

В.Л.Быков

КЛЕТКИ ПАНЕТА: ИСТОРИЯ ОТКРЫТИЯ, СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ И РОЛЬ В ПОДДЕРЖАНИИ ГОМЕОСТАЗА В ТОНКОЙ КИШКЕ

Кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии (зав. — проф. В. Л. Быков), Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова

Клетки с ацидофильными гранулами в криптах тонкой кишки были впервые описаны, наряду с другими клетками эпителия кишки, в 1872 г. известным немецким анатомом, гистологом и антропологом Г. А. Швальбе, однако они были названы именем австрийского гистолога и физиолога Й. Панета, который провел их подробный морфологический анализ в 1888 г. В течение многих десятилетий роль клеток Панета (КП) оставалась полностью неизвестной, пока в 1960–1970-е годы не была обнаружена выработка ими антимикробных молекул. В настоящее время установлено, что КП продуцируют широкий спектр антимикробных соединений, регулируя численность и качественный состав микробных популяций в кишке. КП является важной частью защитных механизмов врожденного иммунитета слизистой оболочки кишки, однако, взаимодействуя с другими клетками, они участвуют и в адаптивных иммунных реакциях. Создавая в крипте высокие концентрации антимикробных веществ, КП защищают кишечные стволовые клетки от повреждения потенциально патогенными микроорганизмами, а выделяя ряд сигнальных молекул, они регулируют жизнедеятельность этих клеток, входя в качестве важного компонента в состав их ниши. Воздействуя на ткани хозяина и влияя на микробные популяции, КП играют существенную роль в поддержании гомеостаза в кишке.

Ключевые слова: *клетки Панета, кишка, эпителий, защитные механизмы*

Клетки Панета (КП), или экзокриноциты с ацидофильными гранулами, наряду с энтероцитами, бокаловидными клетками и энтероэндокринными клетками, представляют собой один из 4 типов дифференцированных высокоспециализированных эпителиальных клеток, которые обнаруживаются в криптах тонкой кишки (железах Либеркюна) человека и различных животных [21, 34]. Несмотря на свои ярко выделяющиеся морфологические признаки, КП были загадкой на протяжении более века после их первого описания, поскольку их функции оставались неизвестными. Представления о роли этих клеток в деятельности кишки и организма в целом претерпели за это время существенную эволюцию. Многие предположения, популярные в свое время (например, о пищеварительной или трофической функциях КП) и даже вошедшие в учебники, не получили подтверждения. Ситуация кардинально изменилась, когда было установлено, что в гранулах КП содержится лизоцим [117], вслед за которым в них были выявлены другие бактерицидные вещества [21, 45, 79], влияющие на качественный и количественный состав кишечной микробиоты. Открытия последних лет позволили существенно расширить представления о роли

этих клеток в поддержании гомеостаза в тонкой кишке, а также об их участии в патогенезе ряда клинически важных заболеваний кишки [11, 21, 40, 79, 84]. Установлены также важнейшие механизмы, регулирующие развитие и секреторную активность этих клеток. Целью настоящего обзора литературы явились анализ, систематизация и обсуждение сведений о структуре, развитии и функциях КП, основанные на данных как классических морфологических исследований, так и новейших молекулярно-биологических работ. Основное внимание в обзоре уделено КП человека, однако обсуждаются также и многие новейшие экспериментальные данные, полученные на животных, преимущественно на мышах, которые стали модельным объектом для изучения влияния целенаправленных генетических изменений на строение и функцию КП. Сведения о роли КП в развитии различных заболеваний кишки не включены в настоящий обзор, поскольку они требуют самостоятельного подробного анализа.

История открытия КП. Открытие экзокриноцитов с ацидофильными гранулами в тонкой кишке обычно связывают с именем Йозефа Панета (Joseph Paneth, 1857–1890) — австрийского врача, гистолога и физиолога, который

Сведения об авторе:

Быков Владимир Лазаревич (e-mail: vbykov@spmu.rssi.ru), кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии,

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, 197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, 6–8

был профессором кафедры физиологии сначала в г. Бреслау (ныне — г. Вроцлав), потом в Вене. Он был широко образованным ученым, который, помимо медицины и биологии, проявлял большой интерес к философии, психологии и психопатологии. Для того, чтобы оценить место этого интересного человека в науке, достаточно сказать, что он был близким другом и объектом пристального изучения Зигмунда Фрейда, а также состоял в постоянной переписке с Фридрихом Ницше. Подробное описание клеток с ацидофильными гранулами в тонкой кишке Й. Панет представил в статье, опубликованной им в 1888 г. в журнале «Archiv für mikroskopische Anatomie» [80] — за 2 года до своей смерти, которая наступила от туберкулеза, когда ученому было всего 32 года. Панет провел детальное микроскопическое исследование крипт Либеркюна в тонкой кишке, уделив особое внимание клеткам с ацидофильными гранулами. Он отметил их отличия от окружающих эпителиоцитов крипты, в особенности от бокаловидных клеток. Описанные им клетки тонкой кишки довольно быстро получили общепринятое эпонимическое наименование, которое, просуществовав около 120 лет, одним из очень немногих было включено и в последние Международные термины по цитологии и гистологии человека [3].

Между тем, несмотря на распространенное и устоявшееся название, приоритет первого описания этих клеток не принадлежит Й. Панету, что подтверждается как изучением первоисточников, так и многочисленными указаниями в литературе [51, 65, 96, 136]. Впервые клетки кишечных крипт с ацидофильными гранулами описал, наряду с другими клетками тонкой кишки, выдающийся немецкий анатом, гистолог и антрополог, в то время приват-доцент (в дальнейшем — профессор) Университета Фрайбурга Густав Альберт Швальбе (Gustav Albert Schwalbe, 1844–1916), поместивший свою статью в том же журнале, что и Й. Панет, в 1872 г. (т.е. 16 годами ранее Панета) [106]. Наибольшую известность Г. А. Швальбе принесли крупные труды по антропологии; его перу принадлежат также учебник неврологии, книги по анатомии глаза и уха. В 1868 г. он и шведский исследователь Отто Христиан Ловен одновременно и независимо описали вкусовые почки у человека и животных (в дальнейшем часто упоминаемые в литературе как «тельца Швальбе»), по интересному совпадению опубликовав свои наблюдения в одном томе того же журнала (Archiv für mikroskopische Anatomie, Bd. 4, S. 96–110 и S. 154–187), в котором 4 годами позднее будут описаны клетки с ацидофильными гранулами. Именем Г. А. Швальбе названы около

десять описанных им структур глаза и нервной системы.

К чести Й. Панета надо заметить, что он сам никогда не приписывал себе приоритета открытия этих клеток. Более того, в своей статье он сослался на работу Г. Швальбе и даже привел один из его рисунков. Тем не менее, клетки с ацидофильными гранулами получили свое название в признание заслуг Й. Панета — считается, что именно благодаря его усилиям сложилось представление об этих клетках, как о самостоятельном типе эпителиоцитов, постоянно присутствующем в кишечных криптах человека и животных.

Менее ясны происхождение и обоснованность другого названия КП, которые в некоторых источниках в качестве синонима именуется клетками Давидовфа [39, 119]. Последнее название связывают с именем немецкого гистолога М. фон Давидовфа (M. von Davidoff), ученика Карла Вильгельма фон Купфера, преподававшего в Мюнхенском университете, который был соавтором известного в свое время учебника гистологии [24], однако сведения о его роли в изучении этих клеток в доступной литературе отсутствуют и не раскрываются в эпонимических словарях [119]. Интересно, что в самом упомянутом учебнике А. Бома и М. Давидовфа клетки с апикальной зернистостью описаны как КП.

Ситуация с эпонимическими названиями этих клеток усложнилась еще и в связи с тем, что, вероятно, вследствие созвучия фамилий, в некоторых отечественных источниках в качестве первооткрывателя этих клеток упоминают Константина Николаевича Давыдова (1877–1960), российского ученого, работавшего большую часть своей жизни во Франции, который получил известность как выдающийся специалист в области зоологии и эмбриологии беспозвоночных. Очевидно, однако, что в силу своего возраста он не мог иметь никакого отношения к открытию экзокриноцитов с ацидофильными гранулами в тонкой кишке, описание которых появилось в печати последовательно в 1872 и 1888 г.

Распространенность и топография КП.
Видовая распространенность КП. КП обнаружены в кишечных криптах у млекопитающих — человека, мыши, морской свинки, крысы, золотистого хомячка, летучей мыши, обезьяны, зайца, кролика, быка, овцы, лошади. Расположение КП в кишечнике указанных животных в целом сходно с таковым у человека. Эти клетки, однако, не найдены в кишке свиньи, енота, кошки и собаки [22, 74, 102]. В ряде источников указывается, что КП встречаются также у многих земноводных и рептилий, у которых они рассеяны по всему

пищеварительному тракту [65, 96]. Вместе с тем, в литературе имеются сведения об отсутствии КП у земноводных [54] и рептилий [89]. КП также не описаны у птиц [19].

Распределение КП в тонкой кишке. У человека и млекопитающих животных тонкая кишка является главным и постоянным местом расположения КП в пищеварительном тракте. Между тем, несмотря на длительную историю изучения КП, различные источники приводят не всегда совпадающие данные о характере распределения этих клеток в различных участках тонкой кишки, даже применительно к одному виду. При общей характеристике популяции КП у млекопитающих современные исследователи отмечают, что у большинства видов они располагаются в каждой крипте тонкой кишки, а их общее содержание нарастает 3–5-кратно в каудальном направлении [21]. Однако эти сведения представляются чрезмерно обобщенными и не полностью соответствующими разнообразным, а иногда и противоречивым, данным оригинальных исследований. Так, одни авторы сообщают, что у человека содержание КП сравнительно невелико в двенадцатиперстной кишке (ДПК), а в тощей (ТК) и подвздошной кишке (ПК) их количество выше и примерно одинаково [51, 105], другие — приводят данные, что в ДПК и ПК у человека КП более многочисленны, чем в ТК [116].

Вопрос о том, все ли крипты тонкой кишки человека содержат КП и в каком количестве, также, по-видимому, не имеет окончательного ответа. По данным изучения биоптатов ПК человека, количество КП в одной крипте колеблется в пределах от 0 до 10, составляя, в среднем, 2,5 [36], близкие средние значения (2,8 КП в одной крипте) получены при исследовании биоптатов ДПК [38]. В другой серии наблюдений на случайных срезах тонкой кишки человека через область крипт КП обнаружены в 48,5% крипт ДПК, в 74% — ТК и в 73,5% — крипт ПК [51]. Некоторые авторы настаивают на том, что детальное исследование позволяет выявить КП почти в каждой крипте ТК и ПК человека [64, 65]. В материалах обзорного характера сведения о содержании КП нередко приводятся без уточнения видовой принадлежности и/или отдела кишки. Так, сообщается, что в каждой кишечной крипте располагаются 5–15 [93] или около 20 КП [84].

Отсутствуют единообразие данных и общая единая закономерность в описании распределения КП и у изученных животных. У мыши плотность расположения КП весьма велика, в среднем — 30–50 КП на одну крипту [29, 31, 107, 130]. Она увеличивается у данного вида от ДПК к ТК, одна-

ко, снижена в ПК [31]. У крысы этот показатель возрастает от ДПК к ПК [20], у овцы [41] и кролика [35] он максимален в ТК и минимален — в ПК. В ДПК у крысы КП обнаружены в 51–77% [68] крипт.

Несовпадение полученных результатов, вероятно, связано с различными причинами, среди которых могут быть неоднородность или недостаточное количество изученного материала, различные способы подсчета КП, а также использование разных методов идентификации КП. Более точные результаты неизменно получаются с помощью специальных методов окраски КП или гистохимических методов их выявления [38, 64]. Оптимально — специфическое иммуноцитохимическое выявление компонентов гранул КП, например, лизоцима [107] или дефензинов [21, 84].

В старой и современной литературе имеются отдельные описания единичных КП в эпителии ворсинок тонкой кишки человека [56, 65]. Указывается, в частности, что на одном продольном срезе ворсинки ПК у человека встречаются 1–2 КП. При перемещении в эпителий ворсинки КП изменяют свою форму, которая из пирамидной превращается в столбчатую [36]. Постоянное присутствие КП в эпителии ворсинок отмечается как видовая особенность опоссума [24]. Между тем, некоторые исследования не смогли подтвердить данные о расположении КП в эпителии кишечных ворсинок у человека [51].

КП вне тонкой кишки. В норме в желудке КП отсутствуют [85], однако могут встречаться в его эпителии при патологических состояниях (гастрит, язвенная болезнь, рак), особенно при кишечной метаплазии слизистой оболочки желудка [51, 124]. В толстой кишке КП, по одним данным, не встречаются [78, 85], по другим — могут обнаруживаться в небольшом количестве, вплоть до прямой кишки [65]. Они характерны для заболеваний толстой кишки (опухоли, туберкулез, язвенный колит). Изредка немногочисленные КП выявляются в нормальном и воспаленном червеобразном отростке [51, 65, 105]. КП встречаются в пищеводe на фоне воспалительных явлений (в особенности при пищеводe Барретта) [79, 115].

Строение КП. Общие особенности структурной организации. КП имеют форму фляжки, или усеченной пирамиды, с широким основанием, которым они контактируют с базальной мембраной эпителия кишечной крипты, и с узким апикальным концом, достигающим просвета крипты. Ядро КП — сферическое, с преобладанием эухроматина и крупным ядрышком, смещено в базальную часть клетки. Цитоплазма окрашивается слабо, за исключением апикальной части над

ядром, где она содержит крупные округлые ярко эозинфильные гранулы примерно одинаковых размеров. За пределами КП (в просвете крипты) эти гранулы не обнаруживаются [51]. Электронно-микроскопическое исследование выявляет на апикальной поверхности КП короткие микроворсинки, выступающие в просвет крипты. Очень сильно развитая гранулярная эндоплазматическая сеть (грЭПС) представлена многочисленными расширенными цистернами, которые занимают значительную часть цитоплазмы, особенно в ее околядерной части. Крупный комплекс Гольджи, содержащий небольшие мембранные пузырьки, располагается в надъядерной цитоплазме [5, 6, 30, 84, 102, 128, 129]. Для КП характерны также многочисленные митохондрии и хорошо развитый лизосомальный аппарат, однако детали его строения и функции остаются предметом дискуссии.

В ранних электронных гистохимических исследованиях маркерный фермент лизосом — кислая фосфатаза — был выявлен в незрелых и зрелых секреторных гранулах КП, однако о его присутствии в лизосомах не упоминается [77]. E. O. Riecken и A. G. E. Pearse [91] на светооптическом уровне выявили кислую фосфатазу и другие ферменты в апикальной части КП, предполагая, что они локализируются в секреторных гранулах. Напротив, другие авторы описали активность кислой фосфатазы в лизосомах КП, но не в зрелых и незрелых секреторных гранулах [20, 98]. Гистохимические исследования обнаружили в цитоплазме КП у человека следующие ферменты: аминопептидазу, неспецифическую эстеразу, сукцинатдегидрогеназу, лактатдегидрогеназу, изоцитратдегидрогеназу, NaDH_2 -диафорузу, глюкозо-6-фосфатазу, карбоангидразу и моноаминоксидазу. Эти ферменты выявляются в апикальной части КП вне связи с гранулами [64, 91].

Секреторные гранулы КП являются их важнейшей отличительной чертой. Их размеры колеблются в пределах 1–3 мкм и занимают апикальную, надъядерную часть КП. Число и размеры гранул сильно варьируют у различных видов. Их морфологические особенности могут частично зависеть от метода фиксации [49]. Они хорошо сохраняются при использовании обычных гистологических фиксаторов [51], за исключением содержащих уксусную кислоту, которая быстро разрушает гранулы [64]. Подобно секреторным гранулам панкреатоцитов, они подвергаются быстрому распаду с началом аутолиза клеток [64].

Тинкториальные свойства гранул хорошо изучены. При окрашивании гематоксилином — эозином контраст между ядром, цитоплазмой, секреторными гранулами и соединительной тка-

нью, окружающей крипту, невелик, отчего этот метод окраски неоптимален для изучения КП [64]. С гранулами слабо связываются также такие красители, как пикриновая кислота, оранжевый Г, конго красный и йодный зеленый. Они несколько лучше воспринимают сафранин, азан и альциановый синий. Наиболее контрастно секреторные гранулы выявляются метиленовым синим, флоксином — тартразином по Лендруму [63] (ярко-красный цвет гранул) и трихромом по Массону (интенсивный красный цвет) [38, 41, 64, 65]. Высокая контрастность гранул КП (ярко-синее окрашивание) отмечена и при использовании р-диметиламинобензальдегид-нитритного метода [38].

На ультраструктурном уровне секреторные гранулы КП обычно характеризуются высокой электронной плотностью. Они имеют либо гомогенное строение, либо состоят из плотного центра, окруженного более светлым пояском [20, 130]. Зрелые КП у человека, обезьяны, зайца, морской свинки и летучей мыши содержат гомогенные электронно-плотные гранулы, однако, незрелые гранулы иногда имеют неоднородное строение — плотный центр и светлую периферию. Такая же структура типична для зрелых гранул в КП у мыши. У крысы и золотистого хомячка они имеют переменную электронную плотность. Выделение секрета из гранул КП происходит механизмом мерокринной секреции, в ходе которой мембраны гранул сливаются с апикальной частью плазмолеммы [1, 102, 128].

Гистохимические свойства секреторных гранул КП обладают видовыми особенностями: в КП у человека, овцы и морской свинки они дают умеренно выраженную ШИК-реакцию, устойчивую к диастазе, а в гранулах КП у мыши она очень интенсивна [41, 64, 109]. Секреторные гранулы КП содержат центральную часть с высокой концентрацией белков и углеводов, которая в КП у грызунов окружена слоем муцинозных веществ [62, 109, 114, 118]. Гранулы КП у человека и животных содержат высокие концентрации цинка [6, 37, 103, 111], который связан с белками и, как предполагается, играет роль стабилизатора и активатора ферментов. Введение веществ, образующих хелатные соединения с цинком, вызывает повреждение КП, вплоть до их полной гибели [2, 4, 103].

Антимикробные соединения в гранулах КП.

В секреторных гранулах КП у человека и грызунов накапливается широкий спектр антимикробных веществ, синтезируемых этими клетками и выделяемых ими в просвет крипты, откуда они далее проникают в просвет кишки.

Лизоцим (мурамидаза) впервые обнаружен в КП А. J. Speese в 1964 г. [117], в дальнейшем его присутствие подтверждено многими исследованиями, в том числе иммуногистохимическими методами, которые выявили его в секреторных гранулах, комплексе Гольджи и некоторых лизосомах [42, 47, 60]. Лизоцим, открытый в 1922 г. английским исследователем Александром Флемингом, который позднее стал всемирно знаменитым «отцом» пенициллина, является ферментом, разрушающим пептидогликаны микробных стенок и вызывающим лизис бактерий, преимущественно грамположительных. Резко сниженное содержание лизоцима в КП обнаружено у новорожденных детей, страдающих некротическим энтероколитом [32], в связи с чем предполагается, что его дефицит может способствовать большей уязвимости кишки и транслокации бактерий через эпителий слизистой оболочки с последующим развитием сепсиса.

Дефензины (α и β) относятся к семейству мелких катионных гидрофобных антимикробных пептидов, наиболее широко представленных в организме. Они избирательно активно взаимодействуют с фосфолипидами клеточной мембраны микроорганизмов, вызывая их гибель, но не повреждая окружающие клетки макроорганизма. Первые α -дефензины в кишке были выявлены в КП у мыши и названы криптдинами (сокращение от англ. «crypt defensins» — защитники крипты) [78]. В настоящее время из КП у мыши выделены более двух десятков изоформ криптдинов, а также дефензиноподобные CRS-пептиды. У мышей локализация α -дефензинов ограничена КП [94]. У человека α -дефензины, помимо КП, содержатся также в нейтрофилах и некоторых типах макрофагов. В отличие от α -дефензинов, различные представители семейства β -дефензинов экспрессируются большинством эпителиальных клеток тонкой и толстой кишки.

В КП у человека идентифицированы 2 вида кишечных α -дефензинов (HD — Human Defensins): HD-5 и HD-6, которые локализуются внутри секреторных гранул [85]. Подобно другим α -дефензинам, HD-5 и HD-6 являются мощными антимикробными пептидами, которые обеспечивают резистентность к развитию заболевания при контакте с энтеропатогенными микроорганизмами — грамположительными и грамотрицательными бактериями, грибами и некоторыми инкапсулированными вирусами. Количественно они резко преобладают над другими антимикробными пептидами, содержащимися в КП [21].

Дефензины синтезируются в виде полипептидной молекулы-предшественника (пропеп-

тида), которая посттрансляционно подвергается ферментному протеолитическому расщеплению с образованием активных пептидов: в КП у мышей — под влиянием металлопротеиназы МПМ-7 [13], в КП у человека — в результате воздействия трипсина [13, 33]. Концентрация α -дефензинов (криптдинов) в кишечных криптах у мышей примерно в 1000 раз превышает их минимальную бактерицидную концентрацию, поэтому КП создают в криптах стерильное микроокружение, необходимое для защиты компартмента, содержащего стволовые клетки, а также снижают уровень бактериальной колонизации слизистой оболочки кишки [40]. Вклад α -дефензинов КП в иммунитет слизистой оболочки кишки хорошо иллюстрируется опытами на трансгенных мышях, которые после переноса гена HD-5 в их КП выжили при пероральном заражении патогенными бактериями в дозе, в 10 000 раз превышавшей LD₅₀ для обычных мышей [95].

Дефензины выделяются КП при взаимодействии с бактериями (грамположительными и грамотрицательными) или бактериальными продуктами, секреторная реакция является быстрой и дозозависимой [13, 28, 52]. Секреция дефензинов КП защищает тонкую кишку от энтеропатогенных микроорганизмов [21, 95], однако в связи с их конститутивной продукцией они, по-видимому, играют не менее важную (возможно, даже критическую) роль в кишечном гомеостазе, регулируя состав эндогенной микрофлоры, колонизирующей крипты и эпителий ворсинок [21]. На экспериментальных моделях с недостаточной или избыточной продукцией дефензина отмечены сдвиги доминирующих видов бактерий в кишке без изменения общего количества кишечных микробов [94]. Таким образом, антимикробные молекулы, вырабатываемые КП (в первую очередь, дефензины), поддерживают гомеостатическое равновесие между колонизирующей микробиотой и врожденными механизмами защиты макроорганизма от энтеропатогенных микроорганизмов.

Зрелые функционально активные формы дефензинов КП обладают высокой устойчивостью и сохраняются в высоких концентрациях в просвете не только тонкой, но и толстой кишки, обеспечивая бактерицидный эффект [71]. Таким образом, КП регулируют состав микрофлоры и поддерживают врожденный иммунитет не только в тонкой, но и в толстой кишке.

Секреторная фосфолипаза A₂ II типа (sPLA₂) относится к антимикробным ферментам, содержащимся в гранулах КП [76, 110]. Она выделяется из КП в просвет кишки, разрушая микробы вследствие расщепления поверхностных фосфо-

липидов. Ее секреция индуцируется бактериальными продуктами, например, липополисахаридами (ЛПС) [50] и усиливается при воспалительных заболеваниях кишки [61].

Ангиогенины, как указывает их название, являются молекулами, стимулирующими новообразование сосудов. Недавние исследования, однако, установили, что они содержатся также в гранулах КП и оказывают действие, направленное против ряда распространенных микробов [52]. Их секреция в просвет кишки усиливается под влиянием микробных продуктов и влияет на численность и состав микробной популяции [52, 69].

Другие антимикробные молекулы, которые продуцируются КП, включают антимикробный фактор лектин RegIII γ , который связывается с пептидогликанами бактерий и экспрессируется КП и энтероцитами, RegIII β , который близок RegIII γ и также связывается с пептидогликанами, CRP-дуктин, вызывающий агрегацию бактерий, модулятор воспаления резистинподобную молекулу- β (RELM β), особенно эффективную против гельминтов [131].

Полииммуноглобулиновый рецептор. Иммуноцитохимическим методом в КП у человека и крысы еще в середине 1970-х годов были выявлены иммуноглобулины IgA и IgG [43, 92], однако в течение долгого времени считалось, что это — результат захвата ими иммунных комплексов, содержащих иммуноглобулины, или бактерий, покрытых IgA. Полагали, что перенос иммуноглобулинов (в частности, IgA) в кишечную слизь осуществляют только энтероциты (каемчатые клетки). Между тем, недавно в КП выявлен pIgR — полииммуноглобулиновый рецептор (белок и его иРНК), который обеспечивает секрецию иммуноглобулинов (димеров IgA и пентамеров IgM) на апикальной поверхности КП. Здесь pIgR подвергается протеолизу, и через апикальную часть плазмолеммы выделяется секреторный IgA (SIgA) — комплекс димера IgA с фрагментом pIgR — секреторным компонентом. SIgA, препятствуя процессам адгезии и адсорбции возбудителей (бактерий и вирусов) на клетках кишки, является главным молекулярным механизмом, обеспечивающим специфический местный иммунитет слизистой оболочки. В КП у человека pIgR локализуется в секреторных гранулах вместе с лизоцимом и IgA [125]. Эти данные показывают, что КП, наряду со своей известной ролью в реакциях врожденного иммунитета, участвуют в приобретенном (специфическом) иммунитете на уровне слизистой оболочки кишки.

Другие факторы, вырабатываемые КП — связь с воспалением, иммунной защитой и

регенерацией. КП как у мышей, так и у человека, конститутивно вырабатывают провоспалительный фактор ФНО- α [58, 122], который накапливается в их секреторных гранулах [104]. При избирательном разрушении КП дитизоном выделяющийся из них ФНО- α вызывает волну усиленной пролиферации клеток кишечного эпителия вследствие активации механизма, опосредованного фактором NF- κ B [111, 112]. В отличие от ФНО- α , выработка КП провоспалительного цитокина ИЛ-17, который обычно продуцируется активированными Т-лимфоцитами, является индуцибельной и усиливается при повреждении КП. ИЛ-17 локализуется в гранулах КП и взаимодействует с ФНО- α при остром воспалении, причем местные сдвиги содержания цитокинов в слизистой оболочке кишки, опосредованные КП, могут участвовать в быстрых реакциях на системные воспалительные факторы [120]. Регулируя состав комменсальной микробиоты, КП могут влиять на реакции адаптивного иммунитета, воздействуя на содержание клеток с фенотипом CD4⁺Tx17 и на соотношение Tx17/Treg в собственной пластинке слизистой оболочки кишки [94].

Секреторные продукты КП у человека вызывают хемотаксис и миграцию дендритных антиген-представляющих клеток, индуцирующих иммунные реакции путем активации наивных Т-лимфоцитов. Они значительно активнее, чем дефензины, индуцируют выработку хемокина ИЛ-8 эпителиальными клетками кишки [55]. ИЛ-8 привлекает в собственную пластинку слизистой оболочки нейтрофилы, макрофаги, тучные клетки. При этом усиливается также выработка и других провоспалительных цитокинов — ИЛ-13, ФНО- α , ИЛ-1 β , RANTES и ТФР- β 1. Сходными свойствами обладает α -дефензин мышей криптин-3, который усиливает выработку хемокина ИЛ-8 эпителиоцитами кишки [67]. Таким образом, КП способны вызвать общую воспалительную реакцию. Секрет КП, очевидно, содержит, помимо дефензинов, другие компоненты, которые опосредуют связь между реакциями врожденного и приобретенного иммунитета в кишке, а дефензины участвуют в ранее неизвестном механизме паракринной регуляции, координирующем антимикробную активность КП с индукцией воспалительной реакции в кишке [13, 55, 67].

КП у человека являются единственными эпителиальными клетками пищеварительного тракта, активно выделяющими растворимый FAS-лиганд (FAS-L, или CD95L), который обычно экспрессируется активированными Т-лимфоцитами и вызывает апоптоз различных клеток-мишеней, обладающих соответствующим рецептором (FAS,

или CD95) [73]. Поскольку сами КП не содержат FAS-рецептора, выделяемый ими FAS-L не может вызвать у них «аутокринное самоубийство». Высказано предположение, что КП благодаря экспрессии FAS-L способны уничтожать потенциально активированные аутореактивные Т- и В-лимфоциты, а также аномальные (например опухолевые) энтероциты с нарушенной поляризованностью. Тем самым КП, возможно, уничтожают опасные энтероциты, частично обуславливая хорошо известный, но загадочный факт — относительную редкость опухолей тонкой кишки. У человека и крысы в КП обнаруживается эпидермальный фактор роста (ЭФР) [88] — пептид, стимулирующий пролиферацию и дифференцировку клеток и обладающий цитопротективным и регенераторным свойством в пищеварительном тракте. Сами КП располагают рецепторами ЭФР [97].

Регуляция секреции КП. Механизм регуляции секреции КП посвящена обширная литература. Холиномиметики и неспецифическая активация G-белка с помощью NaF и $AlCl_3$ индуцируют обильную секрецию КП [83, 99, 100], в частности, усиливают выделение лизоцима в 20–40 раз, а антагонист мускариновых рецепторов (атропин) блокирует дегрануляцию КП [101]. КП захватывают адреналин и норадреналин, а также их предшественники L-ДОФА и дофамин [6]. Химическая симпатэктомия в результате введения 6-гидрокси-дофамина угнетает секрецию КП, сохраняя свой эффект даже спустя 12 мес после воздействия [7]. Установлено, однако, что β - и α -адреноблокаторы не влияют на активность КП [16]. Ваготомия и симпатэктомия вызывают увеличение размеров гранул КП [6]. После двусторонней ваготомии в КП тощей кишки у крыс развиваются нарушения процессов синтеза и секреции, изменяется структура гранул [1]. Глюкагон и инсулин увеличивают число гранул КП, не влияя на их размеры [8]. Предполагается, что ваготомия, симпатэктомия, глюкагон и инсулин увеличивают содержание гранул в КП, вероятно, задерживая процесс секреции, а глюкагон и инсулин угнетают также образование гранул [96]. В механизмах секреции КП большую роль играют концентрации Ca^{2+} в их цитозоле (Ca^{2+i}) [101], которые регулируют состояние потенциал-зависимых Ca^{2+} -активируемых K^+ -каналов (mIKCa1), открывающихся в ответ на изменения концентрации Ca^{2+i} . В эпителии кишки эти каналы обнаруживаются только в КП. Ингибиторы mIKCa1 на 50–60% блокируют стимулированную секрецию КП [14, 78].

После того, как было установлено, что КП выделяют содержимое своих гранул в ответ на воздействие микробных продуктов — таких как ЛПС, липотейхоевая кислота, мурамилдипептид или липид А [13, 28, 52, 90], возник вопрос о том, какие рецепторы улавливают присутствие кишечных бактерий и опосредуют секреторную реакцию КП, однако в течение некоторого времени он оставался без ответа. В настоящее время установлена роль двух видов патоген-распознающих рецепторов, входящих в систему врожденного иммунитета и способных идентифицировать характерные биохимические последовательности микробных молекул. Это — цитоплазматические NOD-подобные белки и толл-подобные рецепторы (TLR), которые обычно связаны с плазмолеммой. Сочетание методов иммуноцитохимии, гибридизации *in situ* и лазерной микродиссекции позволило установить, что иРНК белка NOD2 экспрессируется в КП, наиболее активно — в терминальном отделе ПК. NOD2 регулирует секрецию КП α -дефензинов, однако экспрессия ими RegIII γ , RegIII β , CRP-дуктина и RELM β является независимой от NOD2 [131].

В КП выявлены несколько видов TLR, включая TLR-2, -4, -5 и -9 [93, 123]. У мышей с дефектом TLR-сигнального адаптора MyD88 отсутствует экспрессия генов RegIII γ , RegIII β , CRP-дуктина и RELM β , что делает их высоковосприимчивыми к патогенным бактериям. Активация молекулы MyD88, обуславливающая нормальную секреторную деятельность КП, способствует ограничению проникновения в эпителий кишки, переноса через него в брыжеечные лимфатические узлы и дальнейшей диссеминации бактерий, относящихся как к комменсалам, так и патогенным видам [25, 131]. Получены данные, показывающие, что КП оказывают решающее влияние на число бактерий, непосредственно взаимодействующих со слизистой оболочкой в пределах узкого и сравнительно непроницаемого замкнутого пространства, ограниченного кишечной слизью [131].

В КП у мыши и человека отмечен высокий уровень экспрессии TLR9, который локализован в области их гранул, что отличает его от других TLR, связанных с поверхностью клеток. Поскольку TLR9 распознают ДНК микробов, выделяющуюся только после их гибели, предполагается, что КП захватывают продукты неполного переваривания микробов макрофагами, причем микробная ДНК взаимодействует с их TLR9, вызывая их дегрануляцию. Введение мышам лиганда TLR9, вызывая массивную дегрануляцию КП, обуславливает повышенную устойчивость животных к вирулентным бактериям. Лиганд TLR3 также приводит к

быстрой дегрануляции КП, тогда как агонисты TLR4 и TLR5 обуславливают отсроченную дегрануляцию, опосредованную ФНО- α [93].

Развитие и жизненный цикл КП.

Исследования с использованием облученных животных [86], а также данные автордиографии [29, 30] показали, что КП образуются в крипте из эпителиальных клеток-предшественников. В настоящее время представления о неэпителиальном генезе КП [27], в частности, об их развитии из нервного гребня [82], более не пользуются поддержкой.

Распространено мнение, что, поскольку КП являются терминально дифференцированными клетками, они не синтезируют ДНК и не делятся [29]. Приводятся данные, что после длительного введения ^3H -тимидина мышам в криптах ДПК только 1 КП из 6261 содержала метку [130]. Однако, согласно результатам автордиографического изучения биоптатов ПК у человека, 0,03% КП находятся в состоянии митотического деления, а 0,14% — включают ^3H -тимидин. Подсчитано, что продолжительность митоза в этих клетках равна примерно 1 ч, S-фазы — 10 ч, G₂-периода — 3 ч, генерационное время (длительность периода полного клеточного цикла между делениями материнской и дочерних клеток) — 2 сут, а длительность периода обновления — 150–200 сут [36]. При изучении биоптатов ПК у здорового человека с помощью иммуногистохимического метода показано, что примерно 1 из 10 КП участвует в процессе пролиферации [38]. Имеются также сообщения о митотически делящихся КП и включении метки в 11% КП ДПК у мышей через 1 ч после введения ^3H -тимидина. При этом генерационное время составило для КП 80 ч, а длительность S-фазы — 8,7 ч [126]. В изолированной перфузируемой петле кишки у кролика также наблюдаются митотически делящиеся КП [57].

Длительность жизненного цикла КП оценивается примерно в 3 нед [29], 4 нед [53] или даже 6–8 нед [23], что существенно превышает продолжительность жизни каемчатых энтероцитов, которые полностью обновляются в течение периода длительностью от 3 сут (у мыши) до 7 сут (у человека) с момента их образования из кишечных стволовых клеток (КСК) [87]. Хотя КП происходят из тех же КСК, что и остальные клетки в крипте, в отличие от их большинства они не мигрируют в сторону ворсинки (по оси «крипта—ворсинка»), где те гибнут, подвергаясь удалению с ее апикальной части [29, 30] или претерпевая апоптоз [48]. Вместо этого они смещаются к осно-

ванию (дну) крипты из пролиферативной зоны, содержащей КСК [31, 79].

Анализ дифференцировки КП из КСК у мыши показал, что самые мелкие КП с небольшими гранулами располагаются в позициях 6 и 7 (сразу над и под зоной КСК), а самые крупные, содержащие большие гранулы, — в позициях 1 и 2 у дна крипты. Поскольку размеры КП, их гранул и частота гибели являются показателями возраста КП, последний коррелирует с их расположением в крипте: самые старые КП находятся вблизи дна крипты, а самые молодые — выше. После однократной инъекции или непрерывного введения ^3H -тимидина первые меченые КП располагаются высоко в крипте, в дальнейшем они преобладают в более низких позициях и, наконец, мигрируют в дно крипты, занимая позицию 1, где находятся наиболее дифференцированные КП [23, 26, 34, 51, 130]. Динамика локализации КП в ПК у человека прослежена с помощью автордиографического анализа серии биоптатов после введения ^3H -тимидина. Спустя 15 и 30 мин меченые КП выявлены в крипте в пределах позиций 1–10, через 9 и 18 сут они обнаружены не только в основании крипт, но и в их средней и верхней частях (вплоть до позиции 28). Отдельные КП перемещаются далее вверх по оси «крипта – ворсинка», некоторые из них даже достигают верхушки ворсинки, однако большинство погибают в различных позициях в нижней ее части [36].

Ультраструктурное иммуноцитохимическое исследование развивающихся КП в криптах ДПК у человека показало, что наиболее ранним признаком их дифференцировки служит появление лизоцима в комплексе Гольджи. В зрелых КП иммунореактивный лизоцим обнаруживается в цистернах грЭПС, комплексе Гольджи, конденсирующих вакуолях, гранулах и лизосомах. Созревание КП характеризуется прогрессирующим накоплением лизоцима в секреторных гранулах, а старение клеток — его диффузией в гиалоплазму [72].

Рядом с КП в крипте выявляются также клетки, которые относят к «промежуточным», «переходным», или «гранулярно-слизистым», поскольку они содержат как муцины, так и электронноплотные гранулы. Предполагают, что эти клетки являются либо КП, претерпевающими превращение в бокаловидные клетки, либо предшественниками клеток обоих типов [46, 130]. Завершившие свой жизненный цикл КП погибают в области основания крипты и фагоцитируются моноцитами/макрофагами [6, 36]. Гибнущие КП чаще встречаются в позиции 1, чем выше позиции 3 [23, 36].

Дифференцировка, созревание и расположение КП в крипте регулируются с помощью Wnt-сигнального пути посредством активации механизма β -катенин /Tcf-4 [18, 133]. Ген Fzd5 (рецептор Wnt-сигнальных пептидов) специфически экспрессируется в КП, а его делеция приводит к тому, что незрелые КП произвольно располагаются вдоль всей оси «крипта – ворсинка». Эти нарушения объясняют угнетением Wnt-зависимой экспрессии рецептора EphB3 (направляющего миграцию клеток — см. ниже), МПМ-7 и криптина, которые играют важную роль в созревании КП и определении их расположения [133]. У мышей, длительно получающих рацион, соответствующий современному питанию «западного» типа, происходили изменения КП, которые появлялись на ворсинках и усиленно (в 10–50 раз активнее) вырабатывали лизоцим, дефензины и экспрессировали Fzd5. Аномальное расположение и дифференцировка КП связаны с эктопической активацией Wnt-сигнальной системы (на ворсинке) и усиленной экспрессией рецептора EphB2, контролирующего миграцию клеток [135].

У мышей с делецией гена-супрессора опухолей APC, называемого также «геном-сторожем крипты» (приводит к активации β -катенина), в криптах усилена пролиферация клеток, что сопровождается нарушением их архитектоники, смещением КП за пределы крипт и нарушением их дифференцировки [9]. Снижение активности β -катенина также угнетает дифференцировку КП [10].

Недавно обнаружено, что транскрипционный фактор Sox9, который контролируется Wnt-зависимым геном и экспрессируется в зоне КСК, крайне важен для дифференцировки КП: нокаутные мыши, лишённые гена Sox9, имеют активные стволовые клетки, но демонстрируют полное отсутствие КП [17, 75]. Помимо участия в регуляции клеточного цикла, комплекс β -катенин/Tcf контролирует экспрессию системы Eph/ephrin (эфриновых рецепторов/эфринов-лигандов), которая играет центральную роль в правильном пространственном распределении дифференцированных эпителиальных клеток различных типов по оси «крипта – ворсинка». Взаимодействие в системе EphB/ephrin-B влияет на состояние цитоскелета и адгезии клеток, регулируя их взаимное отталкивание и миграцию. Максимальный уровень EphB2-рецептора обнаружен в пролиферативной зоне, а дифференцированные КП EphB2-негативны. По мере того, как клетки мигрируют вверх по крипте, отдаляясь от источника Wnt у основания крипт, экспрессия EphB снижается, а ephrin-B-лиганда — увеличивается,

тем самым предотвращая миграцию клеток в низ крипты. Поскольку КП не экспрессируют Ephrin-B-лиганд, а только образуют EphB3, их миграция вверх заблокирована, отчего они располагаются в дне крипты. Делеция EphB3 приводит к aberrантному расположению КП [18].

Развитие КП не требует поступления сигналов от бактерий, находящихся в просвете кишки, либо присутствия компонентов пищи. Это подтверждается появлением КП в ходе внутриутробного периода [70], а также их присутствием у мышей-гнотобионтов [12, 13]. Сказанное отнюдь не означает, что микроорганизмы не влияют на структурно-функциональные свойства развивающихся КП: такое влияние, например, отчетливо демонстрируется изменением экспрессии генов и различных признаков этих клеток при микробной колонизации кишки у безмикробных мышей [52, 78, 98].

Роль КП в нише КСК. Стволовые клетки, которые располагаются в кишечных криптах, дают начало всем типам клеток кишечного эпителия, включая каемчатые (микроворсинчатые) энтероциты, всасывающие питательные вещества, которые составляют 80–90% всех клеток, и 3 вида железистых клеток — бокаловидные, нейроэндокринные и КП. КСК располагаются в области основания крипты непосредственно над КП, в так называемой «зоне стволовых клеток», занимая позиции 1–4. Здесь индуцируется пролиферация этих клеток, однако их дифференцировка не наступает, пока они не достигнут позиции 5 [23, 34].

Согласно принятой ныне модели, разработанной на мышах, обновление кишечного эпителия обеспечивается двумя различными популяциями КСК [59, 66, 108]. Клетки более многочисленной популяции, известные как столбчатые клетки основания крипты (Crypt Base Columnar Cell — CBC), располагаются в дне крипты вблизи КП (и среди них) и несут поверхностный маркерный антиген LGR5, который является мишенью гена Wnt. Общее число этих клеток в крипте составляет в среднем 14. Они реплицируются довольно часто — примерно 1 раз в сутки [15]. Поскольку LGR5⁺-клетки способны обеспечивать поддержание целостности эпителия кишки в течение месяцев, их считают истинными самообновляющимися КСК, на что впервые указали H.Cheng и C.P.Lebland [30].

Вторая, менее многочисленная, популяция покоящихся LGR5⁻-клеток реплицируется медленно, длительно задерживает такие маркеры, как ³H-тимидин или бромдезоксисуридин, и занимает в крипте более высокое положение — в

среднем на 4 клетки выше дна крипты (+4), сразу же над КП. Эти клетки, обозначаемые как задерживающие метку клетки (Label-Retaining Cells — LRC), или +4-клетки, несущие маркер *Bmi1* [81], также предлагалось рассматривать как истинно стволовые [87]. Установлено, что *LGR5*⁻-клетки превращаются в популяцию «активного» пула КСК — *LGR5*⁺-клетки [121, 137], возмещающая их утрату [127]. Считается, что *LGR5*⁺-клетки (СВС) обеспечивают потребность в КСК в обычных условиях, а покоящаяся популяция *LGR5*⁻-LRC представляют собой резервную популяцию, которая вовлекается в реакции при повреждении кишечного эпителия.

В основании (дне) кишечной крипты КП располагаются не просто рядом и попеременно с КСК, а, по новейшим данным, — в особом геометрическом порядке, при котором число гомотипических контактов (между одинаковыми клетками) невелико, а количество и площадь гетеротипических контактов (КП–КСК) — максимальны [97]. Такие пространственные взаимоотношения не случайны: активная популяция *LGR5*⁺-клеток (СВС) зависит от взаимодействий с КП, которые играют роль «нянек» в поддержании их недифференцированного («стволового») состояния и пролиферативной активности [81, 97]. Это влияние КП опосредуется факторами, обеспечивающими сохранение фенотипа КСК, стимулирующими их активность, процессы дифференцировки и миграции — Wnt-лигандами (*Wnt3*, *Wnt6* и *Wnt9b*), Notch-лигандами (*Dll-1* и *Dll-4*), а также ЭФР и ТФР- α [97, 132, 134].

Таким образом, КСК получают сигналы, регулирующие их активность, от собственного потомства — КП, образующих в криптах важнейший элемент «ниши КСК» — динамичного локального микроокружения, включающего сигналы и анатомические структуры, которые поддерживают специфическую популяцию КСК [97]. В состав ниши КСК входят также прилегающие к криптам миофибробласты, фибробласты и образованное ими межклеточное вещество, эндотелиоциты, макрофаги, лимфоциты и гладкие миоциты [113]. В крипте КП оказывают влияние на *LGR5*⁺-СВС, преимущественно стимулируя Wnt-сигнальный путь. Миофибробласты воздействуют на клетки крипты посредством Nog- и BMP-4-сигнальных путей, а также являются важным дополнительным физиологическим источником Wnt [44]. Несмотря на приведенные новые важные данные, детали взаимоотношений КП и КСК в нише остаются не до конца раскрытыми. Так, число КСК снижается при недостаточности КП [97]. Между тем, в некоторых экспериментальных моделях *LGR5*⁺-

КСК продолжают нормально пролиферировать при полном или частичном дефиците КП [59].

Функции КП и перспективы их изучения.

Представленные в настоящем обзоре данные показывают, что КП играют исключительно важную физиологическую роль в поддержании барьера между микроорганизмами и тканями хозяина в тонкой кишке. Реагируя на микробные молекулы и отвечая на их воздействие выделением разнообразных антимикробных соединений, они регулируют численность и качественный состав микробных популяций в кишке, в особенности микроорганизмов, вступающих в непосредственный контакт с ее слизистой оболочкой, предотвращая внедрение микробов-комменсалов и потенциально патогенных видов в ткани хозяина. Деятельность КП является важной частью защитных механизмов врожденного иммунитета, однако, взаимодействуя с другими клетками, они участвуют и в адаптивных иммунных реакциях.

Создавая в крипте высокие концентрации антимикробных веществ, КП защищают стволовые клетки от повреждения потенциально патогенными микроорганизмами, а выделяя ряд сигнальных молекул, они регулируют жизнедеятельность КСК, входя в качестве важного компонента в состав их ниши. Благодаря этому КП играют важную роль в процессах физиологической и репаративной регенерации эпителия слизистой оболочки кишки. В целом, влияя, с одной стороны, на микробные популяции, а с другой — на эпителий, иммунокомпетентные и другие клетки и ткани макроорганизма, они поддерживают между ними динамическое равновесие, предотвращая развитие кишечных инфекций.

Благодаря ряду новых открытий интерес к КП в последние годы стремительно растет. Большие успехи в изучении КП достигнуты, главным образом, в результате использования методов молекулярной биологии и генетики, которые приоткрыли и продолжают раскрывать удивительные и ранее не известные стороны участия этих клеток в поддержании гомеостаза в тонкой кишке человека и животных. Этому высочайшему методическому и концептуальному уровню не в полной мере соответствуют морфологические данные о КП у человека и животных. Вопросы строения, развития, дифференцировки, регенерации и цитофизиологии этих клеток остаются недостаточно изученными, а полученные данные требуют более глубокого анализа и систематизации. Сказанное указывает на необходимость и актуальность проведения систематических современных морфологических исследований КП, результаты которых, в сочетании с дальнейшей разработкой вопро-

сов их молекулярной биологии, позволят глубже проникнуть в тонкие механизмы, регулирующие жизнедеятельность КП, их взаимоотношения с другими клетками кишки и микроорганизмами и еще лучше понять их роль в норме и патологии.

ЛИТЕРАТУРА

- Елецкий Ю. К., Куликова О. В. и Цибулевский А. Ю. Реакция клеток Панета тощей кишки крыс на выключение блуждающих нервов (ультраструктурный анализ). *Арх. анат.*, 1984, т. 86, вып. 4, с. 73–79.
- Ещенко В. А. Повреждение клеток Панета у крыс при введении дитизона и 8-аренсульфониламино холинов. *Бюл. exper. биол.*, 1977, т. 83, № 4, с. 494–496.
- Международные термины по цитологии и гистологии человека с официальным списком русских эквивалентов. Под ред. В. В. Банина и В. Л. Быкова. М., ГЭОТАР-Медиа, 2009, с. 84.
- Новицкий В. В., Ещенко Ю. В., Бовт В. Д. и др. Содержание цинка в клетках Панета и предстательной железы при действии хелатирующих и стрессовых факторов. *Бюл. exper. биол.*, 2011, т. 152, № 8, с. 140–143.
- Шахламов В. А. и Солнышкова Т. Г. Ультраструктурный и морфологический анализ реакции клеток Панета на введение холерного токсина. *Бюл. exper. биол.*, 1992, т. 63, № 4, с. 415–417.
- Ahonen A. Histochemical and electron microscopic observations on the development, neural control and function of the Paneth cells of the mouse. *Acta Physiol. Scand.*, 1973, Suppl. 398, p. 1–71.
- Ahonen A. Long term effect of chemical sympathectomy on the small intestinal morphology of the mouse. *J. Ultrastruct. Res.*, 1975, v. 50, p. 379–380.
- Ahonen A. and Penttilä A. Effect of glucagon and insulin on the Paneth cells of the mouse duodenum. *Experientia*, 1975, v. 31, p. 1074–1075.
- Andreu P., Colnot S., Godard C. et al. Crypt-restricted proliferation and commitment to the Paneth cell lineage following *Apc* loss in the mouse intestine. *Development*, 2005, v. 132, p. 1443–1451.
- Andreu P., Peignon G., Slomianny C. et al. A genetic study of the role of the *Wnt/beta-catenin* signalling in Paneth cell differentiation. *Dev. Biol.*, 2008, v. 324, p. 288–296.
- Ayabe T., Ashida T., Kohgo Y. and Kono T. The role of Paneth cells and their antimicrobial peptides in innate host defense. *Trends Microbiol.*, 2004, v. 12, №8, p. 394–398.
- Ayabe T., Satchell D.P., Pesendorfer P. et al. Activation of Paneth cell alpha-defensins in mouse small intestine. *J. Biol. Chem.*, 2002, v. 277, p. 5219–5228.
- Ayabe T., Satchell D.P., Wilson C.L. et al. Secretion of microbicidal alpha-defensins by intestinal Paneth cells in response to bacteria. *Nat. Immunol.*, 2000, v. 1, №2, p. 113–118.
- Ayabe T., Wulff H., Darmoul D. et al. Modulation of mouse Paneth cell alpha-defensin secretion by *mIKCa1*, a Ca^{2+} -activated, intermediate conductance potassium channel. *J. Biol. Chem.*, 2002, v. 277, p. 3793–3800.
- Barker N., van Es J.H., Kuipers J. et al. Identification of stem cells in small intestine and colon by marker gene *Lgr5*. *Nature*, 2007, v. 449, p. 1003–1007.
- Barkla D.H. and Tutton P.J.M. Experimentally induced accumulation and depletion of Paneth cell granules. *J. Anat.*, 1974, v. 118, p. 389 (Abstract).
- Bastide P., Darido C., Pannequin J. et al. Sox9 regulates cell proliferation and is required for Paneth cell differentiation in the intestinal epithelium. *J. Cell Biol.*, 2007, v. 178, p. 635–648.
- Battle E., Henderson J.T., Beghtel H. et al. β -Catenin and TCF mediate cell positioning in the intestinal epithelium by controlling the expression of EphB/EphrinB. *Cell*, 2002, v. 111, p. 251–263.
- Beal R.K., Powers C., Davison T.F. and Smith A.L. Immunological development of the avian gut. In: *Avian Gut Function in Health and Disease*. Ed. Perry G.C. Poultry Science Symposium Series, v. 28, Wallingford, CABI Publ., 2006, p. 85–104.
- Behnke O. and Moe H. An electron microscope study of mature and differentiating Paneth cells in the rat, especially of their endoplasmic reticulum and lysosomes. *J. Cell Biol.*, 1964, v. 22, p. 633–652.
- Bevins C.L. and Salzman N.H. Paneth cells, antimicrobial peptides and maintenance of intestinal homeostasis. *Nat. Rev. Microbiol.*, 2011, v. 9, p. 356–368.
- Bizzozero G. Ueber die schlauchförmigen Drüsen des Magendarmkanals und die Beziehungen ihres Epithels zu dem Oberflächenepithel der Schleimhaut. *Arch. mikrosk. Anat.*, 1889, Bd. 33, S. 216–246.
- Bjerknes M. and Cheng H. The stem cell zone of the small intestinal epithelium. I. Evidence from Paneth cells in the adult mouse. *Am. J. Anat.*, 1981, v. 160, p. 51–63.
- Böhm A.A. und Davidoff M. von. *Lehrbuch der Histologie des Menschen: einschliesslich der mikroskopischen Technik*. Wiesbaden, J. F. Bergmann, 1895.
- Brandl K., Plitas G., Schnabl B. et al. MyD88-mediated signals induce the bactericidal lectin RegIII gamma and protect mice against intestinal *Listeria monocytogenes* infection. *J. Exp. Med.*, 2007, v. 204, p. 1891–1900.
- Bry L., Falk P., Huttner K. et al. Paneth cell differentiation in the developing intestine of normal and transgenic mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1994, v. 91, p. 10335–10339.
- Cairnie A.B. Renewal of goblet and Paneth cells in the small intestine. *Cell Tiss. Kinet.*, 1970, v. 3, p. 35–45.
- Cash H.L., Whitham C.V., Behrendt C.L. and Hooper L.V. Symbiotic bacteria direct expression of an intestinal bactericidal lectin. *Science*, 2006, v. 313, p. 1126–1130.
- Cheng H. Origin, differentiation and renewal of the four main epithelial cell types in the mouse small intestine. IV. Paneth cells. *Am. J. Anat.*, 1974, v. 141, p. 521–536.
- Cheng H. and Leblond C.P. Origin, differentiation and renewal of the four main epithelial cell types in the mouse small intestine. V. Unitarian Theory of the origin of the four epithelial cell types. *Am. J. Anat.*, 1974, v. 141, p. 537–561.
- Cheng H., Merzel J. and Leblond C.P. Renewal of Paneth cells in the small intestine of the mouse. *Am. J. Anat.*, 1969, v. 126, p. 507–525.
- Coutinho H.B., da Mota H.C., Coutinho V.B. et al. Absence of lysozyme (muramidase) in the intestinal Paneth cells of newborn infants with necrotising enterocolitis. *J. Clin. Pathol.*, 1998, v. 51, №7, p. 512–514.
- Cunliffe R.N., Rose F.R., Keyte J. et al. Human defensin 5 is stored in precursor form in normal Paneth cells and is expressed by some villous epithelial cells and by metaplastic Paneth cells

- in the colon in inflammatory bowel disease. *Gut*, 2001, v. 48, №2, p. 176–185.
34. Deheragoda M. and Wright N. An update on the pathophysiology of the intestinal crypt. *Curr. Diagn. Pathol.*, 2006, v. 12, p. 268–278.
35. Dehkordi R.A.F. and Parchami A. Paneth cells distribution of small intestine in male rabbit: a light and electron microscopic study. *World Appl. Sci. J.*, 2011, v. 14, №3, p. 485–489.
36. Deschner E. E. Observations on the Paneth cell in human ileum. *Exp. Cell Res.*, 1967, v. 47, p. 624–628.
37. Dinsdale D. Ultrastructural localization of zinc and calcium within the granules of rat Paneth cells. *J. Histochem. Cytochem.*, 1984, v. 32, p. 139–145.
38. Di Sabatino A., Miceli E., Dhaliwal W. et al. Distribution, proliferation, and function of Paneth cells in uncomplicated and complicated adult celiac disease. *Am. J. Clin. Pathol.*, 2008, v. 130, 1, p. 34–42.
39. *Dorland's Illustrated Medical Dictionary*. 32nd edit. Philadelphia, Saunders, 2012, p. 246.
40. Ephick D.A. and Mahida Y.P. Paneth cells: their role in innate immunity and inflammatory disease. *Gut*, 2005, v. 54, №12, p. 1802–1809.
41. Ergün E., Ergün L., Asti R.N. and Kürüm A. Light and electron microscopic morphology of Paneth cells in the sheep small intestine. *Rev. Méd. Vét.*, 2003, v. 154, №5, p. 351–355.
42. Erlandsen S.L., Parsons J.A. and Taylor T.D. Ultrastructural immunocytochemical localization of lysozyme in the Paneth cells of man. *J. Histochem. Cytochem.*, 1974, v. 22, p. 401–413.
43. Erlandsen S.L., Rodning C.B., Montero C. et al. Immunocytochemical identification and localization of immunoglobulin A within Paneth cells of the rat small intestine. *J. Histochem. Cytochem.*, 1976, v. 24, p. 1085–1092.
44. Farin H.F., van Es J.H. and Clevers H. Redundant sources of Wnt regulate intestinal stem cells and promote formation of Paneth cells. *Gastroenterology*, 2012, v. 143, p. 1518–1529.
45. Ganz T. Defensins: antimicrobial peptides of innate immunity. *Nat. Rev. Immunol.*, 2003, v. 3, p. 710–720.
46. Garabedian E.M., Roberts L.J., McNevin M.S. and Gordon J.I. Examining the role of Paneth cells in the small intestine by lineage ablation in transgenic mice. *J. Biol. Chem.*, 1997, v. 272, p. 23729–23740.
47. Ghos Y. and Vantrappen G. The cytochemical localization of lysozyme in Paneth cell granules. *Histochem. J.*, 1971, v. 3, p. 175–178.
48. Hall P.A., Coates P.I., Ansari B. and Hopwood D. Regulation of cell number in the mammalian gastrointestinal tract - the importance of apoptosis. *J. Cell Sci.*, 1994, v. 107, p. 3569–3577.
49. Hampton J.C. Effects of fixation on the morphology of Paneth cell granules. *Stain Technol.*, 1965, v. 40, p. 283–291.
50. Harwig S.S., Tan L., Qu X.D. et al. Bactericidal properties of murine intestinal phospholipase A₂. *J. Clin. Invest.*, 1995, v. 95, № 2, p. 603–610.
51. Hertzog A.J. The Paneth cell. *Am. J. Pathol.*, 1937, v. 13, p. 351–362.
52. Hooper L.V., Stappenbeck T.S., Hong C.V. and Gordon J.I. Angiogenins: a new class of microbicidal proteins involved in innate immunity. *Nat. Immunol.*, 2003, v. 4, p. 269–273.
53. Ireland H., Houghton C., Howard L. and Winton D.J. Cellular inheritance of a Cre-activated reporter gene to determine Paneth cell longevity in the murine small intestine. *Dev. Dyn.*, 2005, v. 233, p. 1332–1336.
54. Ishizuya-Oka A. Regeneration of the amphibian intestinal epithelium under the control of stem cell niche. *Develop. Growth Differ.*, 2007, v. 49, p. 99–107.
55. Ito T., Tanabe H., Ayabe T. et al. Paneth cells regulate both chemotaxis of immature dendritic cells and cytokine production from epithelial cells. *Tohoku J. Exp. Med.*, 2012, v. 227, №1, p. 39–48.
56. Kaufmann-Wolf M. Kurze Notiz über Belegzellen, Panethsche Zellen und basal gekörnte Zellen im Darm des Menschen. *Anat. Anz.*, 1911, Bd. 39, S. 670–672.
57. Keren D.F., Elliott H.L., Brown G.D. and Yardley J.H. Atrophy of villi with hypertrophy and hyperplasia of Paneth cells in isolated (thiry-vella) ileal loops in rabbits. *Gastroenterology*, 1975, v. 68, p. 83–93.
58. Keshav S., Lawson L., Chung L.P. et al. Tumor necrosis factor mRNA localized to Paneth cells of normal murine intestinal epithelium by in situ hybridization. *J. Exp. Med.*, 1990, v. 171, № 1, p. 327–332.
59. Kim T.H., Escudero S. and Shivdasani R.A. Intact function of Lgr5 receptor expressing intestinal stem cells in the absence of Paneth cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2012, v. 109, p. 3932–3937.
60. Klockars M. and Osserman E.F. Localization of lysozyme in normal rat tissue by an immunoperoxidase method. *J. Histochem. Cytochem.*, 1974, v. 22, p. 139–146.
61. Lawrance I.C., Fiocchi C. and Chakravarti S. Ulcerative colitis and Crohn's disease: distinctive gene expression profiles and novel susceptibility candidate genes. *Hum. Mol. Genet.*, 2001, v. 10, №5, p. 445–456.
62. Leis O., Madrid J.F., Ballesta J. and Hernandez F. N- and O-linked oligosaccharides in the secretory granules of rat Paneth cells: an ultrastructural cytochemical study. *J. Histochem. Cytochem.*, 1997, v. 45, p. 285–293.
63. Lendrum A.C. The phloxine-tartrazine method as general histological stain and for the demonstration of inclusion bodies. *J. Pathol. Bacteriol.*, 1947, v. 59, p. 399–404.
64. Lewin K. Histochemical observations on Paneth cells. *J. Anat.*, 1969, v. 105, №1, p. 171–176.
65. Lewin K. The Paneth cell in health and disease. *Ann. Roy. Coll. Surg. Engl.*, 1969, v. 44, p. 23–37.
66. Li L. and Clevers H. Coexistence of quiescent and active adult stem cells in mammals, *Science*, 2010, v. 327, p. 542–545.
67. Lin P.W., Simon P.O., Gewirtz A.T. et al. Paneth cell cryptdins act in vitro as apical paracrine regulators of the innate inflammatory response. *J. Biol. Chem.*, 2004, v. 279, p. 19902–19907.
68. Lopez-Lewellyn J. and Erlandsen S.L. Cytodifferentiation of the rat Paneth cell: an immunocytochemical investigation in suckling and weanling animals. *Am. J. Anat.*, 1980, v. 158, №3, p. 285–297.
69. Mahida Y.R. Epithelial cell responses. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.*, 2004, v. 18, №2, p. 241–253.
70. Mallow E.B., Harris A., Salzman N. et al. Human enteric defensins. Gene structure and developmental expression. *J. Biol. Chem.*, 1996, v. 271, p. 4038–4045.
71. Mastroianni J.R. and Ouellette A.J. Alpha-defensins in enteric innate immunity: functional Paneth cell alpha-defensins in mouse colonic lumen. *J. Biol. Chem.*, 2009, v. 284, №41, p. 27848–27856.

72. Mathan M., Hughes J. and Whitehead R. The morphogenesis of the human Paneth cell. An immunocytochemical ultrastructural study. *Histochemistry*, 1987, v. 87, №1, p. 91–96.
73. Möller P., Walczak H., Reidl S. et al. Paneth cells express high levels of CD95 ligand transcripts: a unique property among gastrointestinal epithelia. *Am. J. Pathol.*, 1996, v. 149, №1, p. 9–13.
74. Möller W. Anatomische Beiträge zur Frage von der Sekretion und Resorption in der Darmschleimhaut. *Z. wissenschaft. Zool.*, 1899, Bd. 66, S. 69–135.
75. Mori-Akiyama Y., van den Born M., van Es J.H. et al. SOX9 is required for the differentiation of Paneth cells in the intestinal epithelium. *Gastroenterology*, 2007, v. 133, p. 539–546.
76. Nevalainen T.J., Laine V.J. and Grass D.S. Expression of human group II phospholipase A2 in transgenic mice. *J. Histochem. Cytochem.*, 1997, v. 45, №8, p. 1109–1119.
77. Ogawa K., Masutani K. and Shinonaga Y. Electron histochemical demonstration of acid phosphatase in the normal rat jejunum. *J. Histochem. Cytochem.*, 1962, v. 10, p. 228–229.
78. Ouellette A.J. Defensin-mediated innate immunity in the small intestine. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.*, 2004, v. 18, №2, p. 405–419.
79. Ouellette A.J. Paneth cells and innate mucosal immunity. *Curr. Opin. Gastroenterol.*, 2010, v. 26, p. 547–553.
80. Paneth J. Ueber die secernirenden Zellen des Dünndarm-Epithels. *Arch. Mikr. Anat.*, 1888, Bd. 31, S. 113–191.
81. Parry L., Young M., El Marjou F. and Clarke A.R. Evidence for a crucial role of Paneth cells in mediating the intestinal response to injury. *Stem Cells*, 2013, v. 31, № 4, p. 776–785
82. Pearse A.G.E. The cytochemistry and ultrastructure of polypeptide hormone producing cells of the APUD series and the embryologic, physiologic and pathologic implications of the concept. *J. Histochem. Cytochem.*, 1969, v. 17, 303–313.
83. Peeters T. and Vantrappen G. The Paneth cell: a source of intestinal lysozyme. *Gut*, 1975, v. 16, p. 553–558.
84. Porter E.M., Bevins C.L., Ghosh D. and Ganz T. The multifaceted Paneth cell. *Cell Mol. Life Sci.*, 2002, v. 59, №1, p. 156–170.
85. Porter E.M., Liu L., Oren A. et al. Localization of human intestinal defensin 5 in Paneth cell granules. *Infect. Immun.*, 1997, v. 65, p. 2389–2395.
86. Potten C.S. Kinetics and possible regulation of crypt cell populations under normal and stress conditions. *Bull. Cancer*, 1975, v. 62, 419–430.
87. Potten C.S. Stem cells in gastrointestinal epithelium: numbers, characteristics and death. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.*, 1998, v. 353, p. 821–830.
88. Poulsen S.S., Nexø E., Olsen P.S. et al. Immunohistochemical localization of epidermal growth factor in rat and man. *Histochemistry*, 1986, v. 85, №5, p. 389–394.
89. Przystalski A. The dimension of the mucosa and the structure of the alimentary canal in some reptiles. *Acta Biol. Cracoviensia, Ser. Zool.*, 1980, v. 23, p. 1–33.
90. Qu X.D., Lloyd K.C., Walsh J.H. and Lehrer R.I. Secretion of type II phospholipase A2 and cryptdin by rat small intestinal Paneth cells. *Infect. Immun.*, 1996, v. 64, p. 5161–5165.
91. Riecken E.O. and Pearse A.G.E. Histochemical study on the Paneth cell in the rat. *Gut*, 1966, v. 7, p. 86–93.
92. Rodning, C. B., Wilson, I. D. and Erlandsen, S. L. Immunoglobulins within human small intestinal Paneth cells. *Lancet*, 1976, v. 1, p. 984–987.
93. Rumio C., Sommariva M., Sfondrini L. et al. Induction of Paneth cell degranulation by orally administered Toll-like receptor ligands. *J. Cell Physiol.*, 2012, v. 227, №3, p. 1107–1113.
94. Salzman N.H. Paneth cell defensins and the regulation of the microbiome. Detente at mucosal surfaces. *Gut Microbes*, 2010, v. 1, №6, p. 401–406.
95. Salzman N.H., Ghosh D., Huttner K.M. et al. Protection against enteric salmonellosis in transgenic mice expressing a human intestinal defensin. *Nature*, 2003, v. 422, p. 522–526.
96. Sandow M.J. and Whitehead R. The Paneth cell. *Gut*, 1979, v. 20, p. 420–431.
97. Sato T., van Es J.H., Snippert H.J. et al. Paneth cells constitute the niche for Lgr5 stem cells in intestinal crypts. *Nature*, 2011, v. 469, p. 415–418.
98. Satoh Y. Ultrastructure of Paneth cells in germ-free rats, with special reference to the secretory granules and lysosomes. *Arch. Histol. Jpn.*, 1984, v. 47, №3, p. 293–301.
99. Satoh Y. Effect of live and heat-killed bacteria on the secretory activity of Paneth cells in germ-free mice. *Cell Tissue Res.*, 1988, v. 251, p. 87–93.
100. Satoh Y. Atropine inhibits the degranulation of Paneth cells in ex-germ-free mice. *Cell Tissue Res.*, 1988, v. 253, p. 397–402.
101. Satoh Y., Habara Y., Ono K. and Kanno T. Carbamylcholine- and catecholamine-induced intracellular calcium dynamics of epithelial cells in mouse ileal crypts. *Gastroenterology*, 1995, v. 108, p. 1345–1356.
102. Satoh Y., Yamano M., Matsuda M. and Ono K. Ultrastructure of Paneth cells in the intestine of various mammals. *J. Electron Microsc. Tech.*, 1990, v. 16, p. 69–80.
103. Sawada M., Takahashi K., Sawada S. and Midorikawa O. Selective killing of Paneth cells by intravenous administration of dithione in rats. *Int. J. Exp. Pathol.*, 1991, v. 72, p. 407–421.
104. Schmauder-Chock E.A., Chock S.P. and Patchen M.L. Ultrastructural localization of tumor necrosis factor- α . *Histochem. J.*, 1994, v. 26, p. 142–151
105. Schmidt J.E. Beiträge zur normalen und pathologischen Histologie einiger Zellarten der Schleimhaut des menschlichen Darmkanales. *Arch. Mikr. Anat.*, 1905, Bd. 66, S. 12–40.
106. Schwalbe G. Beiträge zur Kenntniss der Drüsen in der Darmwandungen, in's Besondere der Brunner'schen Drüsen. *Arch. Mikr. Anat.*, 1872, Bd. 8, S. 92–140.
107. Scott H. and Brandtzaeg P. Enumeration of Paneth cells in coeliac disease: comparison of conventional light microscopy and immunofluorescence staining for lysozyme. *Gut*, 1981, v. 22, p. 812–816.
108. Scoville D.H., Sato T, He X.C. and Li L. Current view: intestinal stem cells and signaling. *Gastroenterology*, 2008, v. 134, p. 849–864.
109. Selzman H.M. and Liebelt R.A. A cytochemical analysis of Paneth cell secretion in the mouse. *Anat. Rec.*, 1961, v. 140, p. 17–22.
110. Senegas-Balas F., Balas D., Verger R. et al. Immunohistochemical localization of intestinal phospholipase A2 in rat Paneth cells. *Histochemistry*, 1984, v. 81, p. 581–584.
111. Seno H., Sawada M., Fukuzawa H. et al. Enhanced expression of transforming growth factor (TGF)- α precursor and TGF-

- beta1 during Paneth cell regeneration. *Dig. Dis. Sci.*, 2001, v. 46, p. 1004–1010.
112. Seno H., Sawada M., Fukuzawa H. et al. Involvement of tumor necrosis factor alpha in intestinal epithelial cell proliferation following Paneth cell destruction. *Scand. J. Gastroenterol.*, 2002, v. 37, 2, p. 154–160.
 113. Shaker A. and Rubin D.C. Intestinal stem cells and epithelial-mesenchymal interactions in the crypt and stem cell niche. *Transl. Res.*, 2010, v. 156, №3, p. 180–187.
 114. Sheahan D.G. and Jervis H.R. Comparative histochemistry of gastrointestinal mucosubstances. *Am. J. Anat.*, 1976, v. 146, p. 103–131.
 115. Shen B., Porter E.M., Reynoso E. et al. Human defensin 5 expression in intestinal metaplasia of the upper gastrointestinal tract. *J. Clin. Pathol.*, 2005, v. 58, p. 687–694.
 116. Singh I. The distribution of Paneth cells in the human small intestine. *Anat. Anz.*, 1971, Bd. 128, S. 60–65.
 117. Speece A.J. Histochemical distribution of lysozyme activity in organs of normal mice and radiation chimeras. *J. Histochem. Cytochem.*, 1964, v. 12, 384–391.
 118. Spicer S.S., Staley M.W., Wetzel M.G. and Wetzel B.K. Acid mucosubstances and basic protein in mouse Paneth cells. *J. Histochem. Cytochem.*, 1967, v. 15, p. 225–242.
 119. *Stedman's Medical Eponyms*. Ed. S.L. Bartolucci and P. Forbis 2nd edit., Baltimore, Williams and Wilkins, 2005, p. 173.
 120. Takahashi N., Vanlaere I., de Rycke R. et al. IL-17 produced by Paneth cells drives TNF-induced shock. *J. Exp. Med.*, 2008, v. 205, p. 1755–1761.
 121. Takeda N., Jain R., LeBoeuf M.R. et al. Interconversion between intestinal stem cell populations in distinct niches. *Science*, 2011, v. 334, p. 1420–1424.
 122. Tan X., Hsueh W. and Gonzalez-Crussi F. Cellular localization of tumor necrosis factor (TNF)-alpha transcripts in normal bowel and in necrotizing enterocolitis. TNF gene expression by Paneth cells, intestinal eosinophils, and macrophages. *Am. J. Pathol.*, 1993, v. 142, p. 1858–1865.
 123. Tanabe H., Ayabe T., Bainbridge B. et al. Mouse Paneth cell secretory responses to cell surface glycolipids of virulent and attenuated pathogenic bacteria. *Infect. Immun.*, 2005, v. 73, p. 2312–2320.
 124. Tanabe H., Sato T., Watari J. et al. Functional role of metaplastic Paneth cell defensins in *Helicobacter pylori*-infected stomach. *Helicobacter*, 2008, v. 13, №5, p. 370–379.
 125. Tang Q.J., Wang L.M., Tao K.Z. et al. Expression of polymeric immunoglobulin receptor mRNA and protein in human Paneth cells: Paneth cells participate in acquired immunity. *Am. J. Gastroenterol.*, 2006, v. 101, №7, p. 1625–1632.
 126. Thrasher J.D. and Greulich R.C. The duodenal progenitor population. III. The progenitor cell cycle of principal, goblet and Paneth cells. *J. Exp. Zool.*, 1966, v. 161, p. 9–19.
 127. Tian H., Biehs B., Warming S. et al. A reserve stem cell population in small intestine renders Lgr5-positive cells dispensable. *Nature*, 2011, v. 478, p. 255–259.
 128. Toner P.G. Cytology of intestinal epithelial cells. *Int. Rev. Cytol.*, 1968, v. 24, p. 233–343.
 129. Trier J.S., Lorenzsonn V. and Groehle K. Pattern of secretion of Paneth cells of the small intestine of mice. *Gastroenterology*, 1967, v. 53, p. 240–249.
 130. Troughton W.D. and Trier J.S. Paneth and goblet cell renewal in mouse duodenal crypts. *J. Cell Biol.*, 1969, v. 41, p. 251–268.
 131. Vaishnava S., Behrendt C.L. and Ismail A.S. Paneth cells directly sense gut commensals and maintain homeostasis at the intestinal host-microbial interface. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2008, v. 105, № 52, p. 20858–20863.
 132. van der Flier L.G. and Clevers H. Stem cells, self-renewal, and differentiation in the intestinal epithelium. *Annu. Rev. Physiol.*, 2009, v. 71, p. 241–260.
 133. van Es J.H., Jay P., Gregorieff A. et al. Wnt signaling induces maturation of Paneth cells in intestinal crypts. *Nat. Cell Biol.*, 2005, v. 7, p. 381–386.
 134. Vanuytsel T., Senger S., Fasano A. and Shea-Donohue T. Major signaling pathways in intestinal stem cells. *Biochim. Biophys. Acta*, 2013, v. 1830, p. 2410–2426.
 135. Wang D., Peregrina K., Dhima E. et al. Paneth cell marker expression in intestinal villi and colon crypts characterizes dietary induced risk for mouse sporadic intestinal cancer. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2011, v. 108, №25, p. 10272–10277.
 136. Wehkamp J. and Stange E.F. Paneth's disease. *J. Crohn's Colitis*, 2010, v. 4, p. 523–531.
 137. Yan K.S., Chia L.A., Li X. et al. The intestinal stem cell markers Bmi1 and Lgr5 identify two functionally distinct populations. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2012, v. 109, p. 466–471.

PANETH CELLS: HISTORY OF DISCOVERY, STRUCTURAL AND FUNCTIONAL CHARACTERISTICS AND THE ROLE IN THE MAINTENANCE OF HOMEOSTASIS IN THE SMALL INTESTINE

V.L. Bykov

Cells with acidophilic granules in the crypts of the small intestine were first described, along with the other cells of intestinal epithelium, in 1872 by a well-known German anatomist, histologist and anthropologist G.A. Schwalbe, however they were named after an Austrian histologist and physiologist J. Paneth, who has performed their detailed morphological analysis in 1888. For many decades the role of Paneth cells (PCs) remained completely unclear, until in 1960–1970 the production of antimicrobial molecules by these cells was found. At present, it is established that PCs produce a broad spectrum of antimicrobial compounds, thus controlling the number and content of intestinal microbial populations. PCs are an important part of innate immunity defense mechanisms, however, by interacting with the other cells, they participate in the reactions of the adaptive immunity. By creating high concentrations of antimicrobial substances within the crypt, PCs protect intestinal stem cells from the damage by potentially pathogenic microorganisms, while by releasing some signaling molecules, they control the vital functions of these cells, being an important component of their niche. Affecting the host tissues and influencing the microbial populations, PCs play a significant role in the maintenance of homeostasis in the intestine.

Key words: *Paneth cells, intestine, epithelium, defense mechanisms*

Department of Histology, Cytology and Embryology, St. Petersburg I.P. Pavlov State Medical University