной формой регенерации клеток ПО, также указывал на отсутствие повторного деления пролиферирующих элементов. При гонадэктомии индекс мечения и митотический коэффициент достигали своих максимальных значений на 10–15-е сутки и к 30-м суткам возвращались к значениям у интактных животных [44]. Процесс же трансформации ацинарных клеток в клетки ПО протекал в это время с той же интенсивностью, что и в ранние сроки опыта.

В работах, проведенных по изучению спонтанного и экспериментального диабета, увеличение пролиферативной активности В-клеток было отмечено в начальной фазе гипергликемии [77]. Высокая митотическая активность показана рядом авторов в первые 2 нед аллоксанового диабета [92], затем она возвращалась к норме. На основании этих данных, было сделано заключение, что митоз является основной формой регенерации ПО. В исследованиях J.Logothetopoulos и соавт. [102] роль митоза в восстановлении В-клеток при аллоксановом диабете и других экспериментальных воздействиях [101] оценивалась более сдержанно, и была высказана мысль об ограниченности способности В-клеток к митотическому делению. В работах, посвященных изучению диабета, авторы исследовали возможность образования инсулинпродуцирующих клеток и из эпителия протоков и ацинусов и пришли к отрицательным выводам [99, 102]. Таким образом, оценивая данные, полученные разными авторами, изучавшими пролиферативную активность клеток ПО при экспериментальной патологии, можно прийти к заключению о том, что митотическое деление эндокриноцитов при повреждении имеет место, но оно проявляется на начальных этапах регенерации и направлено на увеличение объема ПО. В настоящее время проводятся многочисленные исследования, посвященные образованию В-клеток из стволовых и экзокринных клеток, с целью их последующего использования для терапии диабета [32, 35, 88, 127].

Другим источником образования эндокриноцитов ПО при репаративной регенерации является эпителий выводных протоков [82, 88, 123]. Однако некоторые авторы полностью отрицают участие выводных протоков в восстановлении ПО при повреждении [92, 117], так как ими не были выявлены переходные клетки [100]. А.А.Пузыревым [39], на основании изучения в поджелудочной железе у плодов человека и взрослых крыс экзо- и эндокриноцитов на полутонких срезах с использованием морфометрических методов, были получены данные о высоком содержании эндокриноцитов в эпителии выводных про-

токов. При электронно-микроскопическом изучении протоков на протяжении онтогенеза [42, 43] была прослежена перестройка эпителиоцитов во всех отделах системы выводных протоков в эндокриноциты. Обнаружено, что перестраивающиеся элементы располагаются в зоне локализации центрoацинозных клеток. Эндокриноциты, расположенные в эпителии выводных протоков поджелудочной железы, имеют различную степень дифференцировки и отличаются рядом структурных особенностей (тип клеточных соединений в составе эпителия протоков, наличие микроворсинок на апикальной поверхности, связь с просветом протока), которые подтверждают точку зрения авторов немногочисленных электронно-микроскопических исследований [43, 82, 117], рассматривающих эпителии выводных протоков как один из источников генеза эндокриноцитов.

Третьим источником генеза эндокриноцитов при патологии ПО являются клетки экзокринной части поджелудочной железы. Начиная с 70-х годов прошлого столетия, появились работы, выполненные на различных животных и человеке [70, 76, 83, 91, 116] и посвященные изучению роли ацинарных клеток в образовании эндокриноцитов, однако, многие вопросы, касающиеся механизма образования ацино-инсулярных клеток, их значимости и месте в генезе эндокриноцитов, не были еще отражены в этих исследованиях.

Относительно генеза ацино-инсулярных клеток существуют четыре точки зрения: 1) ацино-инсулярные клетки — артефакт [85, 103]; 2) ацино-инсулярные клетки — результат слияния экзокринных клеток с эндокриноцитами [32]; 3) ацино-инсулярные клетки — самостоятельный цитотип в эпителии поджелудочной железы [66, 104–106]; 4) ацино-инсулярные клетки — промежуточные формы в процессе трансформации экзокринных клеток в эндокриноциты [12, 20, 43, 81, 86, 89, 107, 115]. Концепция артефакта критически была подробно освещена в работе G. Setalo и соавт. [118], которые убедительно показали ее несостоятельность. Вторая точка зрения о слиянии экзокринных клеток и эндокриноцитов отвергнута рядом исследователей [20, 43, 118] на основании того, что фрагменты плазмолеммы в многоядерных ацино-инсулярных клетках выявляются не на начальных этапах трансформации, а в более поздние сроки, когда большая часть цитоплазмы уже перестроена по эндокринному типу. Против образования ацино-инсулярных клеток путем слияния свидетельствует и выявление их в участках экзокринной части поджелудочной железы, расположенных вдали от ПО. Гипотеза, рассматривающая ацино-инсулярные клетки как самостоятельный тип клеток поджелудочной

железы, секретирующих одновременно гормоны и пищеварительные ферменты, была предложена R.N. Malmel и соавт. [104–106]. Позже к 3-й точке зрения о генезе ацино-инсулярных клеток присоединился В.В. Яглов [63–65, 67, 68]. Биологическая значимость этой способности ацино-инсулярных клеток может быть поставлена под сомнение, поскольку в условиях нормального функционирования железы запасы секретируемых белков во много раз превышают физиологические потребности организма. ПО в норме реализуют лишь 1–2% содержащегося в них инсулина [10]. Однако при изложении гипотезы о структурно-функциональном своеобразии ацино-инсулярных клеток как самостоятельного типа в выполненных этими авторами исследованиях не были даны ответы на следующие основные вопросы: 1) каковы источники и способы образования ацино-инсулярных клеток? 2) в результате каких процессов происходит резкое увеличение числа ацино-инсулярных клеток в условиях патологии? Если признать, что они являются самостоятельным типом, то увеличение их при патологии может быть объяснено только делением этих клеток, однако, данных об их митотическом делении в опубликованных исследованиях нет. Наконец, если ацино-инсулярные клетки являются самостоятельным типом, то их количество на протяжении эмбриогенеза должно неуклонно возрастать, как это свойственно всем эпителиальным клеткам поджелудочной железы. На самом деле происходит обратный процесс [48].

Наиболее широкое распространение получила 4-я гипотеза, рассматривающая ацино-инсулярные клетки как промежуточные клеточные формы, образующиеся в результате трансформации экзокринных клеток в эндокриноциты и встречающиеся не только периинсулярно, но и вдали от ПО [40, 119]. Последнее свидетельствует о способности трансформации ацинарных клеток, обладающих «обычным» уровнем метаболизма, что подтверждает и выявление этих элементов при изучении поджелудочной железы в фило-, онтогенезе [40, 48] и при экспериментальной и клинической патологии [50, 86]. В последнем случае особенно наглядно показано, что трансформация экзокринных клеток в эндокриноциты осуществляется через несколько последовательных этапов, характеризующих перестройку ультрамикроскопической организации клеток, в результате чего наблюдается большое многообразие видов ацино-инсулярных клеток, представляющих собой различные стадии трансформации.

Несмотря на то, что появилось много исследований о трансформации экзокринных клеток в эндокринные в условиях патологии, ряд вопросов

не получил еще должного освещения в литературе. В связи с этим были поставлены опыты с введением крысам-самцам тестостерон-пропионата [46], многократным введением фолликулина [38] и глюкозы [17], а также проведена операция гонадэктомии [43], которые вызывают нарушение гормонального баланса в организме. Во всех этих опытах в эндокриноцитах ПО наблюдались изменения, свидетельствующие о повышении их функциональной активности, которая сопровождалась переходом значительной части клеток (в основном типов А и В) из состояния покоя к активной секреции. Помимо дегрануляции эндокриноцитов, в ПО появлялись клетки, в которых развивались процессы внутриклеточной регенерации: происходило увеличение в цитоплазме содержания полисом, мелких митохондрий, канальцев гранулярной эндоплазматической сети. В последней наблюдалось образование и созревание секреторных гранул без участия комплекса Гольджи.

Использование в опытах раздражителей, вызывающих дегрануляцию в клетках ПО, приводит к появлению в экзокринной части поджелудочной железы ацино-инсулярных клеток, содержащих в цитоплазме одновременно структуры, характерные для экзокринных клеток и эндокриноцитов типа А или В. Эти клетки в зависимости от количественного содержания в цитоплазме структур, характерных для экзокринных клеток и эндокриноцитов, имеют различное строение, что позволяет проследить механизм изменений в экзокринных клетках в процессе их перестройки в эндокриноциты [43, 45]. Трансформация в эндокриноциты начинается в цитоплазме вблизи базальной мембраны с реорганизации гранулярной эндоплазматической сети. Ее цистерны распадаются на отдельные фрагменты, имеющие форму коротких канальцев и мелких пузырьков, и частично редуцируются. В пузырьках наблюдается накопление мелкогранулированного вещества, в котором видны уплотненные участки и уменьшение числа связанных с ее мембранами рибосом. Наблюдаются изменения и в митохондриях. Они уменьшаются в размере, а их матрикс уплотняется. В ацино-инсулярных клетках, в которых большая часть цитоплазмы перестроена по эндокринному типу, диаметр митохондрий значимо не отличается от такового в эндокриноцитах [20, 38, 45]. На ранних стадиях трансформации вблизи базальной мембраны видны единичные сформировавшиеся гранулы, мембрана которых сливается с плазмолеммой перестраивающейся клетки, изредка гранулы расположены в межклеточных промежутках, все это свидетельствует о секреции ацино-инсулярных клеток путем экзоцитоза [40].

Трансформация ацинарных клеток в клетки ПО зависит от типа эндокриноцитов, поврежденных при экспериментальном воздействии. Если повышение функциональной активности и дегрануляция цитоплазмы наблюдаются в В-клетках, как это имело место при введении тестостерон-пропионата [46], глюкозы [17], и голодании [8], то и перестройка в экзокринных клетках сопровождается появлением гранул этого же гормонального профиля. При введении фолликулина, вызывающего дегрануляцию А-клеток, трансформация ацинарных клеток направлена на образование глюкогонпродуцирующих А-клеток [38].

Трансформация иногда захватывает все клетки ацинуса или нескольких рядом лежащих концевых отделов. В результате образуются мелкие ПО, состоящие из клеток одного типа и не имеющие окружающей соединительнотканной капсулы. Первые мелкие ПО, состоящие только из В-клеток при введении тестостерон-пропионата, появляются на 2–3-и сутки опыта, а при инъекции фолликулина — на 5-е сутки. Образование мелких ПО, состоящих из А-клеток, было выявлено и при воздействии хлористого кобальта [31]. Появление новых ПО, состоящих только из одного типа эндокриноцитов, показывает, что ацино-инсулярная трансформация направлена, прежде всего, на увеличение числа эндокриноцитов, наиболее измененных при патологии. Трансформация ацинарных клеток нередко проходит через стадию образования многоядерных ацино-инсулярных элементов [17, 38, 72], в которых затем появляются плазмолеммы, разделяющие их на одноядерные или более мелкие многоядерные клетки [14, 118]. Ацино-инсулярные клетки появляются в поджелудочной железе при самых различных воздействиях: у крыс при резекции поджелудочной железы [31, 124], при введении тироксина [61], кортизона [89], этионина [91], в условиях гипероксии [7], у мышей при гипергликемии [108], у кошек — при введении секретина [76], у лягушек — при введении хлористого кобальта [31].

Количественная оценка роли ацино-инсулярных клеток при регенерации проведена в единичных работах, выполненных на полутонких срезах [39, 117]. Эти исследования показали, что основным источником образования эндокриноцитов у половозрелых крыс является эпителий выводных протоков и ацинусов. На 1000 экзокринных клеток приходится 1 эндокриноцит. При этом во всех изученных случаях число эндокриноцитов, образующихся из эпителия протоков, превосходило количество клеток, возникающих из ацинарного эпителия [39]. Митотически делящиеся ацино-инсулярные клетки не были выявлены.

У человека при изучении регенерации эндокриноцитов ПО основное внимание было направлено на морфофункциональные изменения этих клеток при инсуломах и диабете [33, 122]. В меньшей степени изучены эндокриноциты поджелудочной железы в условиях поражения ее экзокринной части при опухолях и панкреатите [30, 87]. Группой авторов [50] было проведено исследование ультрамикроскопического строения и секреторного цикла этих клеток при локализации неопластического процесса в экзокринной части поджелудочной железы, причем было отмечено, что наибольшие изменения имели место в В-клетках. Они приводили к повышению их функциональной активности, дегрануляции, нередко сопровождающихся развитием в некоторых эндокриноцитах дистрофических изменений и последующей их гибели. В дегранулированных клетках наблюдались различные стадии созревания В-гранул в гранулярной эндоплазматической сети. Этот процесс можно рассматривать как один из добавочных механизмов синтеза секреторного продукта в ответ на недостаточность в сыворотке крови инсулина [29]. Хотя В-гранулы, образованные в гранулярной эндоплазматической сети, сходны с таковыми в комплексе Гольджи, тем не менее, инсулин в первом случае по своим физико-химическим свойствам отличается от инсулина, образованного в комплексе Гольджи, и представляет его морфологический эквивалент — инсулин типа А, который образуется в стрессовых ситуациях [58].

Ни ультраструктурные изменения в D-клетках, ни ацино-инсулярные клетки с гранулами типа D при различных патологических состояниях выявлены не были. Единичные сведения об ацино-инсулярных клетках, содержащих D-гранулы, были получены только при изучении поджелудочной железы животных, находящихся на ранних стадиях филогенеза [11, 51, 63, 80].

Пищеварительный тракт. Изучение структурно-функциональных изменений в эндокриноцитах эпителия слизистой оболочки желудка, тонкой и толстой кишки и их образования в условиях экспериментальной и клинической патологии проведено в небольшом количестве исследований. Полученные теоретические данные об эндокринном аппарате поджелудочной железы [40, 48] отличаются от результатов изучения репаративной регенерации эндокриноцитов эпителия органов пищеварительного тракта.

В опубликованных исследованиях материалов, полученных при экспериментальной и клинической патологии органов пищеварения, отмечается уменьшение или увеличение числа различных типов эндокриноцитов [2, 6, 26, 27, 29, 55]. Однако

сведения о митотической активности эндокриноцитов в этих органах до настоящего времени весьма немногочисленны и еще более противоречивы, чем в ПО. Большинство исследователей не обнаружили митотически делящихся дифференцированных эндокриноцитов [5, 15, 24, 71, 73, 78, 122]. Тем не менее, ряд авторов считают, что митотическое деление в восстановлении эндокринного аппарата пищеварительного тракта играет определенную роль [27, 59, 111].

В условиях эксперимента (голодание, введение тестостерон-пропионата, действие сильного импульсного магнитного поля) и при клинической патологии (язвенная болезнь, хронический гастродуоденит, хронический эрозивный гастрит, гепатит А) происходит вовлечение в процесс эндокринного аппарата желудка, тонкой и толстой кишки. Нарушения в нем представлены изменением содержания различных типов эндокриноцитов [92]. Чаще всего отмечается гиперплазия G- [6, 18, 60, 113], EC- [21–23], S- и D- [21], ECL- [18] и A-подобных [54] клеток. Интересные данные получены при изучении эндокриноцитов желудка травяной лягушки в различные сезоны года [53]. В период анабиоза (зима) количество аргирофильных клеток значительно снижается, в это же время содержание аргентаффиновых эндокриноцитов (EC-клеток) не изменяется. Ультраструктура EC-клеток, в отличие от других типов эндокриноцитов эпителия желудка, также не изменяется. Аналогичные данные были получены и у зимне-спящих грызунов [13]. Нахождение EC-клеток в активном состоянии объясняется тем, что серотонин, выделяемый EC-клетками, необходим для поддержания глубокой гипотермии [37].

Описание ультраструктурных изменений в эндокриноцитах органов пищеварения при патологических состояниях нашло отражение в немногочисленных публикациях [3, 56, 60, 98]. По нашим данным, при всех патологических состояниях, развивающихся при заболеваниях органов пищеварения (язвенная болезнь, хронический гастродуоденит, перитонит, аппендицит, хронический эрозивный гастрит) и при экспериментальных воздействиях на организм животных (введение тестостерон-пропионата, голодание) в эндокриноцитах желудка, тонкой и толстой кишки, наблюдается широкий диапазон структурных изменений эндокриноцитов, которые зависят от тяжести заболевания и от природы воздействующих факторов. При всех указанных видах патологии в значительной части эндокриноцитов наблюдаются повышение функциональной активности и дегрануляция. В них происходят набухание митохондрий, редукция органелл, появляются фагосомы [19, 26, 27, 54, 55], а в некоторых случаях раз-

виваются деструктивные процессы [18]. В части дегранулированных клеток развивается внутриклеточная регенерация [1, 16, 21]. Об активации синтетических процессов в дегранулированных клетках свидетельствует увеличение содержания в их цитоплазме полисом и канальцев гранулярной эндоплазматической сети, а также гипертрофия комплекса Гольджи, занимающего значительные участки цитоплазмы, в зоне его расположения появляются секреторные гранулы, находящиеся на различных стадиях зрелости.

Наблюдаемое увеличение количества эндокриноцитов и изменение их ультраструктурной организации в патологических условиях сопровождается нарастанием числа «агранулярных» клеток в эпителии органов пищеварительного тракта [18, 49, 53]. М. N. Ferreria [84], используя в своих исследованиях метод электронной гисторадиографии, установил, что «агранулярные» клетки, не содержащие эндокринных гранул, не способны к митотическому делению, так как они не включают ³H-тимидин через 1 ч после его однократного введения. При длительной же инфузии тимидина в «агранулярных» клетках появлялись эндокринные гранулы, и в них выявлялась метка. На основании этих опытов, авторы рассматривают «агранулярные» клетки как один из этапов дифференцировки эндокриноцитов из камбиальных элементов эпителии желудка.

«Агранулярные» клетки имеют округлую форму (рисунки, а), большую часть в них занимает ядро с довольно ровными контурами, одним или несколькими ядрышками, равномерно распределенным хроматином с небольшим сгущением его у ядерной оболочки. Значительная часть цитоплазмы занята свободными рибосомами, мелкими митохондриями, единичными короткими профилями гранулярной эндоплазматической сети, комплекс Гольджи слабо развит и встречается редко. «Агранулярные» клетки занимают промежуточное положение между различными типами эндокриноцитов и стволовыми клетками (см. рисунок, б). Цитоплазма последних содержит полисомы, плотно прилежащие друг к другу, и митохондрии. Другие органеллы наблюдаются редко.

Присутствие стволовых клеток в составе эпителии различных органов пищеварительной системы у позвоночных животных и человека доказано многими исследователями [49, 69, 74, 97, 109, 110, 126]. С помощью иммуноцитохимических методов установлено их расположение в эпителии выводных протоков поджелудочной железы [120], глубине ямок и перешейке желез желудка [93, 112] и криптах тонкой и толстой кишки [49, 109], а также их количественное содержание [69]. Из стволовых клеток происходят все эпителиаль-

ные клетки пищеварительной системы [71, 112]. Ультрамикроскопическое их строение недостаточно изучено [94, 95, 112].

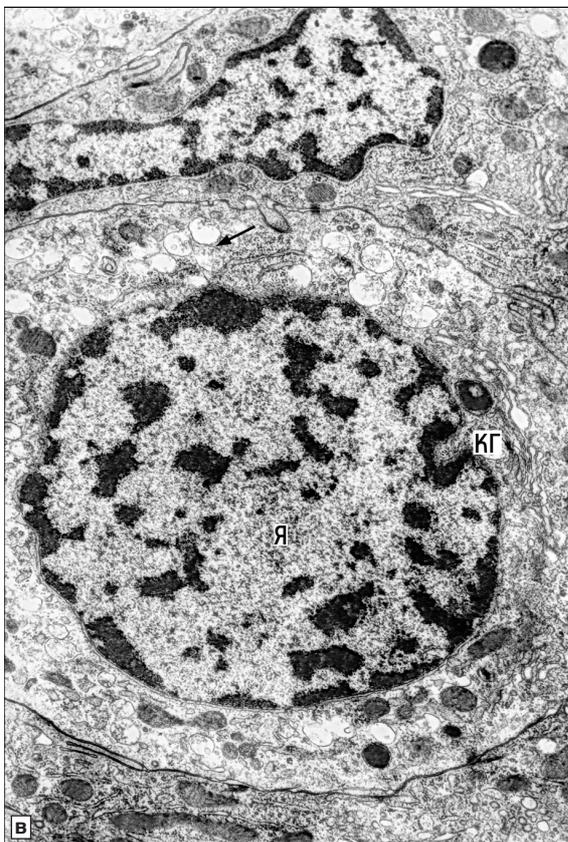
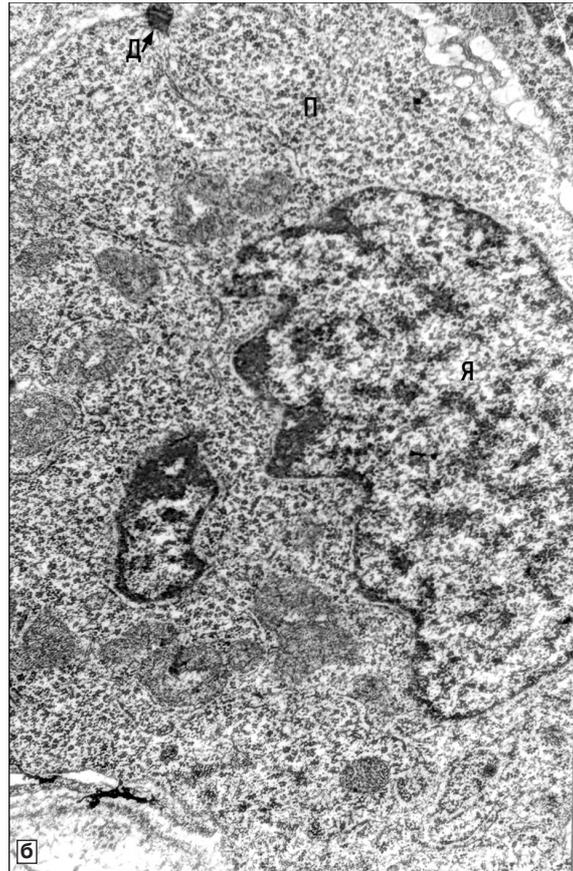
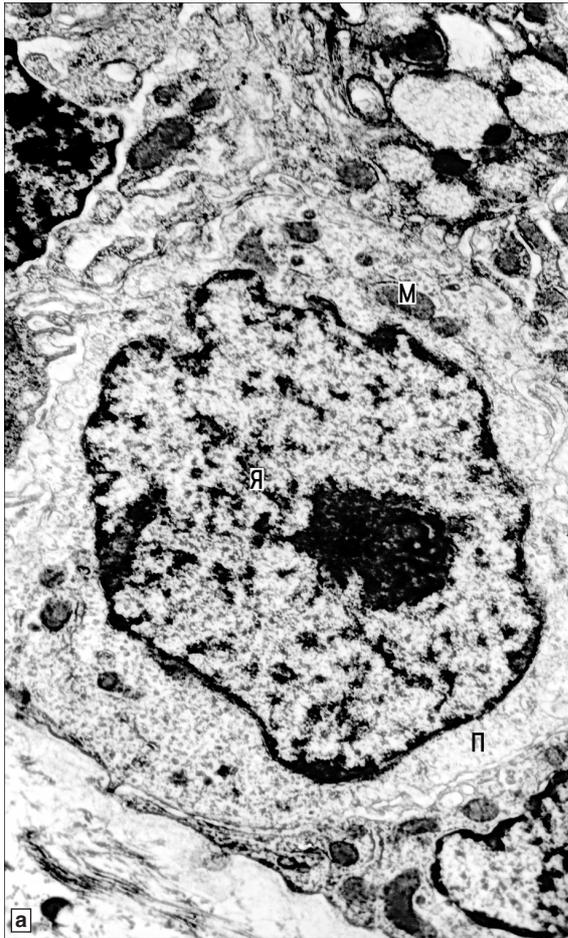
Существование в эпителии слизистой оболочки пищеварительной системы экзо- и эндокриноцитов с различной направленностью дифференцировки придает методу электронной микроскопии особую значимость при анализе их взаимоотношений в процессах репаративной регенерации. В эпителии желудка и кишечника в восстановлении эндокриноцитов, поврежденных при патологии, помимо «агранулярных» клеток, как и при восстановлении клеток ПО, принимают участие и экзокриноциты. Трансформация экзокринных клеток в эндокриноциты наблюдалась в экспериментальных исследованиях [19, 54, 55, 90, 128] и при различных формах клинической патологии [16, 18, 21, 23, 47]. Закономерности, выявленные при ацино-инсулярной трансформации в поджелудочной железе, имели место в этом процессе и эпителии органов пищеварения.

Так, при голодании крыс [54] в цитоплазме ECL-, G-, D-, D₁-клеток содержалось большое количество секреторных гранул, и появлялись структуры (липидные капли, миелиноподобные структуры), свидетельствующие о развитии в них дистрофических изменений. Реакция ЕС- и А-подобных клеток на голод свидетельствовала об их повышенной функциональной активности. В это же время в эпителии появлялись экзо-эндокринные клетки, содержащие в цитоплазме ЕС- или А-подобные гранулы. Известно, что продукты синтеза этих клеток (серотонин и желудочный глюкагон) участвуют в обмене веществ. В частности, желудочный глюкагон увеличивает поступление в кровь глюкозы за счет стимуляции липолиза и гликогенолиза в печени [114, 119, 130]. Видимо, при голодании этот путь образования энергии в организме является главным.

Процесс перестройки может захватывать несколько рядом лежащих экзокриноцитов, формируя в итоге групповое (5–7 клеток) их расположение [21]. При патологических состояниях перестройке подвергаются различные типы экзокриноцитов (классификацию см. на схеме).

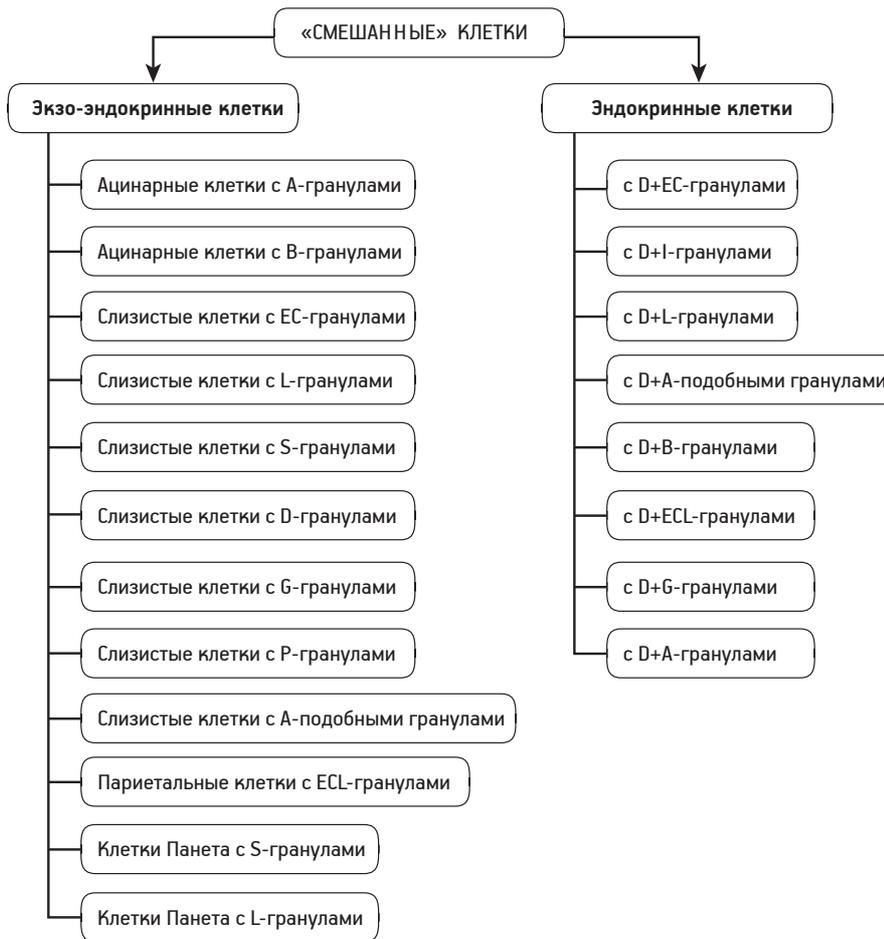
Участие экзокринного эпителиа в цитогенезе эндокриноцитов ГЭП-системы подтверждается и выявлением в цитоплазме экзокрино- и эндокриноцитов пептида тирозин-тирозин (РУУ) [125]. Именно он, согласно современным представлениям [49], отражает общность происхождения клеток с внутренней и внешней секрецией из единой стволовой клетки [112, 126].

При хроническом эрозивном гастрите восстановление целостности эпителиального покрова осуществляется в результате образования на



Эпителиоциты слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки больного с недостаточностью кардии (а, б), антрального отдела (в) и дна (г) желудка у больных с хроническим гастродуоденитом.

а — «агранулярная» клетка; б — стволовая клетка; в, г — «агранулярные» клетки на стадии дифференцировки в эндокриноциты типов G (в) и ECL (г). Я — ядро; М — митохондрия; КГ — комплекс Гольджи; Д — десмосома; П — полисомы; стрелка — эндокринные гранулы. Ув.: а, б — 14 000; в — 20 000; г — 10 000



Классификация «смешанных» клеток гастроэнтеропанкреатической системы

поврежденной поверхности эпителиальных тяжей [18], состоящих из малодифференцированных клеток. При дифференцировке последних первыми появляются эндокриноциты, а затем экзокринные и экзо-эндокринные клетки, содержащие в цитоплазме ЕС- и ECL-гранулы.

Увеличение количества экзо-эндокринных клеток в органах пищеварительной системы при развитии патологических состояний; отсутствие в них фигур митоза; полиморфизм, позволяющий проследить механизм перестройки экзокринных клеток в эндокриноциты; направленность трансформации экзокриноцитов в сторону образования наиболее поврежденных эндокриноцитов — все это свидетельствует о том, что экзо-эндокринные клетки не являются самостоятельным цитотипом, а представляют собой переходные формы трансформации экзокриноцитов в эндокриноциты. Передифференцировка этих клеток, направленная на увеличение числа эндокриноцитов, приводит к восстановлению нарушенного функционального статуса эндокринной ГЭП-системы.

Помимо экзо-эндокринных клеток, в эпителии органов пищеварительной системы и в ПО при их повреждении появляются эндокриноци-

ты, содержащие в цитоплазме одновременно гранулы различного эндокринного профиля [4, 21, 26, 44, 57, 113]. В цитоплазме эндокриноцитов с двойной эндокринной грануляцией постоянно присутствуют гранулы типа D (см. схему), этот признак для них является характерным. При этом в большинстве клеток D-гранулы занимают большую часть цитоплазмы, переходных форм между гранулами различных типов в пределах одной клетки не выявлено. Эндокриноциты с двумя типами гранул были выявлены и при органном культивировании поджелудочной железы [62]. Присутствие эндокриноцитов с двумя типами гранул в ГЭП-системе у позвоночных животных и человека может отражать либо существование общей закономерности в развитии определенного направления дифференцировки (D-клетки — малодифференцированные элементы) и тогда D-клетки являются источником гормонов другого

профиля, либо имеет место разобщение процессов синтеза и секреции гормонов в цитоплазме одной клетки.

Ряд вопросов, касающихся экзо-эндокринной трансформации в эпителии слизистой оболочки желудка, тонкой и толстой кишки и в ПО, несмотря на многочисленные исследования, не получили еще должного освещения в литературе. Сравнительно мало сведений о скорости развития процесса трансформации экзокринных клеток в эндокриноциты; недостаточно количественных исследований содержания экзо-эндокринных клеток при патологических состояниях; не достигнуто единого мнения и о генезе экзо-эндокриноцитов.

Приведенные данные литературы и собственных исследований показали, что восстановление нарушенной функции в эндокринной ГЭП-системе является многокомпонентным и осуществляется на тканевом уровне: в результате трансформации некоторых экзокринных клеток в эндокриноциты (при патологии этот способ регенерации является ведущим) и в результате дифференцировки «агранулярных» клеток, занимающих промежуточное положение между стволовыми клетками и эндо-

криноцитами; *на клеточном уровне*: путем митотического деления *дифференцированных* эндокринных клеток (на начальном этапе регенерации) и в результате накопления в эндокриноцитах типа D гранул другого гормонального профиля; *на внутриклеточном уровне*: путем восстановления в эндокриноцитах внутриклеточных структур после их повышенной функциональной нагрузки и дегрануляции, вызванных патологией.

ЛИТЕРАТУРА

- Али-Реза А. Э, Бархина Т. Т. и Пархоменко Ю. Г. Морфофункциональная характеристика слепой кишки мышей при экспериментальном гриппе. Бюл. exper. биол., 1992, т. 124, № 4, с. 416–419.
- Андреева Е. В. и Макарова Щ. В. Изменение уровня серотонина 5-гидроксииндиколовой кислоты в плазме крови и численности серотонинсекретирующих клеток тонкой и толстой кишки у самцов крыс при гипoadреногемии и гиперadреногемии. Бюл. exper. биол., 2012, т. 154, № 11, с. 633–640.
- Аруин Л. И. Эндокринные клетки желудочно-кишечного тракта в норме и при патологии. Клин. мед., 1975, т. 53, вып. 1, с. 18–26.
- Аруин Л. И., Виноградов В. А., Зверков И. В. и др. Эндокринные клетки желудка, содержащие эндорфин, гастрин, соматостатин при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. Арх. пат., 1984, т. 46, № 6, с. 15–20.
- Аруин Л. И., Капуллер Л. Л. и Исаков В. А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. М., Триада-Х, 1998.
- Барбара Л., Биаска Т., Салера М. и др. G-клетки антрального отдела желудка и концентрация гастрин в слизистой оболочке у здоровых лиц и больных язвой двенадцатиперстной кишки. В кн.: Желудочно-кишечные гормоны и патология пищеварительной системы. М., Медицина, 1981, с. 94–100.
- Бархина Т. Т. О взаимоотношениях экзокринной и эндокринной паренхимы поджелудочной железы в условиях гипероксии на субмикроскопическом уровне. Арх. анат., 1972, т. 63, вып. 11, с. 48–52.
- Веснина И. А. Дифференцировка и цитогенез поджелудочной железы белых крыс в условиях длительного голодания. Морфология, 2001, т. 120, вып. 6, с. 43–47.
- Волкова О. В. и Пекарский М. И. Эмбриогенез и возрастная гистология внутренних органов человека. М., Медицина, 1976.
- Генес С. Г. Образование и секреция инсулина. Пат. физиол., 1972, т. 16, № 6, с. 77–82.
- Герловин Е. Ш., Иванова В. Ф. и Пузырев А. А. Электронно-микроскопическое изучение D-клеток островков Лангерганса поджелудочной железы некоторых позвоночных. Цитология, 1974, т. 16, № 5, с. 555–558.
- Грилло Т. А., Ито П. и Ватанова К. Электронная микроскопия, гистохимия и биохимия поджелудочной железы Западноафриканских рептилий. В кн.: Эволюционная эндокринология поджелудочной железы. Л., Наука, 1977, с. 145–154.
- Гуванова Т. В. и Виноградова М. С. Ультраструктура эндокринных клеток фундальных желез в различные сезоны года. Бюл. exper. биол., 1979, т. 87, № 4, с. 358–363.
- Иванова В. Ф. Цитотомия многоядерных клеток эпителия в условиях эксперимента. Морфология, 2012, т. 141, вып. 1, с. 56–61.
- Иванова В. Ф. и Пузырев А. А. Дифференцировка эндокриноцитов толстой кишки некоторых позвоночных животных и человека. Морфология, 1988, т. 114, вып. 4, с. 107–111.
- Иванова В. Ф. и Пузырев А. А. Дифференцировка и цитогенез эндокриноцитов желудочно-кишечного тракта в период эмбриогенеза и при патологии. В кн.: Патоморфология в Санкт-Петербурге. СПб., изд. Рос. отд. Международной академии по патологии, 1993, с. 101–110.
- Иванова В. Ф. и Пузырев А. А. Структурно-функциональные изменения в поджелудочной железе белой крысы при введении глюкозы. Морфология, 2006, т. 129, вып. 1, с. 67–71.
- Иванова В. Ф., Пузырев А. А. и Драй Р. В. Структурные изменения и регенерация в эндокринном аппарате эпителия слизистой оболочки желудка при хроническом эрозивном гастрите. Морфология, 2010, т. 138, вып. 6, с. 37–43.
- Иванова В. Ф., Пузырев А. А., Костюкевич С. В. и Драй Р. В. Структурные изменения в стенке кишки при голодании. Морфология, 2009, т. 136, вып. 6, с. 62–68.
- Иванова В. Ф., Пузырев А. А. и Рейсканен А. В. Субмикроскопическое изучение ацино-инсулярных клеток поджелудочной железы некоторых позвоночных в норме и эксперименте. Арх. анат., 1974, т. 67, вып. 7, с. 93–96.
- Иванова В. Ф., Пузырев А. А. и Соколова М. И. Эндокринный аппарат эпителия двенадцатиперстной кишки при хроническом гастродуодените у детей. Арх. пат. 1987, т. 49, № 5, с. 29–34.
- Костюкевич С. В. Распределение эндокриноцитов слизистой оболочки червеобразного отростка у человека в норме и при воспалении. Морфология, 1993, т. 105, вып. 7–8, с. 144–150.
- Костюкевич С. В. Ультраструктура эндокриноцитов эпителия слизистой оболочки червеобразного отростка больных аппендицитом. Цитология, 1996, т. 38, № 2, с. 115–118.
- Костюкевич С. В. Дифференцировка эндокриноцитов слизистой оболочки червеобразного отростка человека. Цитология, 1996, т. 38, № 10, с. 1069–1074.
- Костюкевич С. В. Дифференцировка эндокринных клеток слизистой оболочки толстой кишки у человека и некоторых позвоночных. Цитология, 2004, т. 46, № 6, с. 506–513.
- Костюкевич С. В., Аничков Н. М., Иванова В. Ф. и др. Эндокринные клетки эпителия толстой кишки крысы при воздействии сильным импульсным магнитным полем. Мед. академ. журн., 2006, т. 6, № 2, с. 41–47.
- Костюкевич С. В., Пузырев А. А. и Иванова В. Ф. Эндокринный аппарат эпителия слизистой оболочки червеобразного отростка человека (червеобразный отросток—эндокринная железа, функционирующая в эмбриональный период). Морфология, 1998, т. 113, вып. 2, с. 21–35.
- Краснов В. П. Локализация меченых клеток в островках, ацинусах и переинсулярной зоне поджелудочной железы мышей в условиях резекции. Бюл. exper. биол., 1978, т. 85, № 5, с. 594–598.
- Мирошниченко В. Г. и Шлимович П. Б. Функция инсулярного аппарата поджелудочной железы при желтухе. Хирургия, 1977, № 3, с. 93–98.

30. Михайличенко В. А., Брук Б. Б. и Тамаркин М. А. Об инсулярной недостаточности у больных раком поджелудочной железы. В кн.: Вопросы канцерогенеза и патологической терапии опухолей. Киев, изд. Киевск. нац. мед. ун-та им. А. А. Богомольца, 1974, № 32, с. 182–184.
31. Михеева Е. А., Герловин Е. Ш. и Утехин В. И. Ультраструктурный и автордиографический анализ реактивности клеток экзо-, эндокринного эпителия поджелудочной железы лягушки при действии хлористого кобальта. Цитология, 1979, т. 21, № 2, с. 148–151.
32. Можейко Л. А. Некоторые аспекты клеточной заместительной терапии при сахарном диабете. Ч. II. Перспективы использования альтернативных источников регенерации В-клеток. Журн. Гродненск. гос. мед. ун-та, 2012, № 4, с. 14–17.
33. Орлов В. А. Гастринпродуцирующие опухоли (гастроиномы) поджелудочной железы. Клин. мед., 1973, т. 51, № 10, с. 14–19.
34. Петков П. Е. Структура и функция на эндокринная панкреас. София, Медицина и физкультура, 1976, с. 138–141.
35. Писарев В. П., Снигур Г. Л. и Спасов А. А. Ультраструктурные изменения В-клеток панкреатических островков при сахарном диабете. Морфол. ведомости, 2010, № 1, с. 78–81.
36. Полак Д. М. и Блум С. П. Пептидергическая иннервация желудочно-кишечного тракта. В кн.: Желудочно-кишечные гормоны и патология пищеварительной системы. М., Медицина, 1981, с. 31–53.
37. Попова Н. К. и Кудрявцева Н. Н. Действие серотонина на выход из гипотермии при пробуждении от зимней спячки. Пат. физиол., 1975, № 6, с. 72–74.
38. Пузырев А. А. Электронномикроскопическое изучение образования эндокринных А-клеток поджелудочной железы из ацинарного эпителия в норме и эксперименте. Цитология, 1975, т. 17, № 1, с. 30–34.
39. Пузырев А. А. Образование эндокринных клеток поджелудочной железы человека из эпителии протоков и ацинусов. Арх. анат., 1979, т. 76, вып. 1, с. 20–25.
40. Пузырев А. А. Ультраструктурное изучение ацино-инсулярных клеток поджелудочной железы. Мнения и факты. Арх. анат., 1979, т. 77, вып. 7, с. 92–97.
41. Пузырев А. А. Пролиферация секреторных клеток панкреатических островков белых крыс и мышей. Арх. анат., 1981, т. 81, вып. 9, с. 88–92.
42. Пузырев А. А. Дифференцировка эндокринных клеток поджелудочной железы белой крысы в составе эпителия выводных протоков. Арх. анат., 1982, т. 82, вып. 3, с. 83–90.
43. Пузырев А. А. и Иванова В. Ф. Влияние гонадэктомии на эндокринный эпителий поджелудочной железы. Арх. анат., 1972, т. 63, вып. 7, с. 75–84.
44. Пузырев А. А. и Иванова В. Ф. Электронномикроскопическое изучение островков Лангерганса поджелудочной железы человека. Арх. пат., 1974, т. 36, № 7, с. 42–48.
45. Пузырев А. А. и Иванова В. Ф. Субмикроскопическое изучение ацино-инсулярных клеток поджелудочной железы некоторых позвоночных в норме и при патологии. Арх. анат., 1974, т. 67, вып. 7, с. 93–94.
46. Пузырев А. А. и Иванова В. Ф. Субмикроскопическое изучение гранулообразования и секреции в инсулярных клетках поджелудочной железы при действии тестостерон-пропионата. Арх. анат., 1974, т. 67, вып. 8, с. 69–73.
47. Пузырев А. А. и Иванова В. Ф. «Смешанные» гландулоциты эпителия двенадцатиперстной кишки некоторых позвоночных животных и человека. Арх. анат., 1986, т. 90, вып. 4, с. 48–54.
48. Пузырев А. А. и Иванова В. Ф. Гастроэнтеропанкреатическая система (развитие, строение, регенерация). Морфология, 1992, т. 102, вып. 1, с. 5–28.
49. Пузырев А. А., Иванова В. Ф. и Костюкевич С. В. Закономерности цитогенеза эндокринной гастроэнтеропанкреатической системы позвоночных. Морфология, 2003, т. 124, вып. 4, с. 11–19.
50. Пузырев А. А., Иванова В. Ф., Мирошниченко А. Г. и др. Ультраструктура и секреторный цикл островков Лангерганса при раке поджелудочной железы. Цитология, 1978, т. 20, № 1, с. 17–20.
51. Пузырев А. А., Иванова В. Ф. и Рейсканен А. В. Электронномикроскопическое изучение эндокринных и ацино-инсулярных (переходных) клеток в поджелудочной железе аксолотля. Цитология, 1974, т. 16, № 5, с. 559–563.
52. Россолько Г. Н. Эндокринные клетки эпителия желудка в онтогенезе белой крысы. Арх. анат., 1987, т. 92, вып. 4, с. 86–92.
53. Россолько Г. Н. и Иванова В. Ф. Сезонные изменения эндокринных клеток эпителия желудка травяной лягушки. Арх. анат., 1987, т. 92, вып. 2, с. 55–61.
54. Россолько Г. Н. и Иванова В. Ф. Строение и цитофизиология эндокриноцитов эпителия желудка при нарушении пищевого режима. Морфология, 1993, т. 106, вып. 11–12, с. 96–105.
55. Россолько Г. Н., Иванова В. Ф. и Пузырев А. А. Строение и цитофизиология эндокриноцитов эпителия желудка при многократном введении тестостерон-пропионата. Арх. анат., 1990, т. 98, вып. 5, с. 55–61.
56. Соболева М. В. Морфофункциональные изменения ЕС-клеток двенадцатиперстной кишки белой крысы при голодании. Морфология, 1995, т. 108, вып. 1, с. 69–70.
57. Соловьева И. А. Эндокринные клетки желудка — источник полипептидных гормонов. Современное состояние проблемы. Арх. анат., 1981, т. 80, вып. 6, с. 88–101.
58. Старосельцева Л. К. Рецепторы инсулина и механизм действия инсулина в организме. Пробл. эндокринол., 1974, т. 1, № 5, с. 108–113.
59. Тимошкевич Т. Б. Пути и механизмы регенерации пищеварительного тракта у позвоночных. М., Наука, 1978.
60. Успенский В. М. Функциональная морфология слизистой оболочки желудка. Л., Наука, 1986.
61. Утехин В. И. Влияние длительного введения тироксина на эндокринный эпителий поджелудочной железы крыс. Арх. анат., 1979, т. 77, вып. 9, с. 79–86.
62. Шапкина А. В. и Иванова В. Ф. Регенерация эпителия поджелудочной железы при органном культивировании. Арх. анат., 1986, т. 91, вып. 8, с. 47–51.
63. Яглов В. В. Морфология эндокринной части поджелудочной железы амфибий. Арх. анат., 1976, т. 70, вып. 3, с. 73–78.
64. Яглов В. В. Биология ацино-островковых клеток поджелудочной железы. В кн.: Эволюционная эндокринология поджелудочной железы. Л., Наука, 1977, с. 82–89.
65. Яглов В. В. Морфология эндокринной части поджелудочной железы костистых рыб. Арх. анат., 1978, т. 74, вып. 1, с. 111–115.

66. Яглов В.В. Актуальные проблемы биологии диффузной эндокринной системы. *Арх. анат.*, 1989, т. 94, вып. 1, с. 14–25.
67. Яглов В.В. и Елецкий Ю.К. Морфология и классификация ацино-инсулярных клеток поджелудочной железы. *Арх. анат.*, 1975, т. 69, вып. 12, с. 20–23.
68. Яглов В.В. и Яглова Н.В. Актуальные проблемы ацино-островковых клеток поджелудочной железы. *Вестн. РАМН*, 2010, № 7, с. 28–35.
69. Bach S.P., Renehan A.G. and Potten C.S. Stem cells: the intestinal stem cell as a paradigm. *Carcinogenesis*, 2000, v. 21, № 3, p. 469–476.
70. Baeyens K., De Breuck S., Lardon J. et al. In vitro generation of insulin-producing beta cells from adult exocrine pancreatic cells. *Diabetologia*, 2005, v. 48, p. 49–57.
71. Barret P., Hobbs R.G., Coats P.J. et al. Endocrine cells of the human gastrointestinal tract have no proliferative capacity. *Histochem. J.*, 1995, v. 27, p. 482–486.
72. Bernard C., Berthault M.F., Saulnier C. et al. Neogenesis vs. apoptosis as main components of pancreatic beta cell as changes in glucose-infused normal and mildly diabetic adult rats. *FASEB J.*, 1999, v. 13, p. 1195–1205.
73. Bertrand P. and Willems G. Induction of antral gastrin cell proliferation by refeeding of rats after fasting. *Gastroenterology*, 1980, v. 78, p. 918–924.
74. Bjerknes M. and Cheng H. Clonal analysis of mouse intestinal epithelial progenitors. *Gastroenterology*, 1999, v. 116, № 1, p. 7–14.
75. Brocembrough I., Scott W. and Gordon C. Discordance of exocrine and endocrine growth after 90% pancreatectomy in rats. *Diabetes*, 1988, v. 37, p. 232–236.
76. Brown R.E. and Still W.J. Acinar-islet cells in the exocrine pancreas of the adult cat. *Amer. J. Dig. Dis.*, 1970, v. 15, p. 327–335.
77. Chick W.L. and Like A.A. Studies in the diabetic mutant mouse: III Physiological factors associated with alterations in beta-cell proliferation. *Diabetologia*, 1970, v. 6, p. 243–251.
78. Descher E.E. and Lipkin M. An autoradiographic study of the renewal of argentaffin cells in human rectal mucosa. *Exp. Cell Res.*, 1966, v. 43, p. 661–665.
79. Dor Y., Brown J., Martinez O. J. et al. Adult pancreatic beta-cells are formed by self-duplication rather than stem-cell differentiation. *Nature*, 2004, v. 429, p. 41–46.
80. Faller A. Elektronenmikroskopische Untersuchungen von acino-insularen Übergängen im Pankreas normaler und alloxandiabetischer Ratten. *Verh. Anat. Ges.*, 1966, Bd. 61, S. 113–125.
81. Faller A. Elektronenmikroskopische Differenzierung verschiedener Inselzelltypen im Pankreas normaler Albinoratten. *Z. Zellforsch.*, 1969, Bd. 97, S. 226–248.
82. Faller A. Licht- und elektronenmikroskopische Untersuchungen der Strukturveränderungen im Exo- und im endokrinen Pankreas der Albinoratte bei: 2-, 3-, 4- und 6- wöchiger B₁- Avitaminose. *Verh. Anat. Ges.*, 1974, Bd. 68, S. 621–639.
83. Ferrer J., Martin M. and Servitja M. Putting pancreatic cell plasticity to the test. *J. Clin. Invest.*, 2007, v. 117, p. 859–862.
84. Ferreria M.N. Argentaffin and other «endocrine» cells of the small intestine in the adult mouse. I Ultrastructure and classification. *Amer. J. Anat.*, 1971, v. 131, № 3, p. 315–325.
85. Forssmann A. The ultrastructure of the cell types in the endocrine pancreas of the horse. *Cell Tissue Res.*, 1976, v. 167, p. 179–195.
86. Frexinos I. and Bugat R. Les cellules «mixtes» au course des pancreatites chroniques. Etude ultrastructurale. *Pathol. Biol.*, 1972, v. 20, p. 765–774.
87. Grabner W., Phillip S. and Strige P. The diagnostic value of oral glucose tolerance test and combined B-cells stimulation in chronic pancreatitis. *Amer. J. Dig. Dis.*, 1973, v. 18, p. 1055–1060.
88. Granger A and Kushner J.A. Cellular origins of B-cell regeneration: a legacy view of historical controversies. *J. Intern. Med.*, 2009, v. 266, p. 325–328.
89. Gusek W. and Kraecht I. Electronmikroskopische Untersuchungen über Inselwachstum und acino-insulare Transformation. *Frankfurt. Z. Pathol.*, 1959, Bd. 70, S. 98–106.
90. Hattori T., Helpap B. and Gedigk P. Regeneration of endocrine cells in the stomach. *Virch. Arch. Abt. B. Cell Pathol. Incl. Mol. Pathol.*, 1982, Bd. 38, № 3, S. 283–270.
91. Herman L., Sato T. and Fitzgerald P.S. Electron microscopy of «acinar-islet» cells in the rat pancreas. *Fed. Proc.*, 1963, v. 22, p. 603.
92. Jacob S. Regeneration of the islets of Langerhans in the guinea pig. *Cell Tissue Res.*, 1977, v. 181, p. 277–285.
93. Karam S.M. Cell lineage in the stomach of normal and genetically manipulated mice. *Braz. J. Med. Biol. Res.*, 1998, v. 31, № 2, p. 271–279.
94. Karam S.M. Linear commitment and maturation of epithelial cells in the gut. *Front. Biosci.*, 1999, v. 15, p. D286–D298.
95. Karam S.M. and Leblond C.P. Dynamics of epithelial cells of the mouse stomach. I Identifications of proliferative cell types and pinpointing of the stem cells. *Anat. Rec.*, 1993, v. 236, p. 259–279.
96. Kauth Th. and Metz J. Immunohistochemical localization of glucagon-like peptide. Use of poly- and monoclonal antibodies. *Histochemistry*, 1987, v. 86, p. 509–515.
97. Kirkland S.C. Clonal origin of columnar mucous and endocrine cell lineages in human colorectal epithelium. *Cancer*, 1988, v. 61, p. 1359–1363.
98. Lacy E.R., Cowart K.S., King Y.S. et al. Epithelial response of the gastric mucosa to chronic sypberficial injury. *Yale J. Biol. Med.*, 1996, v. 69, p. 105–108.
99. Like A.A. and Chick W.L. Mitotic division in pancreatic beta cells. *Science*, 1969, v. 163, № 3870, p. 941–943.
100. Like A.A. and Chick W.L. Pancreatic beta cells replication induced by glucocorticoids in subhuman primates. *Amer. J. Pathol.*, 1974, v. 75, p. 329–341.
101. Logothetopoulos J. Islet cell regeneration and neogenesis. In: *Handbook of Physiology. V. 1. Endocrine pancreas*. Washington, Amer. Physiol. Soc., 1972, p. 67–89.
102. Logothetopoulos J., Brosky G. and Kern N.F. Islet cell proliferation in experimental and genetic diabetes. In: *The structure and metabolism of pancreatic islets*. Oxford-New York, Pergamon press, 1970, p. 15–23.
103. Marx M., Schmidt W. and Goberna R. Electronmikroskopische Untersuchungen zur Inselregeneration im Rattenpankreas nach subtotal Pankreatektomie. *Z. Zellforsch.*, 1970, Bd. 110, S. 569–587.
104. Melmed R.N., Benitez C.J. and Holt S.J. Intermediate cells of the pancreas. I. Ultrastructural characterization. *J. Cell Biol.*, 1972, v. 11, № 1, p. 449–475.
105. Melmed R.N., Benitez C.J. and Holt S.J. Intermediate cells of the pancreas. III. Selective autophagy and destruction of

- B-granules in intermediate cells of the rat pancreas induced by alloxan and streptozotocin. *J. Cell Sci.*, 1973, v. 13, p. 297–315.
106. Melmed R.N., Turner R.C. and Holt S.J. Intermediate cells of the pancreas. 11. The effects of dietary soybean trypsin inhibitor on acinar B-cell structure and function in the rat. *J. Cell Sci.*, 1973, v. 13, № 1, p. 279–295.
107. Pictet R. and Gonnet A. Cellules mites (exocrines et endocrines) dans le pancreas de la souris a piquants *Acomys cahirinus*. *C. R. Acad. Sci.*, 1966, v. 262, p. 1123–1125.
108. Pictet R., Orci L., Rowiller C. et al. Ultrastructural studies of the hyperplastic islets of Langerhans of spiny mice before and during the development of hyperglycemia. *Diabetologia*, 1967, v. 3, p. 188–211.
109. Potten C.S., Booth C. and Pritchard D.M. The intestinal epithelial stem cell: the mucosal governor. *Int. J. Exp. Pathol.*, 1997, v. 78, p. 219–243.
110. Potten C.S., Kellett M., Roberts S.A. et al. Measurement of in vivo proliferation in human colorectal mucosa using bromodeoxyuridine. *Gut*, 1992, v. 33, p. 71–78.
111. Prescott D.M. The cell cycle and the control of cellular reproduction. *Adv. Genet.*, 1976, v. 18, p. 99–117.
112. Qiao X.T., Ziel J.W., McKimpson W. et al. Prospective identification of a multilineage progenitor in murine stomach epithelium. *Gastroenterology*, 2007, v. 133, № 6, p. 1989–1998.
113. Rindi G., Ratineau Ch., Ronco A. et al. Targeted ablation of secretin-producing cells in transgenic mice reveals a common differentiation pathway with multiple enteroendocrine cell lineages in the small intestine. *Development*, 1999, v. 126, p. 4149–4156.
114. Saffouri B., Duval J.W., Arimura A. and Makhoul G.M. Effects of vasoactive intestinal peptide and secretin on gastrin and somatostatin secretion in the perfused rat stomach. *Gastroenterology*, 1984, v. 86, p. 839–842.
115. Schor S.S. and Bloom F.E. Acino-insular cells in normal rat pancreas. *Yale J. Biol. Med.*, 1970, v. 43, p. 47–49.
116. Setalo G. Light microscopic demonstration of acino-insular transformation. *Acta morphol. Acad. Sci. Hung.*, 1970, v. 18, p. 359–367.
117. Setalo G., Blatniczky L. and Vigh S. Quantitative investigation of spontaneous acino-insular transformation in young sexually mature rats. Short communication. *Acta Biol. Acad. Sci. Hung.*, 1971, v. 22, p. 361–363.
118. Setalo G., Blatniczky L. and Vigh S. Development and growth of the islets of Langerhans the rough acino-insular transformation in regenerating rat pancreas. *Acta Biol. Acad. Sci. Hung.*, 1972, v. 23, p. 308–325.
119. Shima K., Kuroda K., Matsuyama M. et al. Plasma glucagon and insulin responses to various in gastrectomized and normal subjects. *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, 1972, v. 3, № 3, p. 1042–1048.
120. Slak J.M.W. Developmental biology of the pancreas. *Development*, 1995, v. 121, p. 1569–1580.
121. Solcia E., Creutzfeld W., Falkmer S. et al. Human gastroenteropancreatic endocrine-paracrine cells. Santa-Monica. 1980 classification. In: *Cellular Basis of Chemical Messengers in the Digestive System*. New York, Acad. Press, 1981, p. 159–165.
122. Solcia E., Polak J.M., Pearse A.G. et al. Lausanne 1977 classification of gastroenteropancreatic endocrine cells. In: *Gut Hormones*. Edinburgh etc., Churchill Livingstone, 1978, p. 40–48.
123. Stacy A., Blaine I., Kevin C. et al. Adult pancreatic acinar cells give rise to ducts but not endocrine cells in response to growth factor signaling. *Development*, 2010, v. 137, p. 2289–2296.
124. Thiery S.P. and Bader S.P. Ultrastructure des îlots de Langerhans du pancreas humain normal et pathologique. *Ann. Endocrinol. (Paris)*, 1956, v. 27, p. 625–647.
125. Upchurch B.H., Aponte G.W. and Leiter A.B. Expression of peptide YY in all four cells types in the developing mouse pancreas suggest a common peptide YY-producing progenitor. *Development*, 1994, v. 220, p. 245–252.
126. Wright N.A. Epithelial stem cell repertoire in the gut: clues to the origin of cell lineages, proliferative units and cancer. *J. Exp. Pathol.*, 2000, v. 812, p. 117–143.
127. Xu X., D'Hoker J., Stange G. et al. B-cells can be generated from endogenous progenitors in injured adult mouse pancreas. *Cell*, 2008, v. 132, p. 197–207.
128. Yamada S., Kajima H., Fujimiya M. et al. Differentiation of immature enterocytes into enteroendocrine cells by Pdx 1 overexpression. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, 2001, v. 281, p. G229–G236.
129. Zafirova M., Petkova I., Atanassova D. et al. Immunohistochemical and electron microscope studies of rat islets of Langerhans one month after adult thymectomy. *Eur. J. Histochem.*, 1992, v. 36, № 4, p. 423–433.
130. Zaviacic M., Brozman M. and Jacobovsky I. Influence of fasting and stimulation of the rat gastric endocrine cells. Histochemical and ultrastructural study. *Histochemistry*, 1976, v. 49, p. 315–325.

Поступила в редакцию 14.06.2013
Получена после доработки 12.07.2013

REGENERATION OF ENDOCRINE GASTROENTEROPANCREATIC SYSTEM IN EXPERIMENTAL AND CLINICAL PATHOLOGY: CONCEPT DEVELOPMENT AND CURRENT PROBLEMS

V.F. Ivanova

Literature review contains the literature data and the results of author's own investigations describing the coming into being and the development of the concepts on the regeneration of endocrine gastroenteropancreatic (GEP) system under the conditions of norm, experimental and clinical pathology. Data analysis permitted to reveal the similarities and differences in the course of this process in various organs of the digestive system. Endocrine GEP system renewal occurs at different levels of its organization. At the tissue level, the endocrine cells renewal occurs via the transformation of exocrine cells into the endocrine ones and as a result of differentiation from stem cells via the «agranular» cell stage which are precursors of the endocrine cells. This pathway of regeneration is the major one after the damage. Regeneration at cellular level occurs through mitotic division of the differentiated endocrine cells (early stage of regeneration) and as a result of the formation granules with different hormonal profile in D-cells. At the intracellular level, the regeneration is realized through the intracellular structure restoration after their damage induced by the increase of cell functional activity accompanied by degranulation and dystrophic changes development

Key words: *endocrine cells, endocrine gastroenteropancreatic system, regeneration*

Department of Electron Microscopy, Central Research Laboratory; Department of Medical Biology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg