

В.Ф. Иванова, А.А. Пузырев и Р.В. Драй

УЛЬТРАСТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ И РЕГЕНЕРАЦИЯ В ЭНДОКРИННОМ АППАРАТЕ ЭПИТЕЛИЯ ЖЕЛЕЗ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ЭРОЗИВНЫМ ГАСТРИТОМ

Лаборатория электронной микроскопии (зав. — д-р мед. наук В.Ф. Иванова), Центральная научно-исследовательская лаборатория и кафедра медицинской биологии (зав. — проф. С.В. Костюкевич), Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова

Целью исследования было изучение строения и регенерации эндокринного аппарата эпителия желез слизистой оболочки желудка у больных с хроническим эрозивным гастритом. С использованием электронной микроскопии изучали биоптаты слизистой оболочки желудка, полученные от 14 больных, заболевание которых было связано с *Helicobacter pylori*. Наиболее выраженные изменения касались количества и ультраструктуры G- и P-эндокриноцитов. Они различались строением ядра, числом эндокринных гранул и полисом, структурой митохондрий. Восстановление эндокриноцитов осуществлялось, видимо, путем дифференцировки коммитированных предшественников через стадию «агранулярных» клеток, перестройки экзокриноцитов в эндокриноциты и в результате образования на поверхности эрозий эпителиальных тяжей, состоящих из клеток различной степени дифференцировки (от малодифференцированных до всех специализированных типов эндокрино- и экзокриноцитов).

Ключевые слова: желудок, эндокринные клетки, ультраструктура, эрозивный гастрит

К настоящему времени накоплен большой материал о генезе, строении, дифференцировке и регенерации эндокриноцитов диффузной эндокринной гастроэнтеропанкреатической (ГЭП) системы (островки поджелудочной железы и диффузная эндокринная система пищеварительного тракта) позвоночных животных в онтогенезе и при экспериментальной патологии. В меньшей степени это относится к структурно-функциональным изменениям эндокриноцитов в условиях клинической патологии. Полученные теоретические данные [4, 12, 13] не нашли еще должного применения в клинической практике для оценки глубины повреждения эндокринного аппарата эпителия органов пищеварительной системы при развитии таких распространенных заболеваний, как гастрит и дуоденит. В опубликованных исследованиях указывается на снижение численности в эпителии желудка D- и G-клеток [2], повышение индекса плотности расположения гранул в G-клетках [24], набухание митохондрий, расширение цистерн гранулярной эндоплазматической сети (ГЭС) эндокриноцитов [21, 25, 26], а также повышение содержания гастрина в крови [20]. Малоисследованными остаются способы регенерации эндокринного аппарата при клинической патологии на электронно-микроскопическом уровне. Между тем, существование в эпителии слизистой оболочки пищеварительной системы в норме и при патологии экзо- и эндокриноцитов с различной направленностью дифференцировки

придает методу электронной микроскопии особую значимость в вопросах анализа их регенераторных процессов. Цель настоящей работы — изучение строения и регенерации эндокринного аппарата эпителия желез слизистой оболочки желудка у больных с хроническим эрозивным гастритом.

Материал и методы. Биопсийный материал получен на кафедре пропедевтики внутренних болезней Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова от 14 больных обоего пола в возрасте 21–75 лет. Клинический диагноз хронического эрозивного гастрита был поставлен на основании клинко-анамнестических данных, а также результатов лабораторного и инструментального (фиброгастроскопия) исследования. При этом во всех случаях был выявлен *Helicobacter pylori*. Биоптаты из антрального и фундального отделов желудка фиксировали в 2,5% растворе глутаральдегида с последующей дофиксацией в 1% растворе четырехоксида осмия и заливали в аралдит М. Ультратонкие срезы, полученные с помощью ультратома LKB-III (Швеция), контрастировали насыщенным раствором уранилацетата и цитратом свинца и изучали в электронном микроскопе JEM-100S (Jeol, Япония). Полученные результаты структурно-функциональных изменений сопоставляли с данными литературы об ультраструктуре эндокриноцитов неизменной слизистой оболочки желудка [3, 10, 23].

Результаты исследования. У всех обследованных больных во всех типах эндокриноцитов эпителия слизистой оболочки желудка были выявлены изменения, выраженные в различной степени, касающиеся как их строения, так и количества, о чем можно судить по частоте их

встречаемости в составе эпителия желез. Если в физиологических условиях они располагались в основном одиночно, реже рядом по 2 клетки, то у обследованных больных они не только встречались чаще, но и располагались группами по несколько клеток, иногда занимали все поле зрения.

Наибольшие изменения были выявлены в G-клетках (продуцирующих гастрин). У большинства больных их было значительно больше, чем в норме, и нередко они располагались группами. При этом в большей части клеток цитоплазма была заполнена эндокринными гранулами. По строению органелл и ядра эндокриноциты несколько различались: так, в одних G-клетках (рис. 1, а) между эндокринными гранулами располагались мелкие слегка набухшие митохондрии, узкие единичные каналы ГЭС, слабо развитый комплекс Гольджи и единичные полисомы. Ядра одних клеток имеют овальную форму с ровными контурами, но большинство их были неправильной формы из-за многочисленных впячиваний ядерной оболочки. Встречались ядра, у которых, помимо расширения перинуклеарного пространства, имелись выпячивания наружной ядерной мембраны, заходящие далеко в цитоплазму клетки. В других G-клетках (см. рис. 1, б) наблюдались изменения в виде расширения ГЭС со снижением содержания связанных с ее мембранами рибосом и появлением единичных миелиноподобных структур. В некоторых клетках были видны значительные участки цитоплазмы, лишенные органелл. В G-клетках третьей разновидности (см. рис. 1, в) имелось крупное округлое ядро, занимавшее значительную ее часть. В цитоплазме были видны немногочисленные эндокринные гранулы, хорошо развитый комплекс Гольджи, мелкие митохондрии, узкие каналы ГЭС и полисомы. По строению эти клетки могут быть отнесены к малодифференцированным элементам, возникшим в результате дифференцировки «агранулярных» клеток, которые встречались в эпителии.

«Агранулярные» клетки (см. рис. 1, г) представляют собой округлые образования, большую часть которых занимает ядро, а основными органеллами являются полисомы, мелкие митохондрии, единичные укороченные узкие каналы ГЭС и слабо развитый комплекс Гольджи. Они сходны по строению с «агранулярными» клетками, встречающимися в различных органах ГЭП-системы. При этом в эпителии у большинства обследованных больных наблюдались переходные формы между «агранулярными» и G-клетками третьей разновидности.

Другим типом эндокриноцитов, довольно часто встречавшимся у больных с эрозивным гастритом, были Р-клетки, продуцирующие бомбезин. В их цитоплазме так же, как и G-клеток, содержалось значительное количество эндокринных гранул. Ядра имели преимущественно округлую или овальную форму, ядерная оболочка была слегка волнистая. Изменений митохондрий, ГЭС и комплекса Гольджи выявлено не было.

А-подобные, D-, D₁-, EC-эндокриноциты в эпителии желез встречались значительно реже, чем G- и Р-клетки, и располагались преимущественно одиночно. Структурные нарушения в этих клетках были слабо выражены в основном в виде расширения некоторых канальцев ГЭС и незначительного набухания единичных митохондрий.

Помимо описанных эндокриноцитов, в эпителии желез слизистой оболочки желудка у больных встречались «смешанные» клетки (рис. 2), содержащие в цитоплазме одновременно структуры, характерные для слизистых или париетальных клеток, и эндокринные гранулы (G, EC, ECL). Эти клетки нередко были 2–3-ядерными. Среди «смешанных» клеток наиболее часто наблюдались элементы двух типов: одни содержали в цитоплазме слизистые и G-гранулы, другие — элементы, характерные для париетальных клеток, и ECL-гранулы. Они выявлены у большинства обследованных больных с многочисленными G-клетками в составе эпителия. Иногда «смешанные» клетки располагались группами, что свидетельствует о перестройке нескольких рядом лежащих экзокриноцитов в эндокриноциты, и различались количеством в их цитоплазме структур, характерных для экзокриноцитов, и эндокринных гранул. В одних клетках эндокринные гранулы были немногочисленны и образовывали небольшие скопления, остальная часть цитоплазмы построена по экзокринному типу, в других клетках большую часть цитоплазмы занимали эндокринные гранулы. Появление в эпителии желез многочисленных «смешанных» клеток, находящихся на различных стадиях перестройки экзокриноцитов в эндокриноциты и объясняет увеличение количества последних в его составе.

Особый интерес у обследованных больных представляют эпителиальные тяжи, выявленные на эрозивной поверхности слизистой оболочки (рис. 3). Эти тяжи различались по строению и степени дифференцировки образующих их клеток. Одни тяжи были представлены в основном малодифференцированными эпителиоцитами, в которых ядро занимало значительную часть, а цитоплазма содержала мелкие митохондрии, единичные каналы ГЭС и полисомы. В некоторых

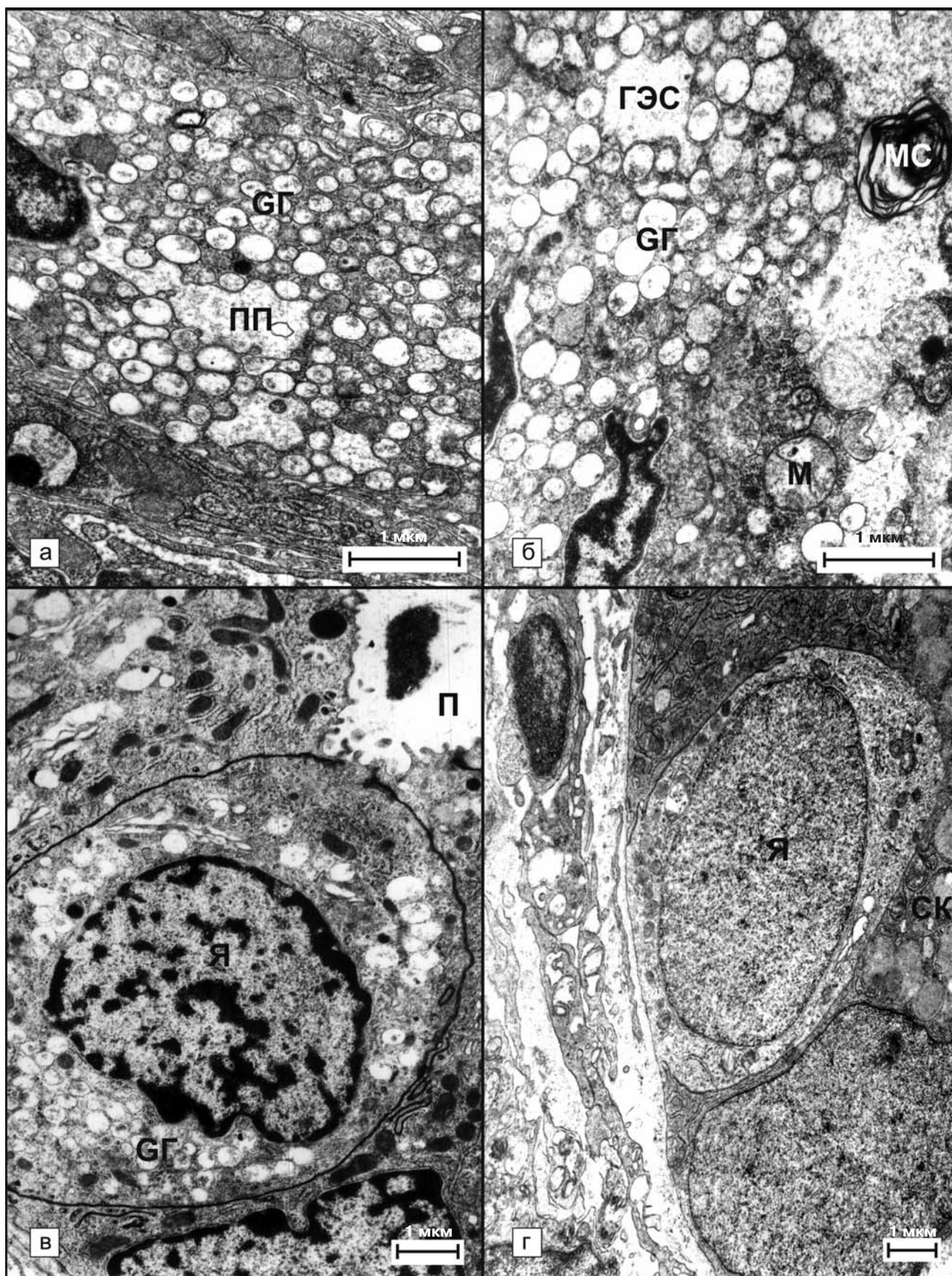


Рис. 1. G-клетки (а–в) и «агранулярная» клетка (г) в эпителии желез слизистой оболочки желудка у больных с хроническим эрозивным гастритом.

Я — ядро; ГГ — G-гранула; ПП — перинуклеарное пространство; М — митохондрия; ГЭС — гранулярная эндоплазматическая сеть; МС — миелоноподобные структуры; П — просвет железы; СК — слизистая клетка.

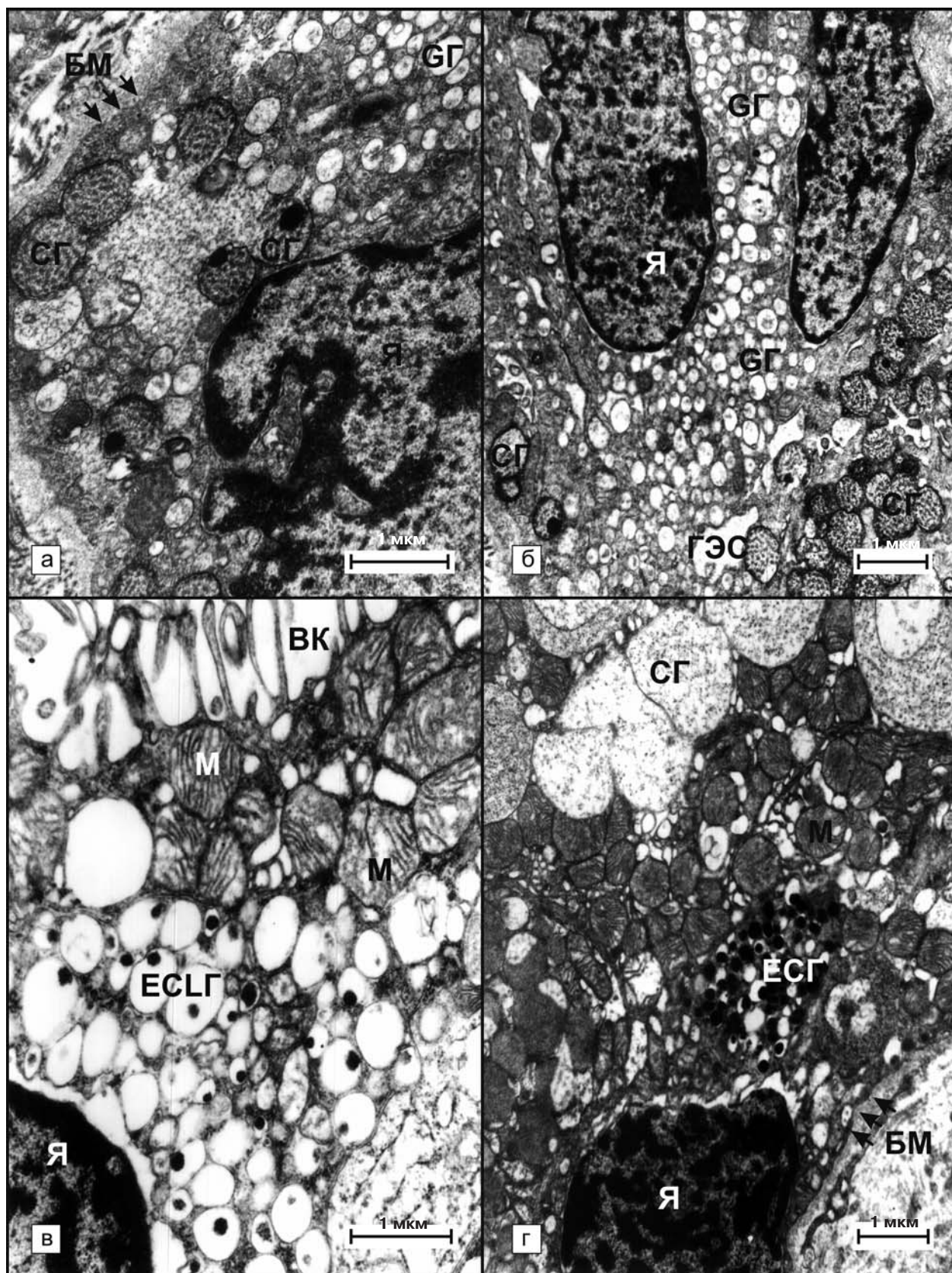


Рис. 2. «Смешанные» клетки (а–г) эпителия желез слизистой оболочки желудка у больных с хроническим эрозивным гастритом.

ЕСЛГ — ЕСЛ-гранулы; ЕСГ — ЕС-гранула; СГ — слизистые гранулы; ВК — внутриклеточный капилляр; БМ — базальная мембрана. Остальные обозначения те же, что на рис. 1.

клетках были видны единичные эндокринные гранулы, которые идентифицировать по строению нельзя (см. рис. 3, а). В цитоплазме клеток других тяжей (см. рис. 3, б) видны элементы, характерные как для эндокрино-, так и экзокриноцитов, сходные с типами клеток, характерными для эпителия желудка. Вторая разновидность эпителиальных тяжей состояла преимущественно из малодифференцированных париетальных клеток, отличавшихся от дифференцированных элементов почти полным отсутствием в их цитоплазме тубуловезикул. В этих тяжях довольно часто встречались париетальные клетки, в цитоплазме которых были видны ECL-гранулы и, наконец, имелись эпителиальные тяжи, состоявшие преимущественно из «смешанных» клеток. Они довольно часто имели вид симпласта, в котором элементы, характерные для экзокрино- и эндокриноцитов, были расположены по всей цитоплазме (см. рис. 3, в, г). Ядра в них имели причудливую форму из-за глубоких многочисленных впячиваний ядерной оболочки и конденсированный хроматин по всей нуклеоплазме.

Обсуждение полученных данных. Регуляторная и координирующая роль эндокринного аппарата эпителия желез слизистой оболочки желудка в процессах пищеварения в настоящее время не вызывает сомнений [1, 8, 15], однако, влияние его на строение и регенерацию тканей органов пищеварения у больных нуждается в дальнейшей конкретизации. Эндокрино- и экзокриноциты, располагаясь в составе эпителиального пласта, образуют гормонопродуцирующую систему, имеющую свои особенности цитогенеза и регенерации. У всех обследованных больных с хроническим эрозивным гастритом были выявлены изменения ультраструктуры эндокриноцитов. У различных больных эти изменения имели сходный характер и различались в основном лишь степенью выраженности. Наблюдались различия и частоты встречаемости в составе эпителия экзо-эндокринных «смешанных» клеток. Наибольшие изменения выявлены в строении G- и P-клеток. Структурные нарушения в эндокриноцитах указывают на их усиленную секреторную активность и развитие в некоторых из них дистрофических нарушений.

Вопросы о регенерации эндокринного аппарата в эпителии слизистой оболочки органов пищеварения в опубликованных работах рассматривались в основном в плане митотического деления эндокриноцитов и до настоящего времени остаются дискуссионными. Большинство исследователей указывают на отсутствие в них фигур митоза [7, 16, 17].

Однако вопрос о способах регенерации эндокриноцитов представляет интерес не только для понимания их роли в развитии патологического процесса, но и для сопоставления результатов изучения восстановительного процесса у человека с данными, полученными при исследовании его в эксперименте у животных.

В эпителии желез слизистой оболочки желудка часто встречаются «смешанные» клетки, содержащие в цитоплазме одновременно структуры, характерные для слизистых или париетальных клеток, и эндокринные гранулы типа G, EC, ECL. Они различаются между собой количеством элементов цитоплазмы, свойственных экзо- и эндокриноцитам, что указывает на различные стадии перестройки экзокриноцитов в эндокриноциты [11]. Увеличение содержания в эпителии G-, P-эндокриноцитов и «смешанных» клеток можно рассматривать как морфологическое проявление одного из путей восстановления эндокринного аппарата, который был ранее выявлен в экспериментах на животных при различных видах повреждения органов ГЭП-системы (введение тестостеронпропионата, глюкозы, фолликулина [4, 5, 9, 14]) и в эпителии двенадцатиперстной кишки у человека [6].

Особый интерес представляет развитие регенераторного процесса в участках расположения в слизистой оболочке многочисленных эрозий, на поверхности которых были выявлены тяжи из эпителиальных клеток, находящихся на различных стадиях дифференцировки. В этих тяжях на электронных микрофотографиях можно проследить этапы специализации малодифференцированных клеток в эндокрино- и экзокриноциты. При этом, первыми в тяжях из малодифференцированных клеток появляются эндокриноциты, т.е., как и при развитии эпителия желудка в эмбриогенезе, их дифференцировка опережает становление экзокриноцитов [13, 18, 19, 22], что подтверждает важную роль эндокриноцитов в специализации эпителия.

Таким образом, репаративные процессы эндокринного аппарата эпителия желез слизистой оболочки желудка при хроническом эрозивном гастрите осуществляются несколькими путями: вследствие дифференцировки коммитированных предшественников через стадию «агранулярных» клеток; перестройки экзокриноцитов в эндокриноциты; путем образования эпителиальных тяжей, состоящих из малодифференцированных клеток, и специализации в них различных типов (эндокринных, экзокринных) клеток эпителия желудка с опережающей дифференцировкой эндокриноцитов.

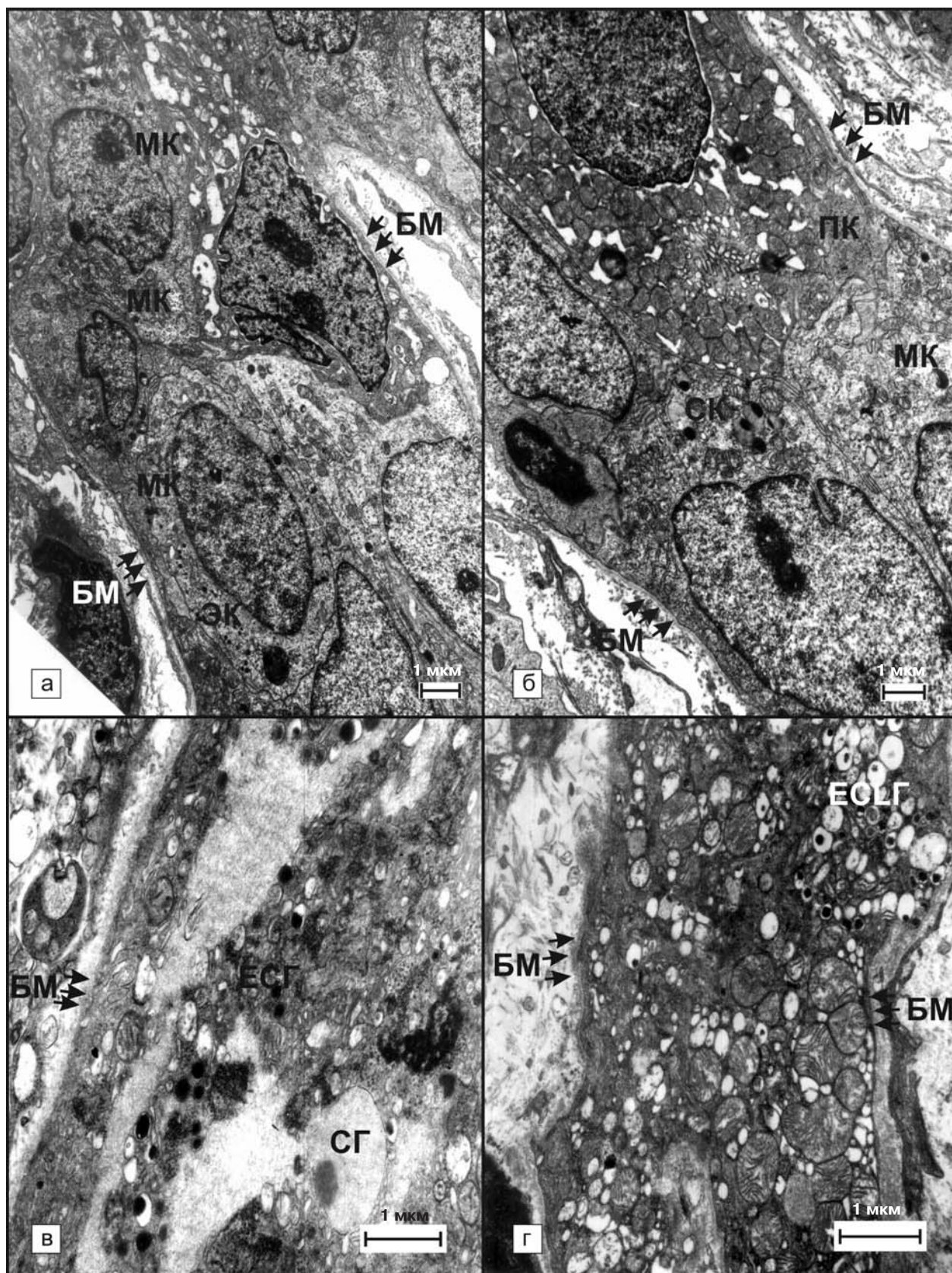


Рис. 3. Эпителиальные тяжи различного строения на эрозивной поверхности слизистой оболочки желудка у больных с хроническим эрозивным гастритом.

а, б — эпителиальные тяжи, состоящие из малодифференцированных клеток; в, г — эпителиальные тяжи, представленные симпластами, содержащими структуры, характерные как для эндо-, так и экзокриноцитов. МК — малодифференцированная клетка; ПК — париетальная клетка. Остальные обозначения те же, что на рис. 1 и 2.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аруин Л.И., Зверев И.В. и Виноградов В.А. Эндокринные клетки желудочно-кишечного тракта. Клин. мед., 1987, т. 65, № 6, с. 22–31.
2. Аруин Л.И., Капуллер Л.Л. и Исаков В.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. М., Триада-Х, 1998.
3. Гавалов С.М., Коростышевская И.М. и Виноградова М.С. Ультраструктура эндокринных клеток двенадцатиперстной кишки у детей. Арх. анат., 1978, т. 74, вып. 6, с. 65–72.
4. Иванова В.Ф. и Пузырев А.А. Структурно-функциональные изменения в поджелудочной железе белой крысы при введении глюкозы. Морфология, 2006, т. 129, вып. 1, с. 67–71.
5. Иванова В.Ф., Пузырев А.А. и Рейсканен А.В. Субмикроскопическое изучение ацино-инсулярных клеток поджелудочной железы позвоночных в норме и эксперименте. Арх. анат., 1974, т. 67, вып. 7, с. 93–96.
6. Иванова В.Ф., Пузырев А.А. и Соколова М.И. Эндокринный аппарат эпителия двенадцатиперстной кишки при хроническом гастродуодените у детей. Арх. пат., 1987, т. 49, № 5, с. 29–35.
7. Иванова О.В. и Пузырев А.А. Дифференцировка экзокриноцитов толстой кишки некоторых позвоночных животных и человека. Морфология, 1998, т. 114, вып. 4, с. 107–111.
8. Кветной И.М. и Южаков В.В. Диффузионная эндокринная система. В кн.: Руководство по гистологии. СПб., СпецЛит, 2001, т. 2, с. 509–541.
9. Костюкевич С.В. Дифференцировка эндокриноцитов эпителия слизистой оболочки червеобразного отростка человека. Цитология, 1996, т. 38, № 10, с. 1069–1074.
10. Матвеева О.Н. Дифференцировка эндокриноцитов в эпителии тонкой кишки белой крысы в онтогенезе. Арх. анат., 1991, т. 100, вып. 4, с. 85–90.
11. Пузырев А.А. и Иванова В.Ф. Влияние гонадэктомии на эндокринный эпителий поджелудочной железы. Арх. анат., 1972, т. 63, вып. 7, с. 75–84.
12. Пузырев А.А. и Иванова В.Ф. О «смешанных» glandулоцитах эпителия двенадцатиперстной кишки некоторых позвоночных и человека. Арх. анат., 1986, т. 90, вып. 4, с. 48–54.
13. Пузырев А.А. и Иванова В.Ф. Гастроэнтеропанкреатическая система (развитие, строение, регенерация). Морфология, 1992, т. 102, вып. 1, с. 5–28.
14. Россолько Г.Н., Иванова В.Ф. и Пузырев А.А. Строение и цитофизиология эндокриноцитов эпителия желудка при многократном введении тестостерон-пропионата. Арх. анат., 1990, т. 98, вып. 5, с. 55–61.
15. Уголев А.М. Эволюция пищеварения и принципы эволюции функций: Элементы современного функционализма. Л., Наука, 1985.
16. Barrett P., Hobbs R.C. and Coates P.J. Endocrine cells of the human gastrointestinal tract have no proliferative capacity. Histochem. J., 1995, v. 27, № 6, p. 482–486.
17. Corriveau M., Devroede G. and Hugon J.S. Ultrastructural differences along the colonic mucosa of the mouse. Z. Anat. Entwicklungsgesch., 1974, Bd. 144, H 1, S. 75–83.
18. De Lemos C. The ultrastructure of endocrine cells in the corpus of the stomach of human fetuses. Am. J. Anat., 1977, v. 148, № 3, p. 359–389.
19. Hashimoto T., Kawano H., Daikoku S. et al. Transient coappearance of glucagons and insulin in the progenitor cells of the rat pancreatic islets. Anat. Embryol.(Berl.), 1988, v. 178, № 6, p. 489–497.
20. He Y.P., Song Y.G., Liu L.P. et al. Electron microscopic observation of endocrine cells in the antrum in response to *Helicobacter pylori* infection. Di Yi Jun Yi Da Xue Bao, 2002, v. 22, p. 239–240.
21. Heilmann K.L. and Borchard F. Gastritis due to spiral shaped bacteria other than *Helicobacter pylori*: clinical, histological and ultrastructural findings. Gut, 1991, v. 32, p. 137–140.
22. L'Hermite A., Barriare P., Lopes P. et al. APUD-like cells in the primitive gut of a 27 day old human embryo. Arch. Anat. Microsc. Morphol. Exp., 1986–1987, v. 75, № 2, p. 111–115.
23. Sjölund K., Sandén G., Hakanson R. and Sundler F. Endocrine cells in human intestine: an immunocytochemical study. Gastroenterology, 1983, v. 85, p. 1120–1130.
24. Tzaneva M. Light and electron microscopic immunohistochemical investigation on G and D cells in antral mucosa in *Helicobacter pylori*-related gastritis. Exp. Toxicol. Pathol., 2001, v. 52, p. 523–528.
25. Yin G.Y., Zhang W.N., Shen X.J. et al. Ultrastructure and molecular biological changes of chronic gastritis, gastric cancer and gastric precancerous lesions: a comparative study. World J. Gastroenterol., 2003, v. 9, p. 851–857.
26. Zhang B. and Jin R. Ultrastructural characteristics of gastric mucosal epithelial cells of AIDS patients complicated with chronic gastritis. Zhonghua Shi Yan He Lin, Chuang Bing Du Xue Za Zhi, 2007, v. 21, № 1, p. 17–19.

Поступила в редакцию 27.05.10

Получена после доработки 20.07.10

ULTRASTRUCTURAL CHANGES AND REGENERATION OF THE ENDOCRINE APPARATUS OF THE HUMAN GASTRIC MUCOSAL GLANDULAR EPITHELIUM IN PATIENTS WITH CHRONIC EROSIIVE GASTRITIS

V.F. Ivanova, A.A. Puzryov and R.V. Dry

The aim of this investigation was to study the structure and regeneration of the endocrine apparatus of the human gastric mucosal glandular epithelium. Using electron microscopy, the mucosal biopsy specimens obtained from 14 patients with chronic erosive *Helicobacter pylori*-associated gastritis, were studied. The most pronounced changes were seen both in the numbers and ultrastructure of G- and P-endocrinocytes. The changes were detected in the nucleus structure, endocrine granule and poly-some content, and the mitochondrial structure. The regeneration of the endocrine cells took place through the differentiation of the committed precursors via the "agranular" cell stage, transformation of the exocrine cells into the endocrine ones, and as a result of the formation of the epithelial cords on the erosion surfaces that consisted of the cells in diverse differentiation stages (from the undifferentiated to specialized cells of all the endocrine and exocrine types).

Key words: *stomach, endocrine cells, ultrastructure, erosive gastritis*

Laboratory of Electron Microscopy, Central Scientific Research Laboratory, Department of Medical Biology, St. Petersburg I.I. Mechnikov State Medical Academy