

© Коллектив авторов, 2011
УДК 611.8:611.37:599.323.4

Е.И. Чумасов, Е.С. Петрова и Д.Э. Коржевский

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ И СТРУКТУРНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ АВТОНОМНЫХ НЕРВНЫХ АППАРАТОВ В ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЕ КРЫСЫ (ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

Лаборатория функциональной морфологии центральной и периферической нервной системы
(зав. — д-р мед. наук Д.Э. Коржевский), отдел общей и частной морфологии, Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины СЗО РАМН, Санкт-Петербург, e-mail: iemmorphol@iem.spb.ru

С помощью иммуногистохимических реакций на нейрофиламенты (НФ), периферин (ПРФ), синаптофизин (СФ), тирозингидроксилазу и окраски толудиновым синим по Нисслю были изучены толстые срезы, сделанные через все отделы поджелудочной железы (ПЖ) половозрелых белых крыс (n=7). Определены топография и плотность распределения островков в различных отделах ПЖ. Наибольшая плотность расположения островков обнаружена в теле железы. Выявлена обильная иннервация органа, представленная нервными сплетениями: одно широкопетлистое — из нервных стволиков и пучков миелиновых и безмиелиновых нервных волокон, окрашивающихся при реакции на НФ, второе — из тонких постганглионарных пучков аксонов и микроганглиев, выявляющихся при реакции на ПРФ, и третье — при реакции на СФ — основное концевое сплетение, состоящее из аксонов с варикозными расширениями, которые представлены синапсами типа *en passant*. Подробно описаны взаимоотношения СФ-позитивных терминалей (дистантных синапсов — *en passant*) с кровеносными сосудами, эндокринными (островковыми) и экзокринными клетками, выводными протоками долек ПЖ; приводятся особенности строения парасимпатических ганглиев, их нейронов, перичеллюлярных синаптических аппаратов; дискутируются вопросы об иннервации и природе эндокриноцитов островков. Обращено внимание на то, что в ПЖ крысы ни в одном из исследованных случаев в островках не были обнаружены нейроны.

Ключевые слова: поджелудочная железа, автономная иннервация, парасимпатические ганглии, иммуногистохимия, островки поджелудочной железы

Известно, что экзокринная и эндокринная части поджелудочной железы (ПЖ) млекопитающих и человека имеют хорошо развитую систему кровоснабжения и иннервации. Морфологические доказательства наличия нервных волокон и ганглионарных клеток в ПЖ у крысы, кошки, собаки были получены с помощью классических методов исследования (импрегнации нитратом серебра и суправитальной окраски метиленовым синим) ещё в начале XX столетия. При этом особое внимание обращалось на тесные взаимоотношения эндокриноцитов островков ПЖ с нервными волокнами и клетками интрамуральных ганглиев. Т. Fujita [13], характеризуя нервно-тканевые связи в ПЖ, предложил понятие — «нейроинсулярный комплекс».

S. Watanabe и соавт. [23] провели гистологическое исследование эндокринной части ПЖ у собаки и подразделили островки на 2 типа. К первому типу отнесены островки, располагающиеся непосредственно в железистых долях и окруженные со всех сторон экзокринными ацинусами. Островки другого типа, с признаками «нейроинсулярного комплекса», локализируются во внутридольковой соединительной ткани ПЖ; клетки этих островков, по мнению авторов, тесно

связаны или с пучками нервных волокон, или с ганглионарными клетками.

В работе О.С. Кривовой и соавт. [3], посвященной изучению ПЖ нутрии, авторы выделяют 2 типа «нейроэндокринных комплексов». Первый — островки ПЖ, клетки которых связаны как с телами нейронов, так и волокнами автономной нервной системы, комплексы второго типа — эндокриноциты, находящиеся в тесной связи только с нервными волокнами. С помощью биохимических исследований у крысы, кролика, золотистого хомячка, кошки, собаки в экзокринной части и островках ПЖ были выявлены холинергические и адренергические нервные волокна [1, 10, 12, 25]. Кроме автономных нервных волокон, в ПЖ кошки были обнаружены рецепторные нервные окончания — пластинчатые тельца (Фатера—Пачини), а также сплетения вокруг сосудов [16].

Эндокринные комплексы ПЖ изучали также с помощью электронной микроскопии [8, 11, 18, 22, 24], однако взаимоотношения перечисленных нервных структур с эндокриноцитами и стенкой сосудов, их происхождение, природа и функции до сих пор остаются мало изученными и дискуссионными.

Цель настоящей работы — иммуногистохимическое исследование нервных структур ПЖ и определение особенностей ее иннервации у половозрелых крыс.

Материал и методы. Работа проведена на половозрелых крысах линии Вистар ($n=7$) массой 200–250 г в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» (приказ № 775 от 12.08.1977 г. МЗ СССР). ПЖ животного целиком (вместе с окружающей жировой клетчаткой она имеет размеры $2 \times 0,5$ см) фиксировали в цинк-этанол-формальдегиде [2]. После заливки в парафин готовили срезы толщиной 10–20 мкм, часть из них для контроля окрашивали толуидиновым синим по Нисслию и гематоксилином—эозином. Для селективного выявления синаптических терминалей применяли антитела к синаптофизину (СФ) — интегральному мембранному гликопротеину с молекулярной массой 38 килодалтон, который локализуется в пресинаптических пузырьках синапсов ЦНС и ПНС [3, 5] (использовали поликлональные кроличьи антитела — DAKO, Дания) и набор для их визуализации Super Sensitive Polymer-HRP Detection System (BioGenex, США). Для выявления нейрофиламентов (НФ) применяли моноклональные мышиные антитела (2F11, DAKO, Дания). Вторичные реагенты — набор MACH2 (BioCare, США). Периферин (ПРФ) — белок промежуточных филаментов с молекулярной массой 57 килодалтон служил для выявления нейронов и волокон автономной нервной системы. Для его выявления применяли поликлональные антитела (Chemicon, США) и набор Super Sensitive Polymer-HRP Detection System (BioGenex, США). Реакцию на тирозингидроксилазу (ТГ) (поликлональные антитела, Abcam, Великобритания) — для выявления симпатических волокон — проводили в соответствии с рекомендациями производителя антител [9, 25].

Результаты исследования. В ПЖ при реакции на СФ избирательно выявляются все эндокриноциты островков. Гранулы в их цитоплазме окрашиваются в темно-коричневые тона, в то время как ядра остаются светлыми. На срезах толщиной 20 мкм, сделанных через все отделы ПЖ, удалось определить топографию островков. На светлом фоне экзокринной части органа отчетливо выделяются не только крупные, средние и мелкие островки (рис. 1), но и небольшие группы и даже одиночные СФ-позитивные клетки. Большая часть крупных и средних островков сосредоточены в области тела ПЖ, в то время как в головке и хвосте их размеры меньше и расположены они редко. Обнаружена большая вариабельность размеров островков (от 50 до 300 мкм) и плотности их распределения в различных отделах.

С помощью реакции на НФ в головке ПЖ, на границе с двенадцатиперстной кишкой, выявлено место вхождения в орган крупных (диаметр 100–150 мкм), средних (диаметр 50–75 мкм) и мелких (диаметр до 25–45 мкм) нервных стволов. Они окружены рыхлой соединительной и

жировой тканью. Поблизости от нервных стволов и расположенных рядом с ними выводных протоков во всех исследованных случаях постоянно обнаруживается единственный относительно крупный (200×300 мкм) лимфатический узел, локализующийся под тонкой капсулой ПЖ. От нервных стволов отходят пучки безмиелиновых и миелиновых волокон, направляющихся к телу и к хвосту ПЖ. По ходу следования они истончаются и делятся на более тонкие пучки, образующие широкопетлистое нервное сплетение, залегающее в соединительной ткани междольковых перегородок и под капсулой. Большинство пучков нервных волокон сплетения находятся в тесной связи с крупными артериальными и венозными сосудами и следуют, повторяя их ход.

При помощи маркирования ПРФ удалось выявить еще одно нервное сплетение, состоящее из тонких пучков, плотно расположенных постганглионарных парасимпатических и симпатических аксонов, окруженных нейролеммоцитами. Оно локализуется в адвентиции средних и мелких артерий, вен, артериол и соединительнотканых прослойках между дольками и внутри долек ПЖ (рис. 2, а, б).

Данным методом, кроме того, избирательно выявляются нейроны интрамуральных ганглиев ПЖ. Цитоплазма тел нейронов и их отростки имеют иммуноположительную реакцию и окрашиваются в темно-коричневый цвет, а пузырьковидное крупное ядро — не окрашивается. Небольшие ганглии из 10–18 нейронов и отдельные группы от 2 до 5 клеток встречаются иногда в составе пучков волокон в нервных сплетениях, а также среди ацинусов экзокринной части ПЖ (рис. 3, а, б). Тела нейронов имеют различную форму. Они и их дендриты окружены клетками-сателлитами. Вокруг некоторых ганглиев отчетливо видна соединительнотканная оболочка, а обособленно располагающиеся небольшие группы нейронов в дольках ПЖ изолированы друг от друга тонкими прослойками из пучков коллагеновых волокон.

С помощью иммуногистохимической реакции на СФ, наряду с избирательной окраской островков, во всех отделах ПЖ выявляется третье, основное терминальное сплетение. Характерно, что оно представлено тонкими аксонами, являющимися СФ-позитивными терминалями (СФПТ) и имеющими по своему ходу многочисленные четкообразные варикозности. Они образуют нежную густую сеточку, которая вплотную прилежит к средней оболочке крупных и мелких артерий, артерил, вен, венул, окружает сосуды. На всем протяжении она настолько хорошо выражена, что четко определяется их внешнее очертание



Рис. 1. Распределение различного размера островков в теле поджелудочной железы крысы.

Иммуногистохимическая реакция на синаптофизин. Сканированный микропрепарат. Ув. 5,5.

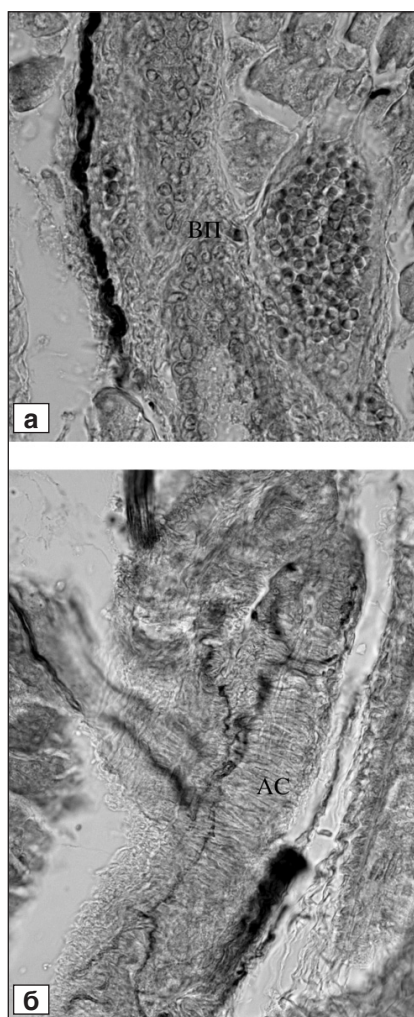


Рис. 2. Тонкие пучки постганглионарных аксонов вблизи выводного протока (а) и вокруг артериального сосуда (б).

ВП — выводной проток; АС — артериальный сосуд. Иммуногистохимическая реакция на периферин. Ув. 400.

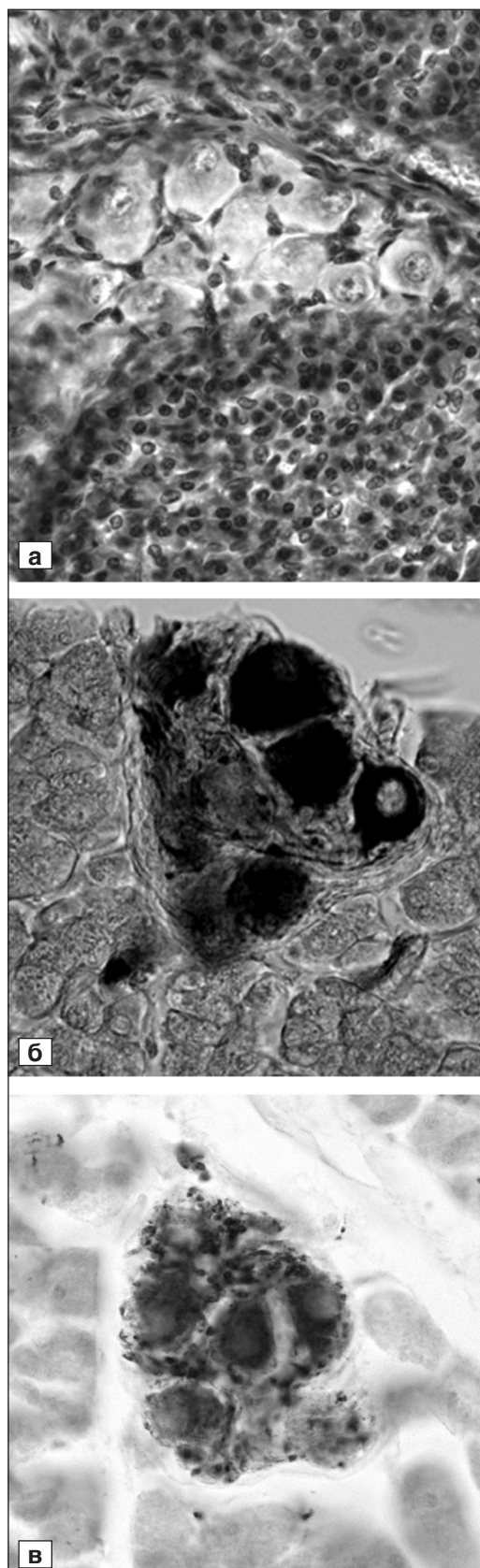


Рис. 3. Автономные ганглии между дольками (а) и внутри экзокринной части дольки (б, в) в поджелудочной железе крысы.

а — окраска гематоксилином—эозином; б, в — иммуногистохимические реакции: б — на периферин; в — на синаптофизин. Ув. 400.

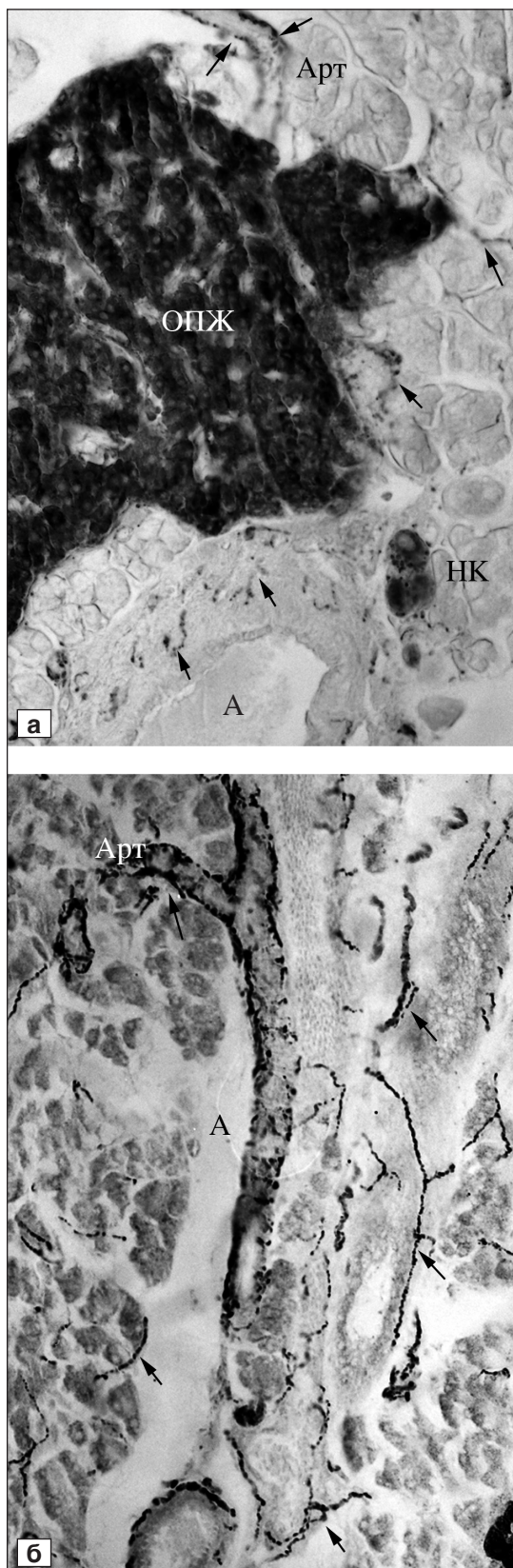


Рис. 4. Поджелудочная железа крысы.

а — артериола (Арт), снабжающая островок (ОПЖ) кровью; б — междольковая артерия (А) в экзокринной части поджелудочной железы. Стрелки — синаптофизин-положительные терминалы; НК — нервные клетки. Иммуногистохимическая реакция на синаптофизин. Ув. 200.

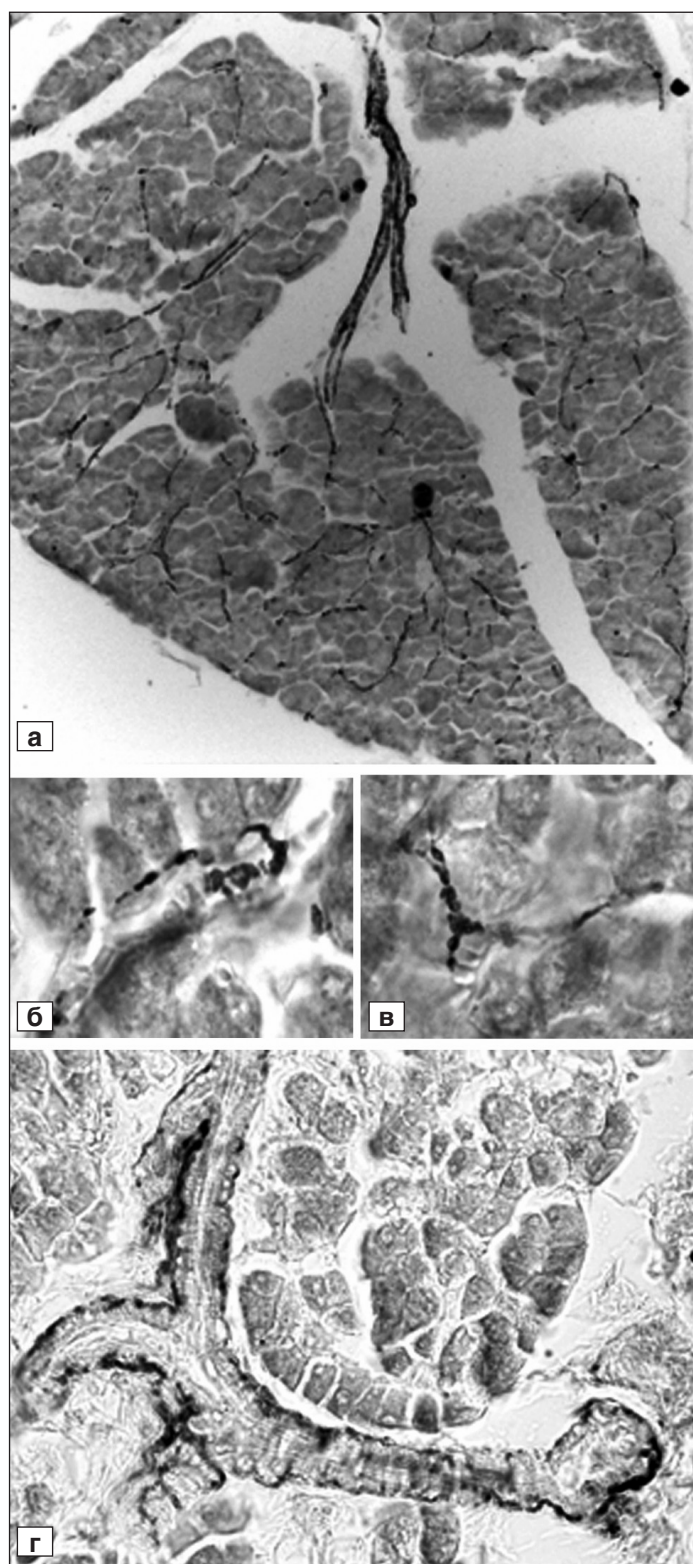


Рис. 5. Иннервация экзокринной части поджелудочной железы крысы.

а — переход нервного сплетения с поверхности артерии, питающей дольку железы, в терминальное сплетение из синаптофизин-позитивных терминалей, располагающихся между ацинусами; б, в — нервные окончания в экзокринной части поджелудочной железы; г — сеть катехоламинергических варикозных аксонов вокруг артериального сосуда. Иммуногистохимическая реакция: а-в — на синаптофизин; г — на тирозингидроксилазу. Ув.: а — 100; б, в — 630; г — 400.

на продольных и поперечных срезах. Эти СФПТ наблюдаются также вокруг широких синусоидных капилляров, следующих параллельно артериальным сосудам, и вокруг различного диаметра выводных протоков (рис. 4, б).

С поверхности артерий сплетение СФПТ переходит на артериолы. Нередко можно было видеть, как мелкая артерия или артериола, проникая внутрь крупного или средних размеров островка, разветвляется в нем, образуя клубок тонкостенных капилляров, к эндотелию которых вплотную прилежат тяжи эндокриноцитов. Вместе с артериолами в островки вступают и СФПТ (см. рис. 4, а). Чаще они выявляются по периферии островков, на границе эндокриноцитов с ацинусами экзокринной части ПЖ и значительно реже — в тонких прослойках соединительной ткани внутри крупных островков. Располагаются СФПТ обычно вблизи базальной части эндокриноцитов, которая контактирует с эндотелием капилляра. На докрашенных по Нисслию срезах видно, что СФПТ находятся в тесном контакте не только с эндокриноцитами, но и другими клеточными элементами (нейролеммоцитами, фибробластами) и коллагеновыми волокнами. Следует подчеркнуть, что специализированных нервных аппаратов, которые окружали бы эндокриноциты или непосредственно контактировали с цитоплазмой этих клеток, мы не обнаружили.

Кроме нервного сплетения, локализующегося вокруг сосудов, выводных протоков, островков ПЖ, были выявлены также многочисленные СФПТ, окрашивающиеся в черный цвет вокруг тел нейронов и вблизи ветвления их дендритов в интрамуральных ганглиях ПЖ. Они представлены синаптическими бутонами (различной формы и размеров), которые характерны для синапсов перикалликулярного нервного аппарата, образованного преганглионарными нервными волокнами (см. рис. 3, в). Такие концевые структуры вокруг эндокриноцитов островков, расположенных рядом с ганглиями на том же самом срезе, не наблюдались.

Обширная трехмерная сеть СФПТ обнаружена также в экзокринной части ПЖ. Ею пронизаны в большей или меньшей степени крупные и мелкие дольки всех отделов органа. Создается впечатление, что источником иннервации экзокринной части ПЖ, как и эндокринной, служит общее СФ-иммунопозитивное нервное сплетение артериальных сосудов, снабжающих кровью и ацинусы, и островки ПЖ. Часто видно, как от этого общего нервного сплетения отходят тонкие претерминальные четкообразные аксоны, которые делятся в дольках на боковые веточки. Они следуют

между многочисленными ацинусами и отдельными клетками и формируют межклеточную сеть из СФПТ. Иногда между ацинусами и прилежащими к ним капиллярами выявляются обособленно лежащие гипертрофированные концевые структуры, сходные с варикозностями, имеющими вид булабовидных, шаровидных, каплевидных образований (рис. 5, а–в). Они формируются, возможно, в результате фрагментации дистальных отделов СФПТ и являются отражением процесса физиологической регенерации аксонов или секреторного цикла.

С помощью реакции на ТГ в ПЖ выявлены пучки постганглионарных симпатических волокон, которые состоят из многочисленных ТГ-позитивных (ТГ⁺) аксонов, находящихся в тесной связи исключительно с крупными и средними артериальными и венозными сосудами. По ходу следования тонкие пучки симпатических волокон истончаются, ветвятся и образуют на границе адвентиции и средней оболочки сосуда выраженное в большей или меньшей степени концевое сплетение из ТГ⁺-варикозных аксонов. Наиболее густые участки сплетения наблюдаются, как правило, в области дихотомического ветвления междольковых и внутридольковых артерий среднего и малого диаметра, в то время как артериолы, приносящие кровь в экзокринную часть ПЖ и к ее островкам, окружены слабо выраженной сеточкой истончающихся ТГ⁺-варикозных аксонов (см. рис. 5, г). Отдельные терминальные веточки встречаются лишь на периферии островков. Внутри островков — между эндокриноцитами и капиллярами ТГ⁺-терминали отсутствуют. Не обнаружены в ПЖ и симпатические нейроны. Это свидетельствует о том, что ТГ⁺-аксоны терминального сплетения, обнаруженного вокруг артериальных сосудов, принадлежат постганглионарным симпатическим нейронам, находящимся вне ПЖ.

Обсуждение полученных данных. Проведенное иммуногистохимическое исследование ПЖ указывает на адекватность использования выбранных маркеров для изучения поставленной задачи. В настоящей работе удалось не только подтвердить данные литературы [3] о возможности выявления при реакции на СФ островков эндокриноцитов, но и выяснить топографию распределения островков в головке, теле и хвосте ПЖ у крысы. Источниками иннервации ПЖ у животных и человека являются ветви блуждающего нерва брюшной части аорты и чувствительные узлы спинномозговых уровней T_{VI}–L_{XII}, а также пучки нервных волокон верхнего брюшечного, чрев-

ного и селезеночного сплетений, в которых проходят постганглионарные симпатические и парасимпатические волокна [6, 14, 15, 20]. Крупные стволы и пучки миелиновых и безмиелиновых волокон были выявлены нами с помощью реакции на НФ и ПРФ в жировой клетчатке, в месте вхождения нервно-сосудистого пучка в головку ПЖ.

Большой интерес представляет выяснение морфологических особенностей внутриорганного строения нервных аппаратов ПЖ. В работе Т. Ushiki и S. Watanabe [24], выполненной с помощью световой (холинэстеразная техника) и электронной микроскопии на ПЖ у мыши, были выявлены 4 сплетения: периваскулярное, перидуктальное, периацинарное и перинсулярное. Сплетения представляют собой сети безмиелиновых нервных волокон с варикозными расширениями. В различных отделах ПЖ авторами были обнаружены также автономные ганглии. Используемые иммуногистохимические методы позволили нам дифференцировать три сплетения. Первое — широкопетлистое, состоящее из стволов и пучков миелиновых и безмиелиновых проводников, выявленное при реакции на НФ; второе — автономное нервное сплетение из тонких пучков проводящих аксонов, заключенных в тяжи нейролеммоцитов, — выявленное при реакции на ПРФ; третье — сплетение, окрашивающееся избирательно при реакции на СФ. Характерной особенностью этого сплетения является то, что оно состоит из тонких варикозных СФПТ. Мы назвали его «основным терминальным сплетением» потому, что его синаптические структуры принимают непосредственное участие в иннервации не только сосудов микроциркуляторного русла, жировой клетчатки, выводных протоков, но и двух различных отделов ПЖ.

Не раз отмечалось, что в ПЖ интрамуральные ганглии встречаются не только в междольковой соединительной ткани, но и в островках. Приводятся данные о тесных взаимоотношениях как тел нейронов, так и окончаний нервных волокон с эндокриноцитами [13, 18, 22–24]. В экспериментах с ваготомией и с помощью анте- и ретроградного транспорта метки были также установлены проекционные связи ПЖ с дорсальными моторными ядрами блуждающего нерва [7, 16], и тем самым еще более убедительно подтверждена парасимпатическая природа ганглиев ПЖ и большей части аксонов в нервных сплетениях. Выявленные нами с помощью реакции на ПРФ интрамуральные ганглии и группы нервных клеток располагаются в ПЖ крысы, как правило, диффузно: в междольковых перегородках, по ходу нервных пучков, в нервных сплетениях

долек, среди экзокринных клеток. Однако ни в одном случае не удалось встретить нейроны внутри островков. По клеточному и тканевому строению ганглии ПЖ больше сходны с таковыми сердца и кровеносных сосудов [4, 5], нежели с ганглиями межмышечного нервного сплетения кишки. Они отличаются от последних и тем, что каждый нейрон в ганглии ПЖ окружен определенным числом (от 3 до 7) клеток-сателлитов.

Продолжается дискуссия по поводу особой иннервации островков ПЖ в связи с попыткой выделить два типа «нейроинсулярных комплексов»: один тип, когда эндокриноциты контактируют с нервными волокнами, и второй тип, при котором они связаны как с нервными волокнами, так и телами нейронов [13, 18, 22, 23]. Некоторые авторы [13, 22] приравнивают эндокриноциты к нейроэндокринным элементам и предлагают даже рассматривать островки ПЖ как «модифицированные ганглии» [22]. Нам кажется это необоснованным. Против этого мнения имеются ряд аргументов. Во-первых, на эндокриноцитах островков ПЖ до сих пор не обнаружены истинные аксосома-тические синапсы, как, например, на хромаффинных клетках параганглиев [4]. Выявленные в «нейроинсулярных комплексах» у различных животных нервные окончания трактуются большинством авторов [8, 18, 24] как «синапсоподобные структуры», или «синапсы типа *en passant*». Обнаруженные нами СФ-позитивные варикозные терминалы, основного нервного сплетения в ПЖ очень сходны по своему строению именно с синапсами *en passant*. В нашей работе установлено, что они участвуют в иннервации не только различных сосудов, жировой клетчатки, выводных протоков, но и клеток эндокринной и экзокринной части ПЖ. Во-вторых, вокруг эндокриноцитов островков ПЖ, в отличие от хромаффинных клеток параганглиев, отсутствуют вспомогательные клетки [4]. В-третьих, следует иметь в виду различные источники происхождения этих клеток [4, 11].

Известно, что в регуляции функций ПЖ животных и человека, наряду с парасимпатическим, участвует и симпатический отдел автономной нервной системы [6, 9, 17, 19, 25]. Дискуссионным остается вопрос о мере участия того или иного отдела автономной нервной системы в регуляции эндокринной секреции ПЖ у различных видов млекопитающих. Большинство упомянутых авторов считают, что парасимпатическая иннервация преобладает над симпатической. При этом концентрация адренергических нервных волокон в островках у разных видов животных варьирует [1, 21]. Данные настоящей работы, а

также статьи S. Cabrera-Vasquez [9], посвященной развитию симпатической иннервации ПЖ крысы в онтогенезе, согласуются с этой точкой зрения. Они показывают, что у взрослой крысы ТГ⁺-терминали симпатических нервных волокон участвуют в основном в иннервации стенки артериальных и венозных сосудов, парасимпатических ганглиев. ТГ⁺-терминали очень редко обнаруживаются вокруг капилляров экзокринной части ПЖ и вблизи островков. Наши данные согласуются с данными литературы [1, 25] в том, что у крысы ведущую роль в регуляции секреторной функции выполняет не симпатический, а парасимпатический отдел автономной нервной системы.

Таким образом, на основании полученных результатов, можно заключить, что ПЖ взрослой крысы имеет обильную автономную иннервацию (в основном парасимпатическую). Определены топография и плотность расположения островков в различных отделах ПЖ, наибольшая — в теле железы. Выявлены 3 нервных сплетения: одно — из миелиновых и безмиелиновых проводниковых нервных волокон (нервные стволы и пучки), окрашивающихся при реакции на НФ, второе — из тонких ПРФ-позитивных автономных пучков аксонов и третье — основное терминальное сплетение, селективно выявляющееся при реакции на СФ и состоящее из варикозных аксонов, которые представлены синапсами типа *en passant*.

ЛИТЕРАТУРА

- Елецкий Ю.К. и Шаширина М.И. Морфофункциональное состояние холинергической иннервации поджелудочной железы крыс после ваготомии. Бюл. exper. биол., 1976, т. 81, № 4, с. 492–494.
- Коржевский Д.Э., Григорьев И.П. и Отеллин В.А. Применение обезживающих фиксаторов, содержащих соли цинка, в нейростологических исследованиях. Морфология, 2006, т. 129, вып. 1, с. 85–86.
- Кривова О.С., Барабанова В.М., Савельева Е.С. и Савельев С.В. Нейроэндокринные комплексы в поджелудочной железе нутрии (*Myocastor coypus*) иммуногистохимическое исследование). Морфология, 2009, т. 135, вып. 3, с. 59–62.
- Ноздрачев А.Д. и Чумасов Е.И. Периферическая нервная система. СПб., Наука, 1999.
- Чумасов Е.И., Петрова Е.С. и Коржевский Д.Э. Иннервация сердца крысы (иммуногистохимическое исследование). Морфология, 2009, т. 135, вып. 2, с. 33–37.
- Ahren B. Autonomic regulation of islet hormone secretion-implications for health and disease. Diabetologia, 2000, v. 43, № 4, p. 393–410.
- Berthoud H.R. and Powley T.L. Morphology and distribution of efferent vagal innervation of rat pancreas as revealed with anterograde transport of Dil. Brain Res., 1991, v. 553, № 2, p. 336–341.
- Bock P. Fine structure of the neuro-insular complex type II in the cat. Arch. Histol. Jpn., 1986, v. 49, № 2, p. 198–197.
- Cabrera-Vasquez S. Neurotrophic control in the development and function of two endocrine organs: the ovary and the pancreas. Rev. Invest. Clin., 2007, v. 59, № 3, p. 219–228.
- Coupland R.E. The innervation of pancreas of the rat, cat and rabbit as revealed by the cholinesterase technique. J. Anat., 1958, v. 92, № 1, p. 143–149.
- Dorsche H.H. von, and Falkmer S. Ontogeny of human Langergans islets. A review of some light- and electron-microscopical, immunohistochemical and functional data on fetal development of the endocrine pancreas. J. Evol. Biochem. Physiol., 2000, v. 36, № 6, p. 701–718.
- Falk B. and Hellman B. A fluorescent reaction for monoamines in the insulin producing cells of the guinea-pig. Acta Endocrinol., 1963, v. 45, № 1, p. 133–138.
- Fujita T. Histological studies on neuro-insular complex in the pancreas of some mammals. Z.Zellforsch., 1959, Bd. 50, S. 94–109.
- Havel P.J. and Taborsky G.J., Jr. The contribution of the autonomic nervous system to changes of glucagon and insulin secretion during hypoglycemic stress. Endocr. Rev., 1989, v. 10, № 3, p. 332–350.
- Helman A., Marre M., Bobbioni E. et al. The brain-islet axis: the nervous control of the endocrine pancreas. Diabete. Metab., 1982, v. 8, № 1, p. 53–64.
- Kamel I. and Nawar N.N. Effect of vagotomy on the afferent innervation of cat pancreas. Arch. Anat. Microsc. Morphol. Exp., 1978, v. 67, № 1, p. 31–35.
- Lindsay T.N., Halvorson K.G., Peters C.M. et al. A quantitative analysis of the sensory and sympathetic innervation of the mouse pancreas. Neuroscience, 2006, v. 137, № 4, p. 1417–1426.
- Persson-Sjogren S., Zashihin A. and Forsgren S. Nerve cells associated with the endocrine pancreas in young mice: an ultrastructural analysis of the neuroinsular cortex type I. Histochem. J., 2001, v. 33, № 6, p. 373–378.
- Rossi J., Santamaki P., Airaksinen M.S. and Herzig K-H. Parasympathetic innervation and function of endocrine pancreas the glial cell line — derivat factor family receptor alpha2 (GFRalpha2). Diabetes, 2005, v. 54, № 5, p. 1324–1330.
- Sharkey K.A. and Williams R.G. Extrinsic innervation of the rat pancreas: demonstration of vagal sensory neurones in the rat by retrograde tracing. Neurosci. Lett., 1983, v. 42, № 2, p. 131–135.
- Shorr S.S. and Bloom F.E. Fine structure of islet-cell innervation in the pancreas of normal and alloxan-treated rats. Z.Zellforsch., 1970, Bd. 103, № 1, S. 12–25.
- Serizawa Y., Kobayashi S. and Fujita T. Neuro-insular complex type 1 in the mouse. Re-evaluation of the pancreatic islet as a modified ganglion. Arch. Histol. Jpn., 1979, v. 42, № 3, p. 389–394.
- Watanabe S., Wakuri H. and Mutho K. Histological studies on the endocrine pancreas in the dog. Anat. Histol. Embryol., 1989, v. 18, № 2, p. 150–156.
- Ushiki T. and Watanabe S. Distribution and ultrastructure of the autonomic nerves in the mouse pancreas. Microsc. Res. Tech., 1997, v. 37, № 5–6, p. 399–406.
- Yi E., Smith T.G. and Love, J.A. Noradrenergic innervation of rabbit pancreatic ganglia. Autonom. Neurosci., 2005, v. 117, № 2, p. 87–96.

Поступила в редакцию 08.02.2011

DISTRIBUTION AND STRUCTURAL ORGANIZATION OF AUTONOMIC NEURAL APPARATUS OF THE RAT PANCREAS (AN IMMUNOHISTOCHEMICAL STUDY)

Ye.I. Chumasov, Ye.S. Petrova and D.E. Korzhevskiy

Using the immunohistochemical methods for detection of neurofilaments (NF), peripherin (PRF), synaptophysin (SF), tyrosine hydroxylase (TH) and Nissl-staining with toluidine blue, thick sections (10–20 μm) prepared through all parts of pancreas of adult Wistar rats ($n=7$) were studied. The topography and the density of distribution of pancreatic islets in the various parts of pancreas were defined. The greatest density of the islets was found in the body of pancreas. The dense innervation of the organ was detected which included several nervous plexuses: the big-looped one consisting of nervous bundles and small trunks of NF-positive myelinated and unmyelinated nervous fibers, the

second one was formed by PRF-positive thin postganglionic bundles of axons and microganglia, and the third one, detected with SF-staining, was main terminal plexus consisting of varicose axons with *en passant* synapses. Interactions of synaptophysin-positive terminals (distant *en passant* synapses) with blood vessels, endocrine (islet) and exocrine cells, excretory ducts of the pancreatic lobules are described in details. Peculiarities of the structure of parasympathetic ganglia, their neurons, and pericellular synaptic apparatus are described; problems of the innervation and the nature of pancreatic insular endocrine cells are discussed. Attention is drawn to the fact that in no case neurons were found in the islets in the rat pancreas.

Key words: *pancreas, autonomic innervation, parasympathetic ganglia, immunocytochemistry, pancreatic islets*

Laboratory of the Functional Morphology of the Central and Peripheral Nervous System, Department of General and Special Morphology, RAMS North-Western Branch Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg

© Коллектив авторов, 2011
УДК 611.13.018.74:616.92

А.А. Байгильдина¹, А.И. Лебедева³ и В.Ш. Вагапова²

ВОЗМОЖНЫЕ ИСТОЧНИКИ ЦИРКУЛИРУЮЩИХ В КРОВИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫХ КЛЕТОК

¹ Кафедра биологической химии (зав. — проф. Ф.Х. Камилов), ² кафедра анатомии человека (зав. — проф. В.Ш. Вагапова), Башкирский государственный медицинский университет; ³ отдел морфологии (зав. — проф. С.А. Муслимов), Всероссийский центр глазной и пластической хирургии, г. Уфа, e-mail: baigildinaasia@mail.ru, jeol02@mail.ru

Цель исследования — установление вероятных источников циркулирующих эндотелиоцитов (ЭЦ) в крови и оценка участия васкулярного эндотелиального (VE) кадгерина и сосудистого эндотелиального фактора роста (СЭФР) в молекулярном механизме десквамации ЭЦ на модели повреждения эндотелия при геморрагической лихорадке с почечным синдромом. Проводили гистологическое исследование кусочков почек, печени, легкого, большого мозга, желудка и миокарда, полученных на аутопсии 10 больных. Количество ЭЦ в периферической крови определяли методом J. Hladovec (1978). Концентрации VE-кадгерина и СЭФР определяли методом иммуноферментного анализа. Основными источниками ЭЦ являются крупные и мелкие сосуды почек, печени, слизистой оболочки желудка, миокарда и, вероятно, сосуды большого мозга. Одним из молекулярных механизмов слущивания ЭЦ является стимулируемая СЭФР интернализация VE-кадгерина.

Ключевые слова: *эндотелий, циркулирующие эндотелиоциты, васкулярный эндотелиальный кадгерин, сосудистый эндотелиальный фактор роста*

Эндотелий — это уникальное «эндокринное дерево», выстилающее все регионы сосудистой системы организма. Он играет ключевую роль в регуляции таких фундаментальных процессов, как гемостаз, тонус сосудов, ангиогенез, воспаление, макрофагальная активность и др. [2, 19]. Срок жизни эндотелиоцитов (ЭЦ) довольно велик — от 47 до 23 000 сут, и около 99% из них находятся в состоянии покоя, поэтому количество этих клеток в периферической крови чрезвычайно мало — в среднем не более 4–5 клеток/мл [11]. В настоящее время считается доказанным, что количество циркулирующих ЭЦ в перифериче-

ской крови служит показателем как структурной целостности внутренней выстилки сосудов, так и степени ее повреждения [4, 18]. Однако до сих пор остаются не выясненными два ключевых вопроса: какова органная локализация сосудов — преимущественных источников ЭЦ и каков молекулярный механизм слущивания последних [5, 18, 20]. В связи с этим с целью установления наиболее вероятных источников ЭЦ в крови нами проведено морфологическое изучение целостности эндотелия различных органов.

Материал и методы. Для оценки вовлеченности в молекулярный механизм десквамации ЭЦ васкулярного