

© В. Ф. Иванова, С. В. Костюкевич, 2015
УДК 611.37.018

В. Ф. Иванова, С. В. Костюкевич

D-КЛЕТКИ ГАСТРОЭНТЕРОПАНКРЕАТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ: РАЗВИТИЕ, СТРОЕНИЕ, ФУНКЦИЯ, РЕГЕНЕРАЦИЯ (история и современное состояние вопроса)

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

В настоящем обзоре обобщены данные литературы и собственных исследований авторов о развитии, строении, функции и регенерации D-эндокриноцитов гастроэнтеропанкреатической (ГЭП) системы. Рассмотрены история изучения и современное состояние данного вопроса. Приведены сведения об отличии D-эндокриноцитов, вырабатывающих соматостатин, от других типов эндокринных клеток ГЭП-системы, а именно, распространенность их во всех органах пищеварительной системы (желудок, тонкая и толстая кишка, поджелудочная железа) и других систем организма, особенность их строения и регенерации у различных представителей позвоночных животных и человека при эмбриональном развитии, в условиях нормального функционирования и при различных видах патологии. На основании данных о ранней дифференцировке D-эндокриноцитов и секреции ими гормона в период эмбрионального развития, строения, цитофизиологии и взаимоотношения в составе общей популяции эндокриноцитов, высказано предположение о том, что D-эндокриноцитам принадлежит важная роль в морфофункциональном статусе ГЭП-системы.

Ключевые слова: *гастроэнтеропанкреатическая система, D-эндокриноциты, соматостатин*

D-эндокриноциты (вырабатывающие соматостатин) менее исследованы, чем другие клетки эндокринной гастроэнтеропанкреатической (ГЭП) системы. Однако по классификации клеток ГЭП-системы E. Solcia и соавт. [112, 119] D-клетки, в отличие от других эндокриноцитов, встречаются во всех органах пищеварительной системы (желудок, тонкая и толстая кишка, островки поджелудочной железы — ПЖ). Кроме того, D-эндокриноциты описаны в эпителии желчных протоков, щитовидной железы, мочевого пузыря, в улитке внутреннего уха и сетчатке глаза [45, 48, 52, 61, 69, 94, 110, 129]. Распространенность в организме эндокриноцитов, вырабатывающих соматостатин, свидетельствует об их важной роли в регуляции и координации общего и местного гомеостаза.

История изучения D-эндокриноцитов. Началом многочисленных исследований по идентификации эндокринных клеток островков ПЖ у позвоночных животных послужила работа M. A. Lane [91], в которой были выявлены у морской свинки 2 типа секреторных клеток — В и А. Основы выявления клеток в островках ПЖ на ультратонких срезах разработал P. E. Lacy [88, 89]. Обозначение третьего типа эндокриноцитов в островках ПЖ — D-клеток было взято специалистами по электронной микроскопии из данных световой микроскопии [44]. В дальнейшем особые успехи в изучении эндокринных клеток были достигнуты благодаря применению методов электронной микроскопии и иммуногистохимии [65, 118]. Приоритет в описании D-эндокриноцитов принадлежит S. A. Bencosme и D. C. Pease [42], изучавших их ультраструктуру в островках ПЖ у кошек. В последующих исследованиях с использованием электронной микроскопии и иммуногистохимии D-эндокриноциты были выявлены в

островках ПЖ у низших, высших позвоночных животных и человека [3, 16, 86, 100]. Наличие D-эндокриноцитов у низших позвоночных признавали не все авторы [121]. Единого мнения об этом типе клеток на данном этапе их изучения еще не было. В работах одних исследователей эти клетки рассматривались как артефакт [90], в других — как дегенеративная форма эндокриноцитов типов В и А или как фаза их покоя [70], третьи — относили D-клетки к камбиальным элементам, способным дифференцироваться в А- и В-эндокриноциты островков ПЖ [95].

Затруднения при изучении D-эндокриноцитов заключались в их идентификации, поскольку на ранних этапах их исследования группа шведских ученых [75, 76], использовавших методику серебрения, описала в островках ПЖ, помимо В-, А- и D-клеток, эндокриноциты типа A₁ (аргиофильные клетки). Решение вопроса, являются ли эти клетки в островках ПЖ самостоятельным типом или аналогом D-эндокриноцитов, послужило целью работ многих исследователей [63, 102]. Основной вывод, сделанный ими, а также авторами, выявлявшими аргиофилию эндокриноцитов в островках ПЖ на ультрамикроскопическом уровне [72, 121], состоял в том, что A₁-клетки, описанные шведскими гистологами, являются D-эндокриноцитами и выделение типа клеток A₁ было ошибочным. Описывая природу D-эндокриноцитов, большинство авторов рассматривали их как самостоятельный цитотип [3, 16, 38, 85, 102, 122].

Эволюционные аспекты становления клеточной системы с эндокринными функциями в составе органов пищеварения освещены в единичных исследованиях, выполненных на беспозвоночных животных [26–28], ланцетнике [2], рыбах [107,

Сведения об авторах:

Иванова Валентина Фёдоровна (e-mail: cnil22@mail.ru), отдел электронной микроскопии, центральная научно-исследовательская лаборатория; *Костюкевич Сергей Владимирович* (e-mail: sk2945@mail.ru), кафедра медицинской биологии, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, 195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., 47

130]. Изучение строения клеток, вырабатывающих соматостатин, у представителей различных классов животного мира и человека способствует формированию представления о путях эволюции их структуры и функции. Становление структурно-функциональной организации D-эндокриноцитов в органах пищеварительной системы на протяжении онтогенеза освещено недостаточно и изучалось в основном у высших позвоночных животных с использованием методов электронной микроскопии.

Развитие D-эндокриноцитов в пренатальном периоде. В ПЖ у человека D-эндокриноциты выявлены на 4-м месяце внутриутробного развития [17, 22, 43]. Развитие эндокриноцитов в желудке, тонкой и толстой кишке находится в прямой зависимости от образования желез и крипт в их слизистой оболочке [13, 29]. В эпителии желудка у крыс D-эндокриноциты выявлены на 21-е сутки [29], а в двенадцатиперстной и тощей кишке — на 18–19-е сутки [14, 15, 106], в эпителии желудка у плодов человека — на 3-м месяце развития [54, 97], а в двенадцатиперстной и тонкой кишке — у 4-месячных плодов [5, 17, 106]. В эпителии толстой кишки у кур D-эндокриноциты при иммуногистохимической реакции на соматостатин выявляются на 13-е сутки высиживания [115], а методами электронной микроскопии — на 19-е сутки [8]. Методами иммуногистохимии D-эндокриноциты в эпителии толстой кишки выявлены в период внутриутробного развития у свиньи на 7–8-й неделе [39, 40, 80], у человека — на 6–7-й неделе, когда крипты в слизистой оболочке отсутствуют [81]. В это время эндокриноциты методами серебрения и электронной микроскопии еще не выявляются. В эпителии червеобразного отростка D-эндокриноциты описаны у 11-недельных плодов [9].

В период эмбрионального развития специализация эндокриноцитов в органах пищеварительной системы опережает таковую экзокриноцитов [23, 117]. В этот период онтогенеза наблюдается полиморфизм D-эндокриноцитов, указывающий на незавершенность процессов становления их морфофункциональной зрелости [5, 14, 29], однако уже значительная часть D-эндокриноцитов имеют довольно высокий уровень специализации и наблюдается выведение гормона путем экзоцитоза, свидетельствующего об их активном функционировании [5, 22] и важной роли соматостатина в морфофункциональном статусе ГЭП-системы.

Строение D-эндокриноцитов. Анализ литературы и собственных данных, полученных при изучении строения D-эндокриноцитов в органах пищеварительной системы, показал, что существенных различий в их ультраструктурной организации у представителей низших [7, 25, 35, 36, 38, 130], высших позвоночных животных и человека [12, 14, 18, 20, 37] нет. На долю D-эндокриноцитов у различных представителей высших позвоночных приходится в составе островков ПЖ 4–7% [16, 36, 37], а в толстой кишке у кролика — 5% от всех эндокринных клеток [103]. Они имеют, преимущественно, треугольную и трапециевидную форму. D-эндокриноциты открытого типа в эпителии органов пищеварения имеют булавовидную форму. Их цитоплазма образует отростки, которые контактируют с окружающими их эндо- и экзокриноцитами [16, 18, 29, 92]. Некоторые исследователи, на основании изучения отростков цитоплазмы D-эндокриноцитов в желудке и кишечнике, описали 2 субпопуляции [74]. Наличие у D-эндокриноцитов отростков, контактирующих с соседними и отдаленными энтероцитами, отражает структурные основы механизма паракринного воздействия секретируемого ими гормона [93, 107] и передачи ими сигнала к клеткам-мишеням [74].

Основным признаком для идентификации D-эндокриноцитов на электронно-микроскопическом уровне является структура их секреторных гранул, в строении которых не наблюдается существенных различий у представителей классов в филогенезе [18, 20, 26, 35, 36, 85, 126]. Эндокринные D-гранулы (рис. 1) имеют, преимущественно, округлую форму, состоят из мелкозернистого вещества невысокой электронной плотности, окруженного плотно прилегающей к секреторному материалу гладкой мембраной.

Гранулы заполняют значительную часть цитоплазмы клеток и нередко плотно прилегают друг к другу. У представителя одного вида животных измерение диаметра секреторных D-гранул показало, что они по размеру крупнее гранул других разновидностей эндокринных клеток, у разных представителей позвоночных они различаются по размеру [7, 14, 21, 25, 38, 90]. Органеллы общего значения в большей части D-эндокриноцитов слабо развиты, немногочисленны и располагаются в основном вблизи ядра. Изредка встречаются клетки, в которых количество органелл увеличено. Вариабельность строения клеток обусловлена как асинхронностью процессов дифференцировки, проявляющейся различным содержанием органелл общего значения и секреторных гранул, так и нахождением их на различных стадиях секреторного процесса. Ультраструктурные основы синтеза и секреции гормонов в D-эндокриноцитах однотипны с таковыми в клетках с эндокринной функцией [19]. О способе выведения гормона у половозрелых организмов большинство исследователей придерживаются концепции экзоцитоза [3, 18, 22, 38, 86]. При этом способе выведения гормона гранулы перемещаются в цитоплазме, концентрируясь вдоль плазмолеммы, и секреторный материал поступает в межклеточное пространство. Экзоцитоз в физиологических условиях функционирования D-эндокриноцитов наблюдается редко [86], а в период эмбрионального развития [5] и при патологии [6] процесс выведения гормона усиливается, что свидетельствует об их повышенной функциональной активности.

В островках ПЖ D-эндокриноциты располагаются, преимущественно, по их периферии [20, 37, 43, 90, 94]. В желудке они локализованы в средней части желез, а в тонкой и толстой кишке — в нижней трети крипт и относятся к клеткам открытого и закрытого типа [11, 21, 29, 96, 101]. Отростки D-эндокриноцитов контактируют с окружающими их париетальными и эндокринными EC- и G-клетками [60, 100]. Наибольшее количество соматостатин-иммунореактивных клеток в органах пищеварения у позвоночных животных и человека наблюдается в желудке и двенадцатиперстной кишке, постепенно уменьшаясь в каудальном направлении [124]. В толстой кишке они немногочисленны [8], исключение составляет прямая кишка, в которой во все периоды онтогенеза их содержание больше [81].

Функция D-эндокриноцитов. Функция D-эндокриноцитов на ранних этапах их изучения также была предметом дискуссии. Спорным являлся вопрос о выделяемом ими гормоне. В начале была высказана гипотеза о том, что D-эндокриноциты вырабатывают гастрин или гастриноподобное вещество [16, 37]. Однако затем она была поставлена под сомнение и постулирована секреция D-эндокриноцитами гормона — соматостатина. Последний идентифицирован в 1973 г. как гипоталамический фактор, регулирующий секрецию гормона роста [46] и угнетающий секрецию инсулина и глюкагона [1, 34]. Соматостатин был выявлен у позвоночных животных и человека в островках ПЖ [57, 67, 68, 130], а также в эпителии желудка и кишечника [111]. Проведившиеся параллельно с выявлением соматостати-

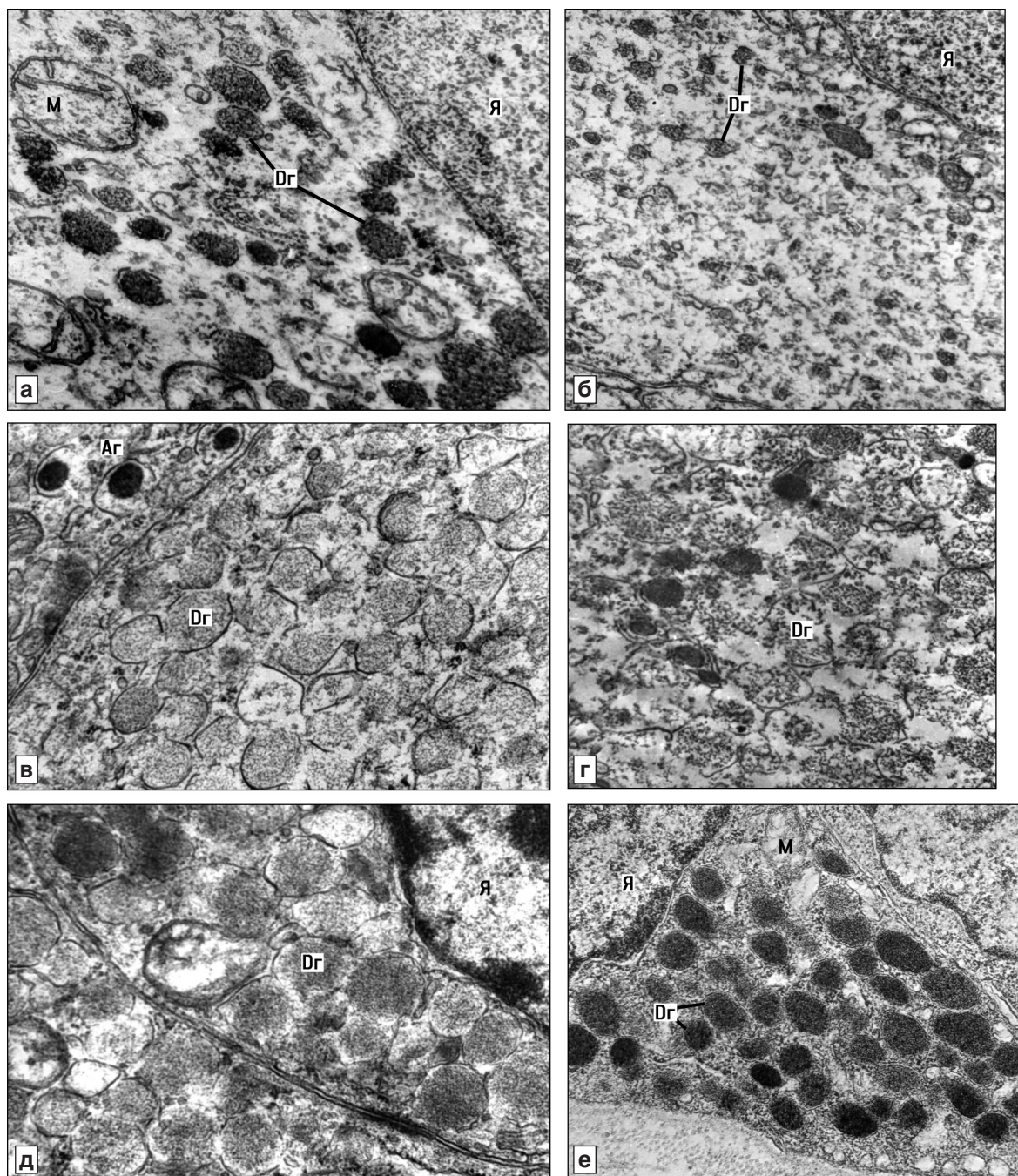


Рис. 1. D-эндокриноциты островков поджелудочной железы аксолотля (а), карася (б), черепахи (в), 18-суточного зародыша цыпленка (г), двенадцатиперстной кишки крысы (д) и человека (е).

Я — ядро; М — митохондрия; Dg — D-гранула; Ag — A-гранулы. Ув.: а — 36 000; б-д — 32 000; е — 28 000

на реакции на наличие в D-эндокриноцитах гастрина дали отрицательный результат [77]. Кроме того, имеются данные об одновременном присутствии соматостатина и гастрина в D-эндокриноцитах островков ПЖ у крысы и человека [64]. Также существовало мнение, что соматостатин является не гормоном, а внутриклеточным веществом, сравнимым с некоторыми аминами [33]. По-видимому, целесообразно воздержаться от категорического утверждения, что D-эндокриноциты продуцируют только один гормон. Об этом свидетельствует и выявленное присутствие в некоторых D-эндокриноцитах ГЭП-системы в период эмбрионального развития и при различных патологических состояни-

ях эндокринных гранул других типов эндокринных клеток [4, 5]. В пользу этого свидетельствует и анализ двойного иммунофлюоресцентного окрашивания, которое показывает, что клетка может синтезировать различные гормоны [128]. Соматостатин, выявленный в слизистой оболочке и подслизистой основе различных органов пищеварения методами иммуногистохимии, представлен двумя формами — соматостатин-14 (STT-14) и соматостатин-28 (STT-28), которые отличаются молекулярной массой [109]. Они образуются из одного молекулярного предшественника и различаются длиной N-терминали: SST-14 — 14 аминокислот, SST-28 — 28 аминокислот. В ПЖ и слизистых оболочках желудка и

двенадцатиперстной кишки выявлен соматостатин-14 с малой молекулярной массой, а в подвздошной и толстой кишке — соматостатин-28 с большой молекулярной массой. Различная локализация этих двух родственных пептидов свидетельствует об их неодинаковом внутритканевом функциональном назначении [56, 66]. Соматостатин является регулирующим пептидом, действующим как эндогенный ингибирующий регулятор секреторных и пролиферативных (индуцирует остановку клеточного цикла) реакций нормальных и опухолевых клеток-мишеней [53, 74, 105, 108]. Рецепторы соматостатина подразделяются на 2 группы — SRIF1 (SST2, SST3, SST5) и SRIF2 (SST1, SST4) [32, 41]. Эти рецепторы, за исключением SST2, кодируются разными генами. Рецепторы SST2A и SST2B являются сплайсинг-вариантами одного гена [41]. Соматостатин оказывает влияние на экзоцитоз, апоптоз, секрецию инсулина, глюкагона, гастрина, мотилина, вазоактивного интестинального пептида (ВИП), панкреатического полипептида [41, 99, 108]. Соматостатин является мощным ингибитором секреции гастрина. При инфицировании желудка *Helicobacter pylori* (HP) подавляется секреция соматостатина, что ведет к гастринемии, стимулирующей секрецию желудочного сока, который является важным антибактериальным фактором желудка. В данном случае соматостатин можно рассматривать как иммунорегуляторный пептид [131], снижающий тяжесть течения гастрита [83]. При изучении количества D-эндокриноцитов у людей с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки было обнаружено как значимое снижение их содержания в антральном отделе желудка у неинфицированных, так и у инфицированных больных по сравнению с контролем, но у неинфицированных оно более выражено, а в фундальном отделе у обследованных групп больных — не различалось [50]. Исследование отношения числа G/D-эндокриноцитов в антральном отделе желудка такой же группы больных показало, что у инфицированных оно составляет 2,0, а у неинфицированных — 2,2 [71]. На основании полученных результатов, авторы сделали вывод, что при инфицировании HP изменение секреции гастрина нельзя объяснить только снижением содержания G- и D-эндокриноцитов, видимо, имеют место и нарушения местных факторов регуляции функции гастринпродуцирующих клеток, а именно, изменения в регуляции париетальных клеток или увеличении их количества. В соматостатиноцитах вырабатывается избыток соматостатина, который подавляет секрецию инсулина, глюкагона, вещества P, ферментов ПЖ, бикарбонатов, а также ослабляет моторику желчного пузыря [79, 114].

Ранняя дифференцировка D-эндокриноцитов и секреция ими гормона в эмбриональный период развития, их строение, цитофизиология и взаимоотношение в составе общей популяции гормонпродуцирующих эндокриноцитов позволяют предполагать, что D-эндокриноцитам, вырабатывающим соматостатин, принадлежит приоритетная роль в морфофункциональном статусе ГЭП-системы, так как они встречаются во всех органах пищеварительной системы, а остальные типы эндокриноцитов данной системы располагаются локально.

Регенерация D-эндокриноцитов. Данных о восстановлении D-эндокриноцитов ГЭП-системы в условиях физиологической и репаративной регенерации в опубликованных работах мало, что, видимо, объясняется отсутствием экспериментальных моделей, стимулирующих функцию этих элементов. Основной способ физиологической регенерации — митоз — не нашел отражения в литературе из-за того, что на световом уровне D-эндокриноциты методами серебрения не выявляются [49, 73, 107]. Митоз соматостатиноцитов опи-

сан в одной работе [98], выполненной на плодах человека с использованием метода электронной микроскопии. Не нашел в литературе отражения и другой механизм физиологической регенерации — полиплоидия. Единичные работы в этом направлении показали, что D-эндокриноциты в островках ПЖ являются диплоидными [59].

Широко освещенный в литературе способ восстановления эндокриноцитов ГЭП-системы в условиях физиологической и репаративной регенерации в результате трансформации экзокринных клеток эпителия пищеварительной системы [4] при изучении регенерации D-эндокриноцитов дал неоднозначные результаты у различных классов позвоночных. При физиологической регенерации экзо-эндокринные клетки, содержащие в цитоплазме одновременно структуры, характерные для экзокринных клеток и D-гранулы, были выявлены только у аксолотля [36], миноги [21] и других низших позвоночных [3, 35, 36], а у высших позвоночных и человека эти клетки в опубликованных работах не описаны.

Для изучения репаративной регенерации эндокриноцитов островков ПЖ были поставлены на крысах-самцах опыты, вызывающие в организме нарушение гормонального баланса путем введения гормонов, глюкозы и гонадэктомии [4] и приводящие к изменениям в структуре B- и A-эндокриноцитов, сопровождающимся появлением в экзокринной части ПЖ многочисленных ацино-инсулярных клеток с B- и A-гранулами. В D-эндокриноцитах структурных нарушений не было выявлено.

В желудке и кишечнике при действии сильного магнитного поля [11], анабиозе, вызванном зимней спячкой [30], и различных видах клинической патологии (хронический гастродуоденит [6, 118], аппендицит [9], неспецифический язвенный колит [51]) изменения в структуре D-эндокриноцитов слабо выражены по сравнению с таковыми в других эндокриноцитах. В основном наблюдалось некоторое уменьшение секреторных гранул, набухание митохондрий различной степени выраженности, расширение канальцев гранулярной эндоплазматической сети и чаще встречающийся экзоцитоз. Дистрофические изменения имели место в небольшом количестве клеток и проявлялись появлением вторичных лизосом, аутофагосом и липидных капель. При неспецифическом язвенном колите одни исследователи отмечали уменьшение количества соматостатин-иммунореактивных клеток в зависимости от выраженности воспаления [125], другие — не находили статистически значимых различий по сравнению с нормой и в зависимости от интенсивности воспаления [62]. Ультраструктурных изменений в D-эндокриноцитах при данном виде патологии не наблюдалось [10, 51]. При голодании [31] в строении D-эндокриноцитов эпителия желудка были отмечены признаки задержки выведения секреторных гранул и незначительные дистрофические нарушения. При всех видах экспериментальной и клинической патологии в эпителии желудка, тонкой и толстой кишки и островках ПЖ не были выявлены экзо-эндокринные клетки с D-гранулами. Последние были обнаружены при изучении ультраструктуры соматостатиномы [104].

Опухоли ПЖ и двенадцатиперстной кишки (соматостатиномы) встречаются редко [84] и составляют 1 заболевание на 40 млн человек [127]. Чаще всего они встречаются в ПЖ (68%), реже — в двенадцатиперстной (19%) и тонкой (3%) кишке [85]. Избыток вырабатываемого опухолью соматостатина сопровождается триадой: сахарный диабет, желчнокаменная болезнь, стеаторея [87]. Опухоли бывают смешанными, состоящими из экзо- и эндокриноцитов [47, 120]. Гистологически соматостатинома представлена клет-

ками, расположенными в виде трабекул, ацинусов и лент. В них встречаются немногочисленные фигуры митоза [55, 78], менее двух — в 10 полях зрения (об.90, ок.10). Для этих опухолей характерны псаммомные (psammoma) тельца, которые представляют собой округлые, слоистые образования, пропитанные солями кальция. Наиболее часто они встречаются в опухолях двенадцатиперстной кишки [120]. Эндокринные опухоли образованы, преимущественно, высокодифференцированными клетками и легко определяются методами иммуногистохимии при использовании эндокринных маркеров (хромогранина, СФ [55]).

Дифференцировка различных типов эндокринных, включая D-эндокриноциты, и экзокринных клеток органов пищеварительной системы из стволовой клетки проходит через стадию клеток-предшественников, содержащих пептид тирозин-тирозин (РYY), который появляется в период эмбрионального развития раньше всех пептидных гормонов [82, 116]. В постэмбриональном периоде развития и у взрослых организмов он содержится в цитоплазме всех дифференцированных эндокриноцитов совместно с другими секреторными компонентами за исключением D-эндокриноцитов, в которых его нет [58, 123]. Можно предположить, что отсутствие наблюдений трансформации экзокринных клеток в D-эндокриноциты у высших позвоночных животных и человека объясняется, с одной стороны, незначительностью нарушений, выявленных в их строении при экспериментальной и клинической патологии, а с другой — утратой соматостатиноцитами на определенном этапе развития высших позвоночных РYY, присутствующего в других эндокриноцитах.

При изучении строения D-эндокриноцитов желудка, толстой и тонкой кишки и островков ПЖ у представителей различных классов позвоночных в разные периоды онтогенеза и при патологии были выявлены «смешанные» эндокринные клетки [6, 17, 21, 22, 26, 42, 43, 95], в цитоплазме которых одновременно присутствовали D-гранулы и гранулы других типов эндокриноцитов. Данные клетки у низших позвоночных в физиологических условиях встречаются часто [3, 7, 21, 25], а у высших позвоночных животных и у человека — крайне редко [5, 22, 95]. В период эмбрионального развития и при патологии доля таких клеток по отношению к экзокриноцитам выше [12, 17, 29, 43, 106]. В «смешанных» эндокриноцитах (рис. 2) D-гранулы занимают значительную часть цитоплазмы, а между ними довольно равномерно и в меньшем количестве локализованы эндокринные гранулы другого типа.

Изредка встречаются клетки, в которых эндокринные гранулы другого гормонального профиля образуют небольшую группу. Особый интерес представляют «смешанные» клетки в островках ПЖ аксолотля [26]. У него, помимо «смешанных» клеток, содержащих одновременно D- и A-или B-гранулы, встречались такие, в цитоплазме которых присутствовали D-, A-, B- и зимогенные гранулы. Названные типы гранул у аксолотля отчетливо отличались друг от друга строением. Переходных форм между различными типами эндокринных гранул в «смешанных» клетках различных органов пищеварения не наблюдалось [4].

Постоянное присутствие в «смешанных» эндокриноцитах D-гранул, тогда как другие типы гранул менялись, позволило рассматривать их среди эндокриноцитов ГЭП-системы как менее дифференцированные элементы [4, 24]. При этом отмечено, что в «смешанных» эндокриноцитах в условиях патологии чаще всего второй тип гранул соответствует секреторным гранулам наиболее измененных эндокринных клеток [4]. Исходя из отсутствия в «смешанных» клетках

переходных форм между различными типами эндокринных гранул, можно говорить о пространственном разобщении в одной клетке процессов синтеза и созревания двух специализированных гормонов. Выявленные разновидности «смешанных» эндокриноцитов у различных представителей позвоночных животных и человека приведены в классификации «смешанных» клеток ГЭП-системы [23].

Мало исследована и возможность образования D-эндокриноцитов из общего предшественника эндокриноцитов ГЭП-системы через стадию «агранулярной» клетки [24, 113]. В опубликованной литературе нет данных, отражающих начальные стадии образования в их цитоплазме D-гранул. Однако полиморфизм D-эндокриноцитов, наблюдающийся в процессе эмбрионального развития [22, 29] и встречающийся значительно реже у половозрелых организмов [3, 14, 22, 29], дает основание говорить об их образовании из предшественников эндокринных клеток.

При изучении литературы оказалось, что морфофункциональных исследований соматостатин вырабатывающих D-эндокриноцитов, особенно в органах пищеварения, крайне мало. О них скупно упоминается в работах, посвященных изучению других типов эндокриноцитов ГЭП-системы. В этих публикациях в основном описано их строение у позвоночных животных и человека. При анализе данных литературы и собственных исследований можно сделать вывод, что D-эндокриноциты в ГЭП-системе занимают особое место. Основанием для этого послужили выявленные отличия их от других эндокриноцитов, а именно, распространенность D-эндокриноцитов во всех органах пищеварительной системы, а также в других системах организма; сходство строения их секреторных гранул у представителей различных классов позвоночных; отсутствие возможности их выявления методами серебрения, что затрудняет проведение количественных исследований; отсутствие в их цитоплазме в постэмбриональном периоде развития и, в частности, у взрослых животных пептида тирозин-тирозина; отсутствие реакции на нарушение в организме гормонального баланса, которое в других типах эндокриноцитов вызывает отчетливо выраженные изменения, а также способности у высших позвоночных животных и у человека к трансформации экзокринных клеток в эндокриноциты типа D в условиях нормы, патологии и эмбрионального развития; способность D-эндокриноцитов синтезировать гормоны, вырабатываемые другими эндокриноцитами, наиболее поврежденными в условиях патологии.

Для понимания описанных выше отличий в морфофункциональной организации D-эндокриноцитов, по-видимому, необходимо проведение исследований, направленных на разработку экспериментальной модели, стимулирующей повышение их функциональной активности, которая позволит расширить представления о гистофизиологии их секреторного цикла и о механизмах репаративного процесса. Сходный принцип строения D-эндокриноцитов у животных изученных классов позвоночных животных и человека, отсутствие на протяжении филогенеза различий в структурных основах синтеза гормона и депонирование его в секреторных гранулах с преимущественной секрецией путем экзоцитоза — все это позволяет прийти к выводу, что секреторный механизм в D-эндокриноцитах ГЭП-системы не претерпевает существенных изменений на протяжении изученных этапов эволюции. Видимо, формирование строения и гистофизиологии D-эндокриноцитов происходит на более ранних этапах филогенеза. В связи с этим представляет интерес широкое проведение исследования клеток, вырабатывающих сомато-

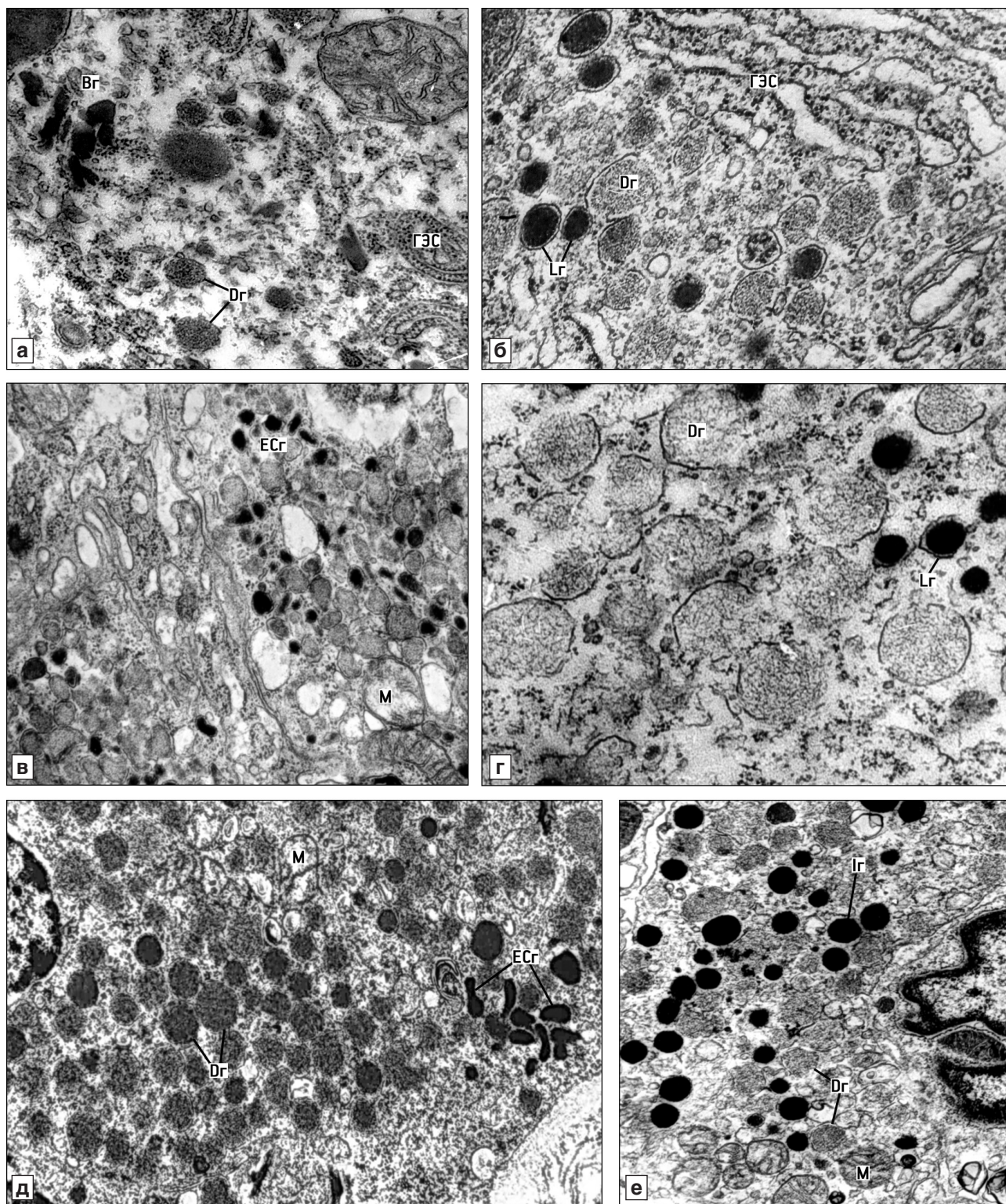


Рис. 2. «Смешанные» эндокринные клетки поджелудочной железы аксолотля (а), средней кишки миноги (б), двенадцатиперстной кишки лягушки (в), человека (д, е), желудка 4-месячного плода человека (г).

ГЭС — гранулярная эндоплазматическая сеть; Вг — В-гранула; Лг — L-гранула; ЕСг — ЕС-гранула; Лг — I-гранула. Остальные обозначения те же, что на рис. 1. Ув.: а — 38 000; б, г — 36 000; в — 32 000; д, е — 20 000

статин, у беспозвоночных животных с использованием методов электронной микроскопии и иммуногистохимии.

ЛИТЕРАТУРА

- Алексеев Ю.П. Соматостатин: его функциональное значение и применение в клинике внутренних болезней // Пробл. эндокринол. 1977. Т. 23, № 3. С. 93–106.
- Ван-Нордон С., Пирс А.П.Е. Локализация иммунореактивности к инсулину, глюкагону и гастрину в кишечнике ланцетника // Эволюционная эндокринология поджелудочной железы. Л.: Наука, 1977. С. 97–104.
- Герловин Е.Ш., Иванова В.Ф., Пузырев А.А. Электронно-микроскопическое изучение D-клеток островков Лангерганса поджелудочной железы некоторых позвоночных // Цитология. 1974. Т. 16, № 5. С. 555–558.
- Иванова В.Ф. Регенерация гастроэнтеропанкреатической системы при клинической и экспериментальной патологии, история и современное состояние вопроса // Морфология. 2013. Т. 144, вып. 6. С. 73–85.
- Иванова В.Ф., Пузырев А.А. Дифференцировка и цитогенез эндокриноцитов желудочно-кишечного тракта в период эмбриогенеза и при патологии // Сб. науч. трудов «Патоморфология в Санкт-Петербурге». СПб.: Рос. изд. отд. Междунар. акад. по патологии, 1993. С. 101–110.
- Иванова В.Ф., Пузырев А.А., Соколова М.И. Эндокринный аппарат эпителия двенадцатиперстной кишки при хроническом гастродуодените у детей // Арх. пат. 1987. Т. 49, № 5. С. 29–34.
- Иванова В.Ф., Россолько Г.Н. Микроскопическая организация эндокринных клеток эпителия слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта низших позвоночных. I. Эндокринные клетки эпителия желудка травяной лягушки // Цитология. 1986. Т. 28, № 6. С. 588–593.
- Иванова О.В., Пузырев А.А. Цитогенез и дифференцировка эндокриноцитов эпителия толстой кишки кур и крыс в онтогенезе // Морфология. 1996. Т. 110, вып. 6. С. 106–111.
- Костюкевич С.В. Ультраструктура эндокриноцитов эпителия слизистой оболочки червеобразного отростка плодов человека // Цитология. 1995. Т. 37, № 3. С. 187–192.
- Костюкевич С.В., Аничков Н.М., Иванова В.Ф. и др. Эндокринные клетки эпителия прямой кишки в норме, при неспецифическом язвенном колите и синдроме раздраженной кишки без лечения и при лечении преднизолоном и салофальком // Арх. пат. 2004. Т. 6, № 4. С. 23–27.
- Костюкевич С.В., Аничков Н.М., Иванова В.Ф. и др. Эндокринные клетки эпителия толстой кишки крысы при воздействии сильным импульсным магнитным полем // Мед. акад. журн. 2006. Т. 6, № 2. С. 41–47.
- Костюкевич С.В., Пузырев А.А., 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.
- Марцинкевич Л. Д., Гарсия Родригес Р.Э. Некоторые особенности развития слизистой оболочки тонкой кишки человека и крысы // Арх. анат. 1983. Т. 85, вып. 5. С. 594–598.
- Матвеева О.Н. Дифференцировка эндокриноцитов в эпителии тонкой кишки белой крысы в онтогенезе // Арх. анат. 1991. Т. 100, вып. 4. С. 85–90.
- Миронова В.А., Шапкина А.В. Закономерности распределения эндокриноцитов в стенке толстой кишки крыс // Морфология. 1992. Т. 103, вып. 11–12. С. 97–100.
- Огнева В., Петков П. Гистологическая и электронномикроскопическая характеристика D-клеток островков поджелудочной железы // Арх. анат. 1972. Т. 62, вып. 2. С. 22–27.
- Пузырев А.А. Ультраструктура секреторных клеток панкреатических островков у плодов человека // Цитология. 1975. Т. 22, № 9. С. 1027–1031.
- Пузырев А.А. О типах секреторных клеток в панкреатических островках некоторых позвоночных // Арх. анат. 1975. Т. 69, вып. 9. С. 73–77.
- Пузырев А.А., Иванова В.Ф. Субмикроскопическое изучение гранулообразования и секреции в инсулярных клетках поджелудочной железы при действии тестостеронпропионата // Арх. анат. 1974. Т. 67, вып. 8. С. 69–73.
- Пузырев А.А., Иванова В.Ф. Электронномикроскопическое изучение островков Лангерганса поджелудочной железы человека // Арх. пат. 1974. Т. 36, № 7. С. 42–48.
- Пузырев А.А., Иванова В.Ф. Микроскопическая организация эндокринных клеток эпителия слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта низших позвоночных. III. Эндокринные клетки эпителия средней кишки миноги *Lampetra fluviatilis* // Цитология. 1991. Т. 33, № 3. С. 30–34.
- Пузырев А.А., Иванова В.Ф. Гастроэнтеропанкреатическая система (развитие, строение, регенерация) // Морфология. 1992. Т. 102, вып. 1. С. 5–28.
- Пузырев А.А., Иванова В.Ф. Гастроэнтеропанкреатическая эндокринная система // Руководство по гистологии. СПб.: СпецЛит, 2001. Т. II. С. 173–189.
- Пузырев А.А., Иванова В.Ф., Костюкевич С.В. Закономерности цитогенеза эндокринной гастроэнтеропанкреатической системы позвоночных // Морфология. 2003. Т. 124, вып. 4. С. 11–19.
- Пузырев А.А., Иванова В.Ф., Михеева Е.А. Микроскопическая организация эндокринных клеток эпителия слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта низших позвоночных. I. Эндокринные клетки эпителия двенадцатиперстной кишки травяной лягушки // Цитология. 1986. Т. 28, № 6. С. 594–598.
- Пузырев А.А., Иванова В.Ф., Рейсканен А.В. Электронно-микроскопическое изучение эндокринных и ацино-инсулярных (переходных) клеток в поджелудочной железе аксолотля // Цитология. 1974. Т. 16, № 5. С. 559–563.
- Пунин М.Ю. Эндокриноподобные элементы в кишечном эпителии беспозвоночных животных // Цитология. 1986. Т. 28, № 10. С. 1035–1055.
- Пунин М.Ю., Лукьянов Е.Л. Организация эпителия средней кишки бродячей полихеты, *Neries virens*. II. Базальные клетки // Цитология. 1984. Т. 26, № 2. С. 188–195.
- Россолько Г.Н. Эндокринные клетки эпителия желудка в онтогенезе белой крысы // Арх. анат. 1987. Т. 92, вып. 4. С. 86–92.
- Россолько Г.Н., Иванова В.Ф. Сезонные изменения эндокринных клеток эпителия желудка травяной лягушки // Арх. анат. 1987. Т. 92, вып. 2. С. 55–61.
- Россолько Г.Н., Иванова В.Ф. Строение и цитофизиология эндокриноцитов эпителия желудка при нарушении пищевого режима // Морфология. 1993. Т. 106, вып. 11–12. С. 96–105.

32. Шпаков А.О. Соматостатиновые рецепторы и сопряженные с ними сигналы // Журн. эволюц. биохим. 2012. № 4. С. 329–340.
33. Эппл А., Бринн Дж.Е. Структурно-функциональные взаимоотношения в эволюции островковой ткани // Эволюционная эндокринология поджелудочной железы. Л.: Наука, 1977. С. 66–75.
34. Юдаев Н.А. Биохимические основы патогенеза сахарного диабета // Тер. арх. 1977. Т. 49, № 5. С. 6–11.
35. Яглов В.В. Морфология эндокринной части поджелудочной железы амфибий // Арх. анат. 1976. Т. 70, вып. 3. С. 73–78.
36. Яглов В.В. Морфология эндокринной части поджелудочной железы рептилий // Арх. анат. 1976. Т. 71, вып. 11. С. 89–92.
37. Яглов В.В. К сравнительной морфологии эндокринной части поджелудочной железы млекопитающих // Арх. анат. 1977. Т. 72, вып. 4. С. 83–88.
38. Яглов В.В. Морфология эндокринной части поджелудочной железы костистых рыб // Арх. анат. 1978. Т. 74, вып. 1. С. 111–115.
39. Alumets J., Ekelund M., Munshid H. et al. Topography of somatostatin cells in the stomach of the rat: Possible functional significance // Cell Tissue Res. 1979. Vol. 85. P. 177–188.
40. Alumets J., Hakanson R., Sundler F. Ontogeny of endocrine cells in porcine gut and pancreas. An immunocytochemical study // Gastroenterology. 1983. Vol. 85, № 6. P. 1359–1372.
41. Begg D.P., Woods S.C. Interactions between the central nervous system and pancreatic islet secretions: a historical perspective // Adv. Physiol. Educ. 2013. Vol. 37, № 1. P. 53–60.
42. Bencosme S.A., Pease D.C. Electron microscopy of the pancreatic islets // Endocrinology. 1958. Vol. 63. P. 1–13.
43. Björkman N., Hellerström C., Hellman B. et al. The cell types in the endocrine pancreas of the human fetus. Z. Zellforsch., 1966. Bd. 72. S. 425–445.
44. Bloom W. A new type of granular cell in the islets of Langerhans // Anat. Anz. 1931. Bd. 49. S. 363–371.
45. Bolaffi J.L., Reichlin S., Goodman D.B. et al. Somatostatin: occurrence in urinary bladder epithelium and renal tubules of the toad, *Bufo marinus* // Science. 1980. Vol. 210. P. 644–646.
46. Brazeau P., Vale W., Burgus R. et al. Hypothalamic polypeptide that inhibits the secretion of immunoreactive pituitary growth hormone // Science. 1973. Vol. 179. P. 77–79.
47. Capella C., La Rosa S., Uccella S. et al. Mixed endocrine-exocrine tumors of the gastrointestinal tract // Semin. Diagn. Pathol. 2000. Vol. 17. P. 91–103.
48. Carrasco E., Hernández C., Miralles A. et al. Lower somatostatin expression is an early event in diabetic retinopathy and is associated with Retinal neurodegeneration // Diabetes Care. 2007. Vol. 30. P. 2902–2908.
49. Cetin Y. Chromogranin-A immunoreactivity and Grimelius' argyrophilia. A correlative study in mammalian endocrine cells // Anat. Embryol. (Berl.). 1992. Vol. 185, № 3. P. 207–215.
50. Chamouard P., Walter P., Wittersheim C. et al. Antral and fundic D-cell numbers in *Helicobacter pylori* infection // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 1997. Vol. 9, № 4. P. 361–365.
51. Dabros W., Stachura J., Bogdal J. et al. Ultrastructure of colonic endocrine cells in ulcerative colitis. Folia. Histochem. (Krakow). 1983. Vol. 21, № 3–4. P. 263–272.
52. Dancygier H., Klein U., Leuschner U. et al. Somatostatin-containing cells in the extrahepatic biliary tract of humans // Gastroenterology. 1984. Vol. 86. P. 892–896.
53. De Herder W.W., Hofland L.J., van der Lely A.J. et al. Somatostatin receptors in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours // Endocr. Relat. Cancer. 2003. Vol. 10, № 4. P. 451–458.
54. De Lemos C. The ultrastructure of endocrine cells in the corpus of the stomach of human fetuses // Am. J. Anat. 1977. Vol. 148. P. 359–383.
55. Deschamps L., Dokmak S., Guedj N. et al. Mixed endocrine somatostatinoma of the ampulla of Vater associated with a neurofibromatosis type 1: a case report and review of the literature // J. Pancreas. 2010. Vol. 11, № 1. P. 64–68.
56. Domeneghini C., Arrighi S. Immunohistochemical localization of different forms of somatostatin in the gastrointestinal tract of the calf // Acta Histochem. 1994. Vol. 96, № 3. P. 287–301.
57. Dubois P.M., Paulin C., Assan R. et al. Evidence for immunoreactive somatostatin in the endocrine cells of human foetal pancreas // Nature. 1975. Vol. 256. P. 731–732.
58. Egerod K.L., Engelstoft M.S., Grunddal K.V. et al. A major lineage of enteroendocrine cells coexpress CCK, secretin, GIP, GLP-1, PYY, and neurotensin but not somatostatin // Endocrinology. 2012. Vol. 153. P. 5782–5795.
59. Ehrie M.A., Swartz F.J. Diploid, tetraploid and octaploid beta cells in the islets of Langerhans of the normal human pancreas // Diabetes. 1974. Vol. 23. P. 583–588.
60. Ekelund M., Ekman R., Hakanson R. et al. Continuous infusion of somatostatin evokes escape of gastric acid inhibition in the rat // Gastroenterology. 1984. Vol. 86. P. 861–865.
61. Elde R., Hokfelt T., Johansson O. et al. Cellular localization of somatostatin // Metabolism. 1978. Vol. 27. P. 1151–1159.
62. El-Salhy M., Danielsson A., Stenling R. Colonic endocrine cells in inflammatory bowel disease // J. Intern. Med. 1997. Vol. 242, № 5. P. 413–419.
63. Eppl A. Comparative studies on the pancreatic islets // Endocrinol. Jap. 1968. Vol. 15. P. 107–122.
64. Erlandsen S.L., Herge O.D., Parsons J.A. et al. Pancreatic islet cell hormones. Distribution of cell types in the islets and evidence for the presence of somatostatin and gastrin within the D cell // J. Histochem. (Baltimore). 1976. Vol. 24. P. 883–897.
65. Forssmann W.G., Helmstaedt V., Metz J. et al. Immunohistochemistry and ultrastructure of somatostatin cells with special reference to the gastroenteropancreatic (GEP) system // Metabolism. 1978. Vol. 27. P. 1179–1191.
66. Francis B.H., Baskin D.G., Saunders D.R. et al. Distribution of somatostatin-14 and somatostatin-28 gastrointestinal-pancreatic cells of rats and humans // Gastroenterology. 1990. Vol. 99, № 5. P. 1283–1291.
67. Fujita T. D cell, the third endocrine element of the pancreatic islet // Arch. Histol. Jap. 1968. Vol. 29. P. 1–40.
68. Goldsmith P.C., Rose J.C., Arimura A. et al. Ultrastructural localization of somatostatin in pancreatic islets of the rat // Endocrinology. 1975. Vol. 97. P. 1061–1064.
69. Goodman R.H., Jacobs J.W., Dee P.C., Habener J.F. Somatostatin-28 encoded in a cloned cDNA obtained from a rat medullary thyroid carcinoma // J. Biol. Chem. 1982. Vol. 257, № 3. P. 1156–1159.

70. Greider M.N., Elliott D.W. Electron microscopy of human pancreatic tumors of islets cell origin // *Am. J. Pathol.* 1964. Vol. 44. P. 663–670.
71. Graham D.Y., Lew G.M., Lechago J. Antral G-cell and D-cell numbers in *Helicobacter pylori* infection: effect of *H. pylori* eradication // *Gastroenterology*. 1993. Vol. 104, № 6. P. 1655–1660.
72. Grimelius L. A silver nitrate stain for alpha-2 cells in human pancreatic islets // *Acta Soc. Med. Ups.* 1968. Vol. 73. P. 243–270.
73. Grimelius L., Wilander E. Silver stains in the study of endocrine cells of the gut and pancreas // *Invest. Cell Pathol.* 1980. Vol. 3. P. 3–12.
74. Hauso O., Gustafsson B.I., Waldum H.L.J. et al. Long slender cytoplasmic extensions: a common feature of neuroendocrine cells? // *J. Neuroendocrinol.* 2007. Vol. 19, № 9. P. 739–742.
75. Hellerstrom C., Hellman B. Some aspects of silver impregnation of the islets of Langerhans in the rat // *Acta Endocr. (Copenh.)*. 1960. Vol. 35. P. 518–532.
76. Hellman B., Hellerstrom C. The specificity of the argyrophil reaction in the islet of Langerhans in man // *Acta endocr. (Copenh.)*. 1961. Vol. 36. P. 22–30.
77. Helmstaedter V., Feurle G.E., Forssmann W.G. et al. Insulin-glucagon and somatostatin-immunoreactive endocrine cells in the equine pancreas // *Cell Tissue Res.* 1976. Vol. 172. P. 447–454.
78. Hoffmann K.M., Furukawa M., Jensen R.T. Duodenal neuroendocrine tumors: classification, functional syndromes, diagnosis and medical treatment // *Best. Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2005. Vol. 19. P. 675–697.
79. House M.G., Yeo C.J., Schulick R.D. Periampullary pancreatic somatostatinoma // *Ann. Surg. Oncol.* 2002. Vol. 9. P. 869–874.
80. Ito H., Yamada J., Yamashita T. et al. An immunohistochemical study on the distribution of endocrine cells in the gastrointestinal tract of the pig // *Nihon Juigaku Zasshi*. 1987. Vol. 49, № 1. P. 105–114.
81. Itzev D., Lalova J., Davidoff M. Immunocytochemical electromicroscopical data on the differentiation of somatostatin-containing endocrine cells in human large intestine // *Anat. Anz.* 1988. Bd. 166. S. 77–85.
82. Jackerott M., Oster A., Larsson L.I. PYY in developing murine islet cells: comparisons to development of islet hormones, NPY and BrdU incorporation // *J. Histochem. Cytochem.* 1996. Vol. 44. P. 809–817.
83. Kao J.Y., Pierzchala A., Rathinavelu S. et al. Somatostatin inhibits dendritic cell responsiveness to *Helicobacter pylori* // *Regul. Pept.* 2006. Vol. 134, № 1. P. 23–29.
84. Kim J.A., Choi W.H., Kim C.N. et al. Duodenal somatostatinoma: a case report and review // *Korean. J. Intern. Med.* 2011. Vol. 26, № 1. P. 103–107.
85. Kimura R., Hayashi Y., Takeuchi T. et al. Large duodenal somatostatinoma in the third portion associated with severe glucose intolerance // *Intern. Med.* 2004. Vol. 43. P. 704–707.
86. Kobayashi S., Fujita T. Fine structure of mammalian and avian pancreatic islets with special reference to D cells and nervous elements // *Z. Zellforsch.* 1969. Vol. 100. P. 340–363.
87. Krejs G.J., Orci L., Conlon J.M. et al. Somatostatinoma syndrome. Biochemical, morphologic and clinical features // *N. Engl. J. Med.* 1979. Vol. 301. P. 285–292.
88. Lacy P.E. Electron microscopic identification of different cell types in the islets of Langerhans of the guinea pig, rat, rabbit and dog // *Anat. Rec.* 1957. Vol. 128. P. 255–268.
89. Lacy P.E. Electron microscopy of the normal islets of Langerhans: studies; dog, rabbit, guinea pig and rat // *Diabetes*. 1957. Vol. 6. P. 498–507.
90. Lacy P.E., Greider M.N. Ultrastructural organization of mammalian pancreatic islets. In: *Handbook of Physiology*. Vol. 1. The endocrine pancreas. Baltimore, Amer. Physiol. Soc., 1972. P. 77–89.
91. Lane M.A. The cytological characteristics of the areas of Langerhans // *Am. J. Anat.* 1907. Vol. 7. P. 409–422.
92. Larsson L.I. Evidence for anterograde transport of secretory granules in processes of gastric paracrine (somatostatin) cells // *Histochemistry*. 1984. Vol. 80. P. 323–326.
93. Larsson L.I., Goltermann N., Magistris L. et al. Somatostatin cells processes as pathways for paracrine secretion // *Science*. 1979. Vol. 205. P. 1393–1395.
94. Lee H.S., Chang J.H., Ku S.K. An immunohistochemical study of the pancreatic endocrine cells of the ddN mouse // *Folia Histochem. Cytobiol.* 2010. Vol. 30. P. 387–393.
95. Legg P.G. The fine structure and innervation of the beta and delta cells in the islet of Langerhans of the cat // *Z. Zellforsch.* 1967. Bd. 80. S. 307–321.
96. Lehy T. Self-replication of somatostatin cells in the antral mucosa of rodents // *Cell Tissue Kinet.* 1982. Vol. 15. P. 495–505.
97. L'Hermite A., Barriere P., Lopes P. et al. APUD-like cells in the primitive gut of a 27 day old human embryo // *Arch. Anat. Microsc. Morphol. Exp.* 1986. Vol. 75. P. 111–115.
98. Like A.A., Orci L. Embryogenesis of the human pancreatic islets: a light and electron microscopic study // *Diabetes*. 1972. Vol. 21. P. 511–534.
99. Loud F.B., Holst J.J., Egense E. Is somatostatin a humoral regulator of the endocrine pancreas and gastric acid secretion mediated by histamine // *Gut*. 1984. Vol. 25. P. 965–970.
100. Loud F.B., Holst J.J., Egense E. et al. Is somatostatin a humoral regulator of the endocrine pancreas and gastric acid secretion in man? // *Gut*. 1985. Vol. 26. P. 445–449.
101. Lucey M.R. Endogenous somatostatin and the gut // *Gut*. 1986. Vol. 27. P. 457–467.
102. Munger B.L., Caramia F., Lacy P.E. The ultrastructural basis for the identification of cell types in the pancreatic islets. II. Rabbit, dog and opossum // *Z. Zellforsch.* 1965. Bd. 67. S. 776–798.
103. Nilsson O., Bilchik A.J., Goldenring J.R. et al. Distribution and immunocytochemical colocalization of peptide YY and enteroglucagon in endocrine cells of the rabbit colon // *Endocrinology*. 1991. Vol. 129. P. 139–148.
104. Ohara I., Ogata S., Okusa Y. et al. Serotonin and Somatostatin-Positive Goblet Cell Carcinoid of the Duodenum // *Acta. Med. Okayama*. 2012. Vol. 66, № 4. P. 351–356.
105. Olias G., Viollet C., Heike Kusserow H. et al. Regulation and function of somatostatin receptors // *J. Neurochem.* 2004. Vol. 89. P. 1057–1091.
106. Onolfo J.P., Lehy T. Comparative development of gastrin and somatostatin cell populations in the pancreas, stomach and duodenum of the rat during perinatal period // *Anat. Rec.* 1987. Vol. 218. P. 416–425.
107. Pan Q.S., Fang Z.P., Huang F.J. Identification, localization and morphology of APUD cells in gastroenteropancreatic system

- of stomach-containing teleosts // *World J. Gastroenterol.* 2000. Vol. 6. P. 842–847.
108. Patel Y.C. Somatostatin and its receptor family // *Front. Neuroendocrinol.* 1999. Vol. 20, № 3. P. 157–198.
 109. Patel Y.C., Wheatley T., Ning C. Multiple forms of immunoreactive somatostatin: comparison of distribution in neural and nonneural tissues and portal plasma of the rat // *Endocrinology.* 1981. Vol. 109. P. 1943–1949.
 110. Polak J.M., Pearse A.C.E., Grimelius L. et al. Growth-hormone release-inhibiting hormone in gastrointestinal and pancreatic D-cells // *Lancet.* 1975. Vol. 1. P. 1220–1222.
 111. Ravazzola M., Benoit R., Ling N. et al. Immunocytochemical localization of prosomatostatin fragments in maturing and mature secretory of pancreatic and gastrointestinal D-cells // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1983. Vol. 80. P. 215–218.
 112. Rindi G., Leiter A.B., Kopin A.S. et al. The «normal» endocrine cell of the gut: changing concepts and new evidences // *Ann N Y Acad. Sci.* 2004. Vol. 1014. P. 1–12.
 113. Rindi G., Ratineau C., 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. Vol. 126. P. 4149–4156.
 114. Rindi G., Wiedenmann B. Neuroendocrine neoplasms of the gut and pancreas: new insights // *Natl. Rev. Endocrinol.* 2011. Vol. 8, № 1. P. 54–64.
 115. Salvi E., Renda T. Ontogenesis of endocrine cells in the chicken intestine: an immunohistochemical study // *Cell Mol. Biol.* 1989. Vol. 35. P. 17–26.
 116. Sandstrom O., El-Salhy M. Ontogeny and the effect of aging on pancreatic polypeptide and peptide YY // *Peptides.* 2002. Vol. 23. P. 263–267.
 117. Slack J.M. Developmental biology of the pancreas // *Development.* 1995. Vol. 121. P. 1569–1580.
 118. Solcia E., Capella C., Bulfa R. et al. The diffuse endocrine-paracrine system of the gut in health and disease: ultrastructural features // *Scand. J. Gastroenterol. Suppl.* 1981. Vol. 70. P. 25–36.
 119. Solcia E., Capella C., Fiocca R. et al. The gastroenteropancreatic endocrine system and related tumors // *Gastroenterol. Clin. North. Am.* 1989. Vol. 18. P. 671–693.
 120. Tanaka S., Yamasaki S., Matsushita H. et al. Duodenal somatostatinoma: a case report and review of 31 cases with special reference to the relationship between tumor size and metastasis // *Pathol. Int.* 2000. Vol. 50. P. 146–152.
 121. Theret G., Comlan C. Functional aspects of the insular cells of the pancreas examined by scanning electron microscope // *C R Acad. Sci. Hebd. Seances Acad. Sci. D.* 1971. Vol. 272, № 20. P. 2578–2580.
 122. Thomas T. Cellular components of the islets of Langerhans // *Am. J. Anat.* 1937. Vol. 62. P. 31–57.
 123. Urchur B.H., Fung B.P., Rindi G. et al. Peptide YY expression is an early event in colonic endocrine cell differentiation: evidence from normal and transgenic mice // *Development.* 1996. Vol. 122. P. 1157–1163.
 124. Valverde E., Diaz de Rada O., Burrell M.A. et al. Immunocytochemical and ultrastructural characterisation of endocrine cells and nerves in the intestine of *Rana temporaria* // *Tissue Cell.* 1993. Vol. 25. P. 505–516.
 125. Watanabe T., Kubota Y., Sawada T. et al. Distribution and quantification of somatostatin in inflammatory disease // *Dis. Colon Rectum.* 1992. Vol. 35. P. 488–494.
 126. Wayrauch K.D., Blahser S., Perschbacher J. Somatostatin cells in the gastric mucosa of small ruminants. Immunohistochemical study // *Acta Anat. (Basel).* 1987. Vol. 128, № 3. P. 188–193.
 127. Williamson J.M., Thorn C.C., Spalding D. et al. Pancreatic and peripancreatic somatostatinomas // *Ann. R. Coll. Surg. Engl.* 2011. Vol. 93. P. 356–360.
 128. Yamada S., Kojima H., Fujimiya M. et al. Differentiation of immature enterocytes into enteroendocrine cells by Pdx1 overexpression // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2001. Vol. 281. P. 229–236.
 129. Yamada T., Marshak D., Basinger S. et al. Somatostatin-like immunoreactivity in the retina // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1980. Vol. 77. P. 1691–1695.
 130. Youson J.H., Al-Mahrouki A.A., Naumovski D. et al. The endocrine cells in the gastroenteropancreatic system of the bowfin, *Amia calva* L.: an immunohistochemical, ultrastructural and immunocytochemical analysis // *J. Morphol.* 2001. Vol. 250. P. 208–224.
 131. Zavros Y., Kao J.Y., Merchant J.L. Inflammation and cancer III. Somatostatin and the innate immune system // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2004. Vol. 286, G698–701.

Поступила в редакцию 17.01.2014
Получена после доработки 17.04.2014

D-CELLS OF THE GASTROENTERO-PANCREATIC SYSTEM: DEVELOPMENT, STRUCTURE, FUNCTION AND REGENERATION (HISTORY AND CURRENT STATE OF THE PROBLEM)

V.F.Ivanova, S.V.Kostiukevich

The present review summarizes the literature data and the results of authors' own research on the development, structure, function and regeneration of D-endocrinocytes of gastroenteropancreatic (GEP) system. The history of the research of these cells is reviewed and its current state of the problem is discussed. The information on the difference of somatostatin-producing D-endocrinocytes from other types of endocrine cells of GAP system is presented, namely, the prevalence of these cells in all the organs of the digestive system (stomach, small and large intestine, pancreas) and other systems of the body, the peculiarities of their structure and regeneration in various species of vertebrate animals and humans in embryonic development, under conditions of normal functioning and in various types of pathology. On the basis of the data on the early differentiation of D-endocrinocytes and their secretion of hormones during embryonic development, structure, cytophysiology and relationships within the general endocrinocyte population, it is suggested that D-endocrinocytes play an important role in the morpho-functional state of GEP system.

Key words: *gastroenteropancreatic system, D-endocrinocytes, somatostatin*

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