

И.В. Мильто, И.В. Суходоло, Е.А. Геренг и Л.А. Шамардина

ДИСПЕРСНАЯ ЭНДОКРИННАЯ СИСТЕМА И КОНЦЕПЦИЯ APUD

Кафедра морфологии и общей патологии (зав. — проф. И.В. Суходоло), Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск, e-mail: milto_bio@mail.ru

Обзор посвящен проблемам морфологии дисперсной эндокринной системы и APUD-системы, дискуссионным вопросам биологии одиночных эндокринных клеток. Представлены данные по истории открытия, морфологическим методам исследования, источникам развития, структурной организации и физиологической роли клеток обеих систем. Обсуждается участие одиночных эндокринных клеток в регуляции функций организма.

Ключевые слова: дисперсная эндокринная система, APUD-система, одиночная эндокринная клетка

Среди актуальных проблем биологии и медицины особое место занимают исследования регуляторных систем организма и выяснения их роли в поддержании гомеостаза [42]. Создание концепции диффузной (по новой терминологии — дисперсной) эндокринной системы (ДЭС) существенно расширило представления о значении гуморальной регуляции функций организма. Большое количество работ посвящено структурной организации ДЭС и APUD-системы, происхождению клеток этих систем, их функции, а также их роли в патогенезе различных заболеваний [1–3, 5, 10, 13, 14, 16, 18, 27, 32, 36, 39, 41]. Однако, несмотря на достигнутые успехи, многие вопросы морфологии и физиологии ДЭС и APUD-системы не решены и требуют дальнейших исследований [28].

Цель данной работы — обобщение и систематизация данных о ДЭС и APUD-системе, а также рассмотрение спорных вопросов их биологии.

История вопроса

Морфологические предпосылки открытия ДЭС созданы Рудольфом Гейденгайном, который в 1870 г. впервые опубликовал данные о существовании в слизистой оболочке желудка хромоаффинных клеток [42]. В последующие годы их описали в различных органах пищеварительного тракта и называли энтерохромоаффинными клетками Кульчицкого, клетками Ниссбаума, Николаса, Фейртера, аргентаффинными, аргирофильными, светлыми, желтыми, базально-зернистыми. Открытие «светлых клеток» в различных органах человека и животных послужило Ф. Фейртеру [54–57] основанием для создания концепции ДЭС (1938 г.). Основная идея выдвинутой Ф. Фейртером концепции сводилась к тому, что эпителий слизистых оболочек пищеварительного тракта, воздухоносных путей, легких и дру-

гих органов содержит диффузно расположенные клетки, секрет которых оказывает паракринное и/или эндокринное действие. На момент создания концепции ещё не были получены данные о наличии «светлых клеток» вне эпителия.

Некоторое время после своего создания концепция ДЭС недооценивалась биологами и не привлекала должного внимания исследователей, главным образом, из-за отсутствия высокоэффективных методов изучения структуры и функции клеток, входящих в её состав. Концепция ДЭС пережила второе рождение благодаря фундаментальным исследованиям английского гистохимика Э. Пирса [66–70], который обнаружил способность клеток этой системы совместно синтезировать и продуцировать пептидные гормоны и биогенные амины. Это наблюдение послужило основанием для создания концепции APUD-системы (англ. Amine Precursor Uptake and Decarboxylation).

Позднее стало очевидно, что свойством APUD-клеток обладают не только некоторые клетки ДЭС, но также пептидергические нейроны и иммунокомпетентные клетки. Более того, были идентифицированы сходные или идентичные секреторные продукты нервных, эндокринных и иммунных клеток. Таким образом, APUD-система «вышла за пределы» ДЭС и расширилась за счет включения в неё нервных и иммунокомпетентных клеток. На сегодняшний день анатомо-физиологическую систему, представленную во всех органах через пептидергические нейроны, иммунокомпетентные и эндокринные клетки, обладающие основным свойством клеток APUD-системы (совмещение синтеза регуляторных пептидов и биогенных аминов), принято называть «диффузной нейроиммунноэндокринной системой» и рассматривать как

единую функциональную биологическую систему [17].

Методы исследования строения одиночных эндокринных клеток

Часть клеток ДЭС выявляются стандартными гистологическими методами («светлые клетки»), другая же часть обнаруживают уникальные тинкториальные свойства и требуют для выявления специальных методов, среди которых наибольшее распространение получили: гистохимические, электронно-микроскопические и иммуногистохимические [25, 29].

Из гистохимических методик для выявления клеток ДЭС обычно применяют: методы Массона, Лилли, Гомори—Бартнера, выявляющие аргентаффинные клетки, методы Гримелиуса, Бильшовского—Гросс, Севьера—Мунгера, Дэвенпорта, выявляющие аргирофильные клетки и флюоресцентные методы (конденсация с формальдегидом, глиоксиловой кислотой, ортофталевым альдегидом), а также окрашивание свинцовым гематоксилином по Солция для выявления скрытой метахромазии, хромаффинную реакцию и др. Большое влияние на успех выявления эндокринных клеток имеет фиксатор. Предпочтительнее использовать глутаральдегид или параформальдегид [25].

Благодаря применению электронной микроскопии, стало возможным дифференцировать различные типы эндокринных клеток по структуре содержащихся в их цитоплазме секреторных гранул [11, 15, 29, 36]. Использование электронной микроскопии позволило детально описать ультраструктуру этих клеток, обнаружить в них хорошо развитую эндоплазматическую сеть, комплекс Гольджи, рибосомы, цитоскелет, а также секреторные гранулы (размер, форму, структуру, количество в клетке, электронную плотность) [15, 73].

В последние годы ведущая роль в идентификации клеток ДЭС отводится иммуногистохимии. Для выявления клеток ДЭС чаще всего используют меченые антитела (в качестве метки могут выступать ферменты, флюорохром, наночастицы) к их секреторному продукту [39, 50, 73, 85].

Специфическими маркерами клеток APUD-системы являются нейроноспецифичная энolahза, хромогранин А, секретогранины I и II, синаптофизин, нейрональная молекула адгезии (NCAM) [60, 62, 76, 79].

Синаптофизин — основной мембранный белок синаптических пузырьков нейронов и пузырьков клеток APUD-системы (synaptic-like microvesicles).

Хромогранины [хромогранин А, хромогранин В (секретогранин I), хромогранин С (секретогранин II)] — высокомолекулярные кислые белки, выявляющиеся в секреторных гранулах практически всех клеток APUD-системы [22, 79, 80]. Одним из основных преимуществ использования иммуногистохимических методов является их высокая специфичность, позволяющая выявлять одиночные эндокринные клетки.

Происхождение клеток ДЭС и APUD-системы

Вопрос о происхождении клеток ДЭС и APUD-системы является одним из самых спорных в морфологии, взгляды на который неоднократно пересматривались [38, 42, 43, 81, 84]. Установление принадлежности к APUD-системе некоторых пептидергических нейронов послужило основанием для предположения о происхождении всех APUD-клеток из единого с нервными клетками зачатка. Э. Пирс и его последователи предложили в качестве источника развития всех клеток APUD-системы нервный гребень. Они пытались объяснить сходство метаболического профиля APUD-клеток и нейронов единством их происхождения из нейроэктодермы. Нейроэктодермальная теория происхождения клеток APUD-системы прочно укоренилась и нашла широкое распространение среди морфологов. Однако с развитием эмбриологии и установлением истинного происхождения ряда клеток APUD-системы стали накапливаться сведения, противоречащие нейроэктодермальной теории [10, 41, 44]. Все это заставило Э. Пирса пересмотреть свою теорию. Высказанная им позже гипотеза о происхождении клеток APUD-системы из эктобластов по-прежнему не учитывала данных эмбриологии об энтодермальном происхождении эндокринных клеток пищеварительной системы, костномозговом происхождении тучных клеток [11, 26, 36, 38].

Согласно современным представлениям, клетки APUD-системы развиваются из всех зародышевых листков: эктодермы, как нейроэктодермы (нейроэндокринные клетки нейросекреторных ядер гипоталамуса, пинеалocyты, клетки мозгового вещества надпочечников, пептидергические нейроны ЦНС и ПНС), так и кожной эктодермы (клетки аденогипофиза, клетки Меркеля), энтодермы (энтериоциты), мезодермы (секреторные кардиомиоциты), мезенхимы (тучные клетки) [10, 26, 81, 84].

Клетки ДЭС также могут дифференцироваться из клеток любого зародышевого листка [42].

Организация ДЭС и APUD-системы

Эндокринная система позвоночных представлена:

- эндокринными железами — органами образования, специализирующимися на синтезе гормонов;

- одиночными эндокринными (паракринными) клетками и их скоплениями, которые обеспечивают эндокринную функцию неэндокринных органов: языка, печени, поджелудочной железы, кишечника, мозга, сердца, тимуса, кожи, трахеи, бронхов, легких, гонад, простаты, матки, молочной железы, плаценты, почек, мочеточников, мочевого пузыря, мочеиспускательного канала и др. [2, 11–14, 19, 30, 32, 39, 42].

Все одиночные эндокринные (паракринные) клетки организма и их скопления объединяются понятием ДЭС [1, 34, 37, 42]. Эти клетки синтезируют и секретируют биологически активные вещества различной химической природы (пептиды, производные аминокислот, стероиды), которые оказывают эндокринное (гормоны), паракринное (парагормоны) или аутокринное действие [11, 13, 36, 38].

Долгое время считалось, что каждая эндокринная клетка (или популяция этих клеток) может производить только один гормон. В принципе, для ряда эндокринных клеток это справедливо, но существуют эндокринные (паракринные) клетки, которые совмещают синтез пептидных гормонов и гормонов производных аминокислот — биогенных аминов [11]. Каждая такая эндокринная (паракринная) клетка характеризуется своей комбинацией пептида и биогенного амина, а также своим количественным соотношением пептид/биогенный амин [1, 36]. Эти эндокринные клетки (эндокринных желез или ДЭС) объединены в APUD-систему [70–72]. Они обладают способностью поглощать предшественники биогенных аминов (фенилаланин, тирозин, триптофан, гистидин, 5-окситриптамиин, диоксифенилаланин) и осуществлять их декарбоксилирование, что обеспечивается высокой внутриклеточной активностью декарбоксилаз [41, 42]. Кроме того, клетки APUD-системы имеют высокую активность α -глицерофосфатдегидрогеназы, неспецифической эстеразы и нейронспецифической энolahзы [14, 34, 60].

Каждая такая эндокринная клетка может одновременно содержать несколько видов пептидных гормонов и биогенных аминов [11]. Секреторные продукты этих клеток оказывают как эндокринное действие, опосредуя своё влияние через кровь и лимфу (гормоны), так и паракринное, через межклеточную среду (парагормоны) [11, 36, 37].

Клетки ДЭС и APUD-системы могут располагаться в эпителиальном пласте, в соединительной, мышечной и нервной тканях, являясь их частью, однако, всегда обнаруживаются в непосредственной близости от кровеносных сосудов. Клетки APUD-системы имеют тесную связь с нервной системой, так они взаимодействуют с терминальными аксонов нейронов (пре- или постганглионарных) автономной нервной системы. Кроме того, клетки этой системы не реагируют на тропные гормоны гипоталамуса [1, 38, 48].

Одиночные гормонпродуцирующие клетки и их скопления в неэндокринных органах (ДЭС), а также эндокриноциты желез, неспособные совмещать синтез пептидных гормонов и биогенных аминов, не относятся к APUD-системе.

В 30-е годы XX в. было обнаружено вещество пептидной природы (вещество Р), содержащееся как в мозгу, так и в кишечнике. Затем был описан целый ряд таких веществ: соматостатин, нейротензин, энкефалины, вазоактивный интестинальный пептид (ВИП) [11, 47, 49]. В кишечнике эти вещества могут присутствовать как в эндокринных клетках, так и в пептидергических нейронах автономной нервной системы, чаще в нейронах её метасимпатического отдела. Аналогично, вещества, первоначально выделенные из кишечника (содержащиеся в пептидергических нейронах, одиночных эндокринных клетках), найдены в нейронах головного мозга (в ядрах и одиночных пептидергических нейронах, а также в нейронах APUD-системы) [11, 36]. Одно и то же вещество в кишечнике может играть роль как гормона (парагормон), если оно выделяется его эндокринными клетками, так и нейромедиатора, выделяемого пептидергическими нейронами автономной нервной системы.

Открытие нейронов, способных совмещать синтез регуляторных пептидов и биогенных аминов, послужило основанием для включения их в APUD-систему. Для нейронов характерна нейрокринная активность, т.е. выделение нейромедиатора в синаптическую щель и воздействие через него на другой нейрон, эндокринную клетку, мышечное волокно и др. Эндокринная активность большинства нейронов очень мала и наиболее полно проявляется лишь у примитивных многоклеточных. В ходе эволюции эндокринная активность нейронов снижается (изолирующая роль синапсов) или утрачивается полностью [11, 49]. Подавляющему большинству нейронов высших позвоночных свойственна лишь нейрокринная активность с отсутствием проникновения медиатора в кровь и лимфу. У менее высокоорганизованных позвоночных медиатор может проникать

из синаптической щели в кровь и лимфу, и если он идентичен по химическому строению какому-либо биологически активному веществу (гормону, паргормону), то, взаимодействуя с соответствующим рецептором, способен оказывать регуляторное влияние на эти клетки. В этой ситуации медиатору присуща эндокринная (гормон) или/и паракринная (паргормон) активность. Все нейроны низкоорганизованных животных являются нейросекреторными клетками. Нейросекреторные клетки имеют типичную структурную и функциональную нейрональную организацию, а их особенностью является способность к секреции биологически активных веществ. В процессе эволюции нервные клетки специализировались в двух направлениях: обеспечение быстро протекающих процессов, т.е. межнейронное взаимодействие, и обеспечение медленно текущих процессов, связанных с продукцией биологически активных веществ, действующих на клетки-мишени. Из клеток, совмещающих сенсорную, проводниковую и секреторную функции, сформировались специализированные нейроны, в том числе и нейросекреторные. Следует отметить, что у нейросекреторных клеток сохранились свойства классических нейронов, а именно, способность к процессам синаптического возбуждения/торможения, генерации потенциала действия [6, 11, 36, 49].

Среди нейронов ЦНС и ПНС имеются пептидергические нейроны, которые, наряду с адрен- и холинергическими нейронами, обеспечивают поддержание гомеостаза [7, 11, 23]. Пептидергические нейроны используют в качестве медиатора различные пептиды (нейротензин, ВИП, соматостатин, вещество Р и др.) [7, 11, 12, 47].

Большое количество таких нейронов входят в состав метасимпатического отдела автономной нервной системы (интрамуральные ганглии, автономные пептидергические нервы, сплетения) кишечника, сердца, мочеточников, мочевого пузыря, матки и мелких бронхов, а также в другие структуры ПНС (например, чувствительные узлы спинномозговых нервов). В настоящее время известно, что пептидергические нервные волокна кишечника существуют наряду с холинергическими и адренергическими [39].

Кроме того, в головном и спинном мозгу имеются пептидергические зоны, в частности, компоненты лимбической (кора, миндалевидное тело), ноцицептивной и антиноцицептивной систем [6, 7, 11, 36]. Исключительно пептидергические нейроны не относятся к APUD-системе, что до отношения их к ДЭС, то в нервной системе млекопитающих пока не описано пептидергических нейронов, синтезирующих только пептиды и спе-

циализирующихся на их выработке в кровь или межклеточную жидкость [65]. Другими словами, не существует одиночных чисто пептидергических нейросекреторных клеток или образующих ядра. Нейроны, совмещающие синтез пептидов и биогенных аминов, являются клетками APUD-системы вне зависимости от того, одиночные это нейроны, диффузно лежащие в нервной ткани или нейроны, формирующие скопления — нейросекреторные ядра гипоталамуса.

Таким образом, все пептидергические нейроны (одиночные или входящие в состав ядер), обладающие секреторной (эндокринной и/или паракринной) активностью (нейросекреторные клетки), являются клетками APUD-системы, т.е. сочетают синтез пептидных гормонов с биогенными аминами. Такие нейроны называют нейросекреторными клетками, подчеркивая, что секрет может оказывать как эндокринное, так и паракринное действие. Один из продуктов синтеза в нейросекреторных клетках является нейромедиатором, другой — гормоном или паргормоном. Кроме того, в клетках могут присутствовать дополнительные биологически активные пептиды и амины, которым свойственна модулирующая активность, например облегчение проникновения в кровеносное русло основного гормона. В большинстве случаев медиатором служит биогенный амин (нейрокринная активность), а гормоном (паргормоном) — пептид (эндокринная/паракринная активность), возможна и обратная ситуация. Паракринная деятельность нейросекреторных клеток обеспечивает взаимодействие между нейронами и модулирует активность последних в нейронных сетях в определенных, больших или меньших областях мозга [6, 7, 36, 65].

Клетки APUD-системы очень полиморфны и могут иметь структуру как нейрона (нейросекреторные клетки ядер гипоталамуса, одиночные нейросекреторные клетки нервной системы, пинеалоциты), так и других клеток (эндокринные клетки пищеварительного тракта, парафолликулярные клетки щитовидной железы, тучные клетки, секреторные кардиомиоциты, клетки аденогипофиза, мозгового вещества надпочечников, парангалиев, осязательные эпителиоциты) [12–17].

Итак, клетки организма различного происхождения, строения и локализации, способные совмещать синтез биогенных аминов и регуляторных пептидов, объединяются на основании этой особенности метаболизма в APUD-систему.

Клетки ДЭС и APUD-системы различных органов

Одиночные эндокринные клетки, входящие в состав эпителия слизистой оболочки кишечника,

были описаны первыми, и именно с них началось интенсивное изучение и поиск подобных клеток в других органах. Пищеварительный тракт содержит эндокринных клеток больше, чем все вместе взятые железы внутренней секреции [11, 28, 77, 85].

Наиболее крупным звеном ДЭС организма является гастроэнтеропанкреатическая эндокринная система (ГЭПЭС), или энтероэндокринная система (ЭЭС) [36, 39, 50]. Дисперсные эндокринные клетки пищеварительной системы входят в состав эпителия собственной пластинки слизистой оболочки, подслизистой основы и мышечной оболочки (тучные клетки, нейросекреторные клетки автономных нервных сплетений), паренхимы и стромы поджелудочной железы, слюнных желез, печени и эпителия их протоков. Дисперсные эндокриноциты, входящие в состав эпителия органов пищеварительной системы, являются APUD-клетками [3, 24, 32, 36, 77, 83].

Одиночные эндокринные клетки эпителия пищеварительного тракта являются наиболее изученным звеном ДЭС организма и присутствуют на всем его протяжении от слизистой оболочки полости рта [11, 13, 50, 83] до прямой кишки [35]. Согласно Лозаннской номенклатуре [78], каждой одиночной эндокринной клетке, входящей в состав эпителия слизистой оболочки пищеварительного тракта, а также выводных протоков больших и малых пищеварительных желез, присвоена буква латинского алфавита (или их сочетание) [11, 36, 37, 74, 75].

По современным представлениям, в ДЭС-систему пищеварительного тракта входят следующие клетки: А (глюкагон), В (инсулин), D (соматостатин), D1 (ВИП), EC1 (серотонин), EC2 (мелатонин), ECL (гистамин), G (гастрин), I (холецистокинин — панкреозимин), К (желудочный ингибиторный фактор — ЖИП), L (глицентин — энтероглюкагон), М (мотилин), N (нейротензин), P (бомбезиноподобный пептид — гастрин-рилизинг пептид), PP (панкреатический полипептид), S (секретин) [28, 36, 39, 42, 77, 80, 82, 83].

Некоторые пептидные гормоны существуют в нескольких формах: так, гастрин представлен G-34, G-14 и G-17 формами; холецистокинин — I-39, I-33, I-12, I-8 и I-4 в зависимости от количества аминокислот в составе пептида [4, 11, 36].

Все эти клетки, в зависимости от их положения в эпителиальном пласте, подразделяют на клетки открытого (сообщаются с просветом пищеварительного тракта, дыхательной, половой, выделительной систем и контактируют с их содержимым) и закрытого (лежат на базальной мембране и не достигают своей апикальной

частью просвета полого органа) типов [11, 32, 41, 42, 50]. Главная функция обоих типов этих клеток сводится к выделению содержимого гранул через базальную часть и его эндо- и/или паракринное действие [1, 11, 36, 37, 73].

Вследствие того, что одиночные эндокринные клетки эпителия слизистых оболочек дыхательной, мочевыделительной, половой и других систем были описаны значительно позже энтериоцитов, номенклатура последних является основой для обозначения аналогичных клеток в органах этих систем. Этим же объясняется сравнительно небольшое количество информации об эндокринных клетках слизистых оболочек вне пищеварительной системы и отсутствие специального названия совокупности одиночных эндокриноцитов эпителия слизистых оболочек дыхательной, мочевыделительной и половой систем, подобно, например, энтериновой системе в кишечнике.

ДЭС дыхательной системы представлена как одиночными эндокринными клетками, так и их скоплениями — нейроэпителиальными тельцами [5, 9, 20, 48].

Клетки ДЭС дыхательной системы, расположенные в эпителии полости носа, верхних дыхательных путей и на всем протяжении бронхиального дерева, представлены: EC1, EC2, I, P, D, D1 и C-клетками (кальцитонин) [5, 9, 34, 42, 45, 51, 58].

Известно, что количество одиночных эндокриноцитов слизистой оболочки дыхательной системы нарастает в дистальном направлении, однако, в составе эпителия терминальных бронхиол и альвеол эти клетки встречаются редко. Наибольшее количество их определяется в субсегментарных бронхах [5, 34, 42, 59, 64]. Нейроэпителиальные тельца расположены в эпителии слизистой оболочки внутрилегочных бронхов и трахеи [34, 63]. Нет данных о том, все ли одиночные эндокриноциты эпителия слизистой оболочки бронхов и эпителия легких (компоненты ДЭС дыхательной системы) являются клетками APUD-системы.

Помимо одиночных эндокриноцитов, в эпителии в легком имеются клетки APUD-системы в собственной пластинке слизистой оболочки, подслизистой основе и других оболочках стенки бронхиального дерева, а также в строме легкого (тучные клетки, нейросекреторные клетки метасимпатического отдела автономной нервной системы), по аналогии с пищеварительным трактом [9, 39, 45, 58].

Эндокринные клетки в мочеполовой системе представлены интерстициальными эндокриноцитами семенника (клетками Лейдига), клетками гранулёзы и хилусными клетками яичников, мезангиоцитами и интерстициальными клетками

почек, а также APUD-клетками эпителия слизистой оболочки мочеиспускательного канала, простаты, мочеточников, матки и маточных труб. На сегодняшний день в составе эпителия слизистой оболочки мочеполовой системы описаны: EC1, D, P, L, N и C-клетки [19, 21, 30, 40, 42].

Данных о ДЭС кожи у человека и других млекопитающих очень мало. Напротив, в хорошо изученных покровах амфибий, у которых они, помимо барьерных функций, принимают активное участие в газообмене, описаны одиночные эндокринные клетки, выделяющие бомбезин и другие пептиды (физалемин, аперолеин, эдеоизин, кассинин), аналоги которых обнаружены в клетках ЭЭС человека [11, 36, 49, 52].

Данные сравнительной морфологии дают основание предполагать, что все эпителиальные ткани обладают собственным эндокринным аппаратом, позволяющим обеспечивать взаимодействие организма с внешней средой, и, по-видимому, эпидермис млекопитающих не является исключением. Эндокринные клетки располагаются во всех слоях кожи и даже в подкожной основе, а также входят в состав потовых и молочных желез [30, 52]. Из клеток кожи у млекопитающих эндокринной функцией обладают тактильные эпителиоциты (клетки Меркеля), тучные клетки, меланоциты и дендритные клетки эпидермиса (клетки Лангерганса), однако, только первые два клеточных типа совмещают синтез пептидных гормонов (парагормонов) с синтезом биогенных аминов, и поэтому относятся к клеткам APUD-системы; остальные, по-видимому, являются клетками ДЭС кожи.

ДЭС сердца представлена секреторными кардиомиоцитами, расположенными, главным образом, в ушках предсердий. Эти клетки синтезируют натрийуретический пептид предсердий (кардиодилатин, кардионатрин) и относятся к APUD-системе [31, 46, 61]. Показано, что в сердце крысы в секреторных гранулах кардиомиоцитов предсердия хромогранин А накапливается совместно с натрийуретическим пептидом (ANP) [22]. Более того, секреторные кардиомиоциты предсердий выделяют пептиды — производные хромогранина А (вазостатины), которые оказывают кардиосупрессорное действие на изолированные и работающие *in vitro* сердца крысы и лягушки [79].

В тимусе эндокринные клетки представлены секреторными ретикулярными эпителиоцитами. Идентифицировано, по крайней мере, четыре гормона тимуса: тимозин, тимопоэтин, тимулин и тимусный гуморальный фактор [8, 17].

Присутствие клеток ДЭС обнаружено также и в других органах, например, в селезенке, в

красном костном мозгу, в миндалинах, однако, их популяционный состав не описан. Нет определенных данных о метаболических особенностях этих клеток, что не позволяет отнести их к клеткам APUD-системы.

Функции клеток ДЭС и APUD-системы

Согласно современным представлениям, основными функциями клеток ДЭС и APUD-системы являются рецепторная и эффекторная [42].

Благодаря наличию на апикальной части плазмолеммы рецепторных белков, которые могут взаимодействовать с различными агонистами, находящимися в просвете органа, клетки открытого типа способны воспринимать информацию из внешней среды, анализируя химический состав пищи, вдыхаемого и выдыхаемого воздуха, первичной и вторичной мочи, реагируя выделением из базальной части гранул, обладающих эндо- и/или паракринной активностью [11, 39, 42].

Так, в плазмолемме эндокринных клеток открытого типа в эпителии бронхов и трахеи имеется NADPH-оксидаза — фермент, чувствительный к низкому содержанию кислорода во вдыхаемом воздухе. При падении содержания кислорода снижается образование его активных форм этим ферментом, что ведет к закрытию калиевых каналов, уменьшению выхода калия из клетки и деполяризации плазмолеммы клетки ДЭС. Это, в свою очередь, способствует открытию кальциевых каналов, увеличению внутриклеточной концентрации кальция и высвобождению содержимого секреторных гранул. Содержимое гранул вызывает бронхо- и вазодилатацию, таким образом, клетки ДЭС и APUD-системы слизистой оболочки бронхиального дерева участвуют в приспособлении легочного кровотока к газообмену [9].

Рецепторной функцией этих клеток можно объяснить и популяционный состав того или иного отдела пищеварительного тракта, дыхательной и мочеполовой систем. Характерная локализация различных типов эндокринных клеток объясняется специфичностью их рецепторов и содержанием их гранул, действующим эндокринно (паракринно) на определенные структуры региона (капилляр, концевой секреторный отдел, гладкий миоцит, фибробласт, тучная клетка, лимфоцит, нейрон и др.) [42].

Так, расположение S-клеток в начальном отделе тонкой кишки обусловлено их участием в нейтрализации кислой среды химуса, поступающего из желудка. При появлении соляной кислоты в полости двенадцатиперстной кишки S-клетки выделяют через базальную часть секретин, который, поступая в кровь, стимулирует секрецию

панкреатического сока, богатого бикарбонатами, что обеспечивает оптимальные условия для работы ферментов панкреатического и кишечного соков [11, 36, 42].

Клетки закрытого типа реагируют выделением секреторных гранул на изменение химического состава межклеточного вещества, осмотического давления, температуры внутренней среды и механическое растяжение тканей.

В самом начале дыхательной и пищеварительной систем расположены периферические отделы обонятельного и вкусового анализаторов. Воспринятая ими информация о запахе и вкусе поступающих веществ вызывает осознанные поведенческие реакции (задержка вдоха, выдоха, выход из зоны опасности, избавление от непотребной пищи и др.). Дальнейшее прохождение пищи или воздуха анализируется клетками энтеринной системы или её аналогом в дыхательной системе. Одиночные эндокринные клетки, входящие в состав эпителия слизистых оболочек внутренних органов, выступают в роли диффузно организованного «органа чувств» (механо-, термо-, хемочувствительность) [36, 39, 42].

Таким образом, клетки ДЭС и APUD-системы являются экстеро- (открытого типа) и интеро- (закрытого типа) рецепторными клетками. Они совмещают афферентную функцию, воспринимая изменения внешней и внутренней среды, с эффекторной, выделяя в ответ на действие раздражителя содержимое своих гранул, обладающее биологической активностью [11, 42].

Одной из важнейших функций ДЭС является иммуномодулирующая, поскольку выделяемые её клетками регуляторные пептиды, биогенные амины, стероиды и биологически активные липиды оказывают прямое влияние на иммунокомпетентные клетки. На лимфоцитах и макрофагах обнаружены рецепторы соматостатина, вещества Р, ВИП, мелатонина и др. [9, 40, 42]. Иммуномодулирующая функция APUD-системы еще более очевидна, вследствие отнесения к ней некоторых клеток иммунной системы: лимфоцитов и тучных клеток [9].

Ранняя дифференцировка и функционирование клеток ДЭС и APUD-системы уже на этапе пренатального онтогенеза свидетельствуют об их участии в процессах гисто- и органогенеза [9, 42, 53, 65].

Вероятно, что клетки ДЭС и APUD-системы участвуют в реализации такого сложного и до сих пор малоизученного явления, как периодическая деятельность организма [23, 33].

Итак, ДЭС — совокупность одиночных эндокринных (паракринных) клеток и их скоплений,

обеспечивающая поддержание гомеостаза гуморальными механизмами и присутствующая во всех органах вместе с ПНС и иммунной системой слизистых оболочек. Часть клеток этих трех систем, обладающая способностью одновременно синтезировать регуляторные пептиды и биогенные амины, формирует APUD-систему.

Таким образом, ПНС, ДЭС и иммунная система слизистых оболочек являются локальными представителями трех интегративных систем организма (нервной, эндокринной и иммунной, соответственно), взаимодействие которых обеспечивает оперативную и эффективную регуляцию гомеостаза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алешин Б.В. Проблема нейроэндокринных клеток и гипотезы «диффузной эндокринной системы». Успехи соврем. биол., 1984, т. 98, № 1, с. 116–132.
2. Аруин Л.И. Эндокринные клетки желудочно-кишечного тракта в норме и при патологии. Клини. мед., 1975, т. 53, № 1, с. 18–26.
3. Аруин Л.И., Зверков И.В., Виноградов В.А. Эндокринные клетки желудочно-кишечного тракта. Клини. мед., 1987, т. 65, № 6, с. 22–31.
4. Биохимия гормонов и гормональной регуляции. Под ред. Н.А. Юдаева. М., Наука, 1976.
5. Блинова С.А. Эндокринные клетки APUD-системы в органах дыхания человека. Арх. анат., 1987, т. 83, вып. 6, с. 69–74.
6. Богданов О.В. Функциональный эмбриогенез мозга. Л., Медицина, 1978.
7. Вейн А.М. и Авруцкий М.Я. Боль и обезболивание. М., Медицина, 1997.
8. Гриневич Ю.А., Чеботарев В.Ф., Никольский И.С. и др. Иммунобиология гормонов тимуса. Киев, Здоровье, 1989.
9. Евсюкова Е.В. Нейроэндокринная система легких человека. Физиология человека, 2006, т. 32, №4, с. 121–130.
10. Елецкий Ю.К. и Яглов В.В. Эволюция структурной организации эндокринной части поджелудочной железы позвоночных. М., Наука, 1978.
11. Желудочно-кишечные гормоны и патология пищеварительной системы. Под ред. М. Гроссмана. М., Медицина, 1981.
12. Кветная Т.В., Князькин И.В. и Кветной И.М. Мелатонин — нейроиммуноэндокринный маркер возрастной патологии. СПб., Изд-во ДАЕН, 2005.
13. Кветной И.М. APUD-система (вопросы структурно-функциональной организации, гистогенеза, патологии). Арх. пат., 1981, т. 43, № 1, с. 81–87.
14. Кветной И.М. APUD-система (структурно-функциональная организация, биологическое значение в норме и при патологии). Успехи физиол. наук, 1987, т. 18, № 1, с. 84–102.
15. Кветной И.М. и Манохина Р.П. Электронно-микроскопическая идентификация эндокринных секреторных гранул в эпителиальных клетках. Бюл. эксп. биол., 1986, т. 101, № 1, с. 116–119.
16. Кветной И.М. и Райхлин Н.Т. Клиническая патология APUD-системы (апулопатии). Клини. мед., 1978, т. 56, № 11, с. 15–22.

17. Кветной И.М., Ярилин А.А., Полякова В.О. и Князькин И.В. Нейроиммуноэндокринология тимуса. СПб., Изд-во ДАЕН, 2005.
18. Климов П.К. Пептиды и пищеварительная система. Гормональная регуляция функций органов пищеварительной системы. Л., Наука, 1983.
19. Князькин И.В., Кветной И.М., Зезюлин П.М. и Филиппов С.В. Нейроиммуноэндокринология мужской половой системы, плаценты и эндометрия. СПб., изд. Общества «Знание» Санкт-Петербурга и Ленинградской обл., 2007.
20. Козлова И.В., Осадчук М.А., Кветной И.М. и Плучиев В.В. Апудоциты и тучные клетки при хронических воспалительных заболеваниях легких. Клинико-морфологические сопоставления. Тер. журн., 2000, т. 72, № 2, с. 32–35.
21. Коломиец Л.А., Чернышова А.Л., Крицкая Н.Г. и Бочкарева Н.В. Клинико-морфо-биохимические аспекты гиперпластических процессов и рака эндометрия. Томск, Изд-во НТЛ, 2003.
22. Крылова М. И. Хромогранин А: иммуноцитохимическая локализация в секреторных гранулах кардиомиоцитов предсердия лягушки. Цитология, 2007, т. 49, № 7, с. 538–543.
23. Лебедев Н.Н. Периодическая деятельность желудочно-кишечного тракта: некоторые итоги и перспективы дальнейшего изучения. Бюл. сибирской медицины, 2004, № 1, с. 24–32.
24. Логинов А.С. и Аруин Л.И. Клиническая морфология печени. М., Медицина, 1985.
25. Микроскопическая техника. Под ред. Д.С. Саркисова и Ю.Л. Перова. М., Медицина, 1996.
26. Проценко В.А., Шпак С.И. и Доценко С.М. Тканевые базофилы и базофильные гранулоциты крови. М., Медицина, 1987.
27. Райхлин Н.Т. и Кветной И.М. Энтерохромаффинные клетки: морфология, гистохимия, функциональное значение. Успехи соврем. биол., 1975, т. 79, № 3, с. 444–458.
28. Райхлин Н.Т., Кветной И.М. и Барышевская Л.А. Еще раз про апудоциты.... Арх. пат., 2000, т. 62, №2, с. 57–60.
29. Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека. Под ред. С.В. Петрова и Н.Т. Райхлина. Казань, Титул, 2000.
30. Сережин Б.С. Апудоциты, апудомы и эндокриноциты раки предстательной железы, молочных желез и матки: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 1993.
31. Скворцов А.А. и Пожарская Н.И. Роль нейрогормональных систем в патогенезе хронической сердечной недостаточности. Русский мед. журн., 1999, № 2, с. 56–61.
32. Соловьева И.А. Эндокринные клетки желудка — источники полипептидных гормонов. Современное состояние проблемы. Арх. анат., 1981, т. 81, № 6, с. 88–101.
33. Суходоло В.Д. и Суходоло И.В. Периодическая деятельность главных пищеварительных желез. Томск, Изд-во Томск. ун-та, 1987.
34. Суходоло И.В. и Геренг Е.А. Структурно-функциональная организация клеток диффузной эндокринной системы в дыхательных путях в норме и при патологии. Бюл. сибирской медицины, 2008, № 1, с. 71–76.
35. Третьякова М.С. и Сережин Б.С. Морфофункциональная характеристика апудоцитов прямой кишки человека при опухолевом росте. Арх. пат., 1998, т. 60, № 3, с. 13–18.
36. Уголев А.М. Энтеринная (кишечная гормональная) система. Л., Наука, 1978.
37. Физиология эндокринной системы. Гл. 12. В кн.: Руководство по физиологии. Л., Наука, 1979, с. 414–448.
38. Хмельницкий О.К., Сережин Б.С., Хмельницкая Н.М. и Третьякова М.С. «Новое» о гистогенезе апудоцитов (открытие или заблуждение?). Арх. пат., 1999, т. 61, № 2, с. 61–62.
39. Шахламов В.А. и Макарь В.И. Энтероэндокринные клетки, их структура и функция. Арх. анат., 1985, т. 89, вып. 9, с. 7–17.
40. Ширшев С.В. и Кеворков Н.Н. Репродуктивные гормоны белково-пептидной природы как регуляторы иммунных реакций. Успехи соврем. биол., 1991, т. 111, № 5, с. 683–697.
41. Яглов В.В. Диффузная эндокринная система. Перспективы изучения для профессиональной патологии и токсикологии. Гиг. труда, 1983, № 11, с. 32–36.
42. Яглов В.В. Актуальные проблемы биологии диффузной эндокринной системы. Арх. анат., 1989, т. 96, вып. 1, с. 14–29.
43. Adams M.S. and Bronner-Fraser M. The role of neural crest cells in the endocrine system. Endocrine Pathol., 2009, v. 20, № 2, p. 98–113.
44. Andrew A. and Rawdon B.B. The embryonic origin of connective tissue mast cells. J. Anat., 1987, v. 150, p. 219–227.
45. Barnes P.J. Neuropeptides in the lung: localization, function and pathophysiologic implications. J. Allergy Clin. Immunol. 1987, v. 79, № 2, p. 285–295.
46. Bold A. de Atrial natriuretic factor: a hormone produced by the heart. Science, 1985, v. 230, p. 767–770.
47. Brodin E., Alumets J., Hakanson R. et al. Immunoreactive substance P in the chicken gut: distribution, development and possible functional significance. Cell Tissue Res., 1981, v. 216, p. 455–469.
48. Brouns I., Van Genechten J., Hayashi H. et al. Dual sensory innervation of pulmonary neuroepithelial bodies. Am. J. Respir. Cell Mol. Biol., 2003, v. 28, p. 275–285.
49. Buffa R., Solovieva I., Fiocca R. et al. Localization of bombesin and GRP (Gastrin Releasing Peptide) sequences in gut nerves or endocrine cells. Histochemistry, 1982, v. 76, p. 457–467.
50. Castaldo L. and Lucini C. An immunohistochemical study on the endocrine cells in the gastrointestinal tract of domestic duck. Eur. J. Bas. Appl. Histochem., 1991, v. 35, p. 131–143.
51. Cutz E. Introduction to pulmonary neuroendocrine cell system: structure — function correlations. Microsc. Res. Tech., 1997, v. 37, p. 1–3.
52. Erspamer V. and Melchiorri P. Active polypeptides of the amphibian skin and their synthetic analogues. Pure Appl. Chem., 1973, v. 35, p. 463–494.
53. Evsyukova I.I. Formation of diffuse neuroendocrine system in human ontogenesis. J. Evolutionary Biochem. Physiol., 2006, v. 42, № 1, p. 1–10.
54. Feyrter F. Über diffuse endokrine epitheliale Organe. Zbl. Innere Med., 1938, Bd. 545, S. 31–41.
55. Feyrter F. Über diffuse endokrine epitheliale Organe. Leipzig, Germany: Johann Ambrosius Barth, 1938.
56. Feyrter F. Über die peripheren endokrinen (parakrinen) Drüsen des Menschen. Wien, Dusseldorf., W. Maudrich, 1953.
57. Feyrter F. Die peripheren endokrinen (parakrinen) Drüsen. In.: Kaufmann-Staemmler Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie. Berlin, de Gruyter, 1969, S. 654–700.

58. Goniakowska-Witalińska L. A new type of cell in the pulmonary epithelium of the newt *Triturus alpestris* Laur. Cell Tissue Res., 1980, v. 210, № 3, p. 479–484.
59. Ito T., Uda K., Okudela K. et al. Mechanisms of neuroendocrine differentiation in pulmonary neuroendocrine cells and small cell carcinoma. Endocr. Pathol., 2003, v. 14, № 2, p. 133–139.
60. Lauweryns G.M., Van Ranst L., Lloyd R.V. and O'Connor D.T. Chromogranin in the bronchopulmonary neuroendocrine cell: Immunocytochemical detection in human, monkey and pig respiratory mucosa. J. Histochem. Cytochem., 1987, v. 35, № 1, p. 113–118.
61. Lavis V.R., Piccolo M.K. and Willerson J.T. Endocrine Disorders and the Heart. In: Cardiovascular Medicine, London, Springer, 2007, p. 2295–2330.
62. Lee I., Gould V.E., Moll R. et al. Synaptophysin expressed in the bronchopulmonary tract: neuroendocrine cells, neuroepithelial bodies and neuroendocrine neoplasms. Differentiation, 1987, v. 34, № 2, p. 115–121.
63. Lommel A., Van. Pulmonary neuroendocrine cells (PNEC) and neuroepithelial bodies (NEB): chemoreceptors and regulators of lung development. Paediatr. Respir. Rev., 2001, v. № 2, p. 171–176.
64. Naruse H., Gomi T., Kimura A. et al. Structure of the respiratory tract of the red-bellied newt *Cynops pyrrhogaster*, with reference to serotonin-positive neuroepithelial endocrine cells. Anat. Sci. Int., 2005, v. 80, № 2, p. 97–104.
65. Nasyrova D.I., Saponova A.Ya., Balbashev A.V. et al. Development of central and peripheral serotonin-producing systems in rats in ontogenesis. J. Evol. Biochem. Physiol., 2009, v. 45, № 1, p. 78–85.
66. Pearse A.G.E. Common cytochemical properties of cells producing polypeptide hormones, with particular reference to calcitonin and the thyroid C cells. Vet. Rec., 1966, v. 79, p. 587–590.
67. Pearse A.G.E. The cytochemistry and ultrastructure of polypeptide hormone-producing cells of the APUD series and the embryologic, physiologic and pathologic implications of the concept. J. Histochem. Cytochem., 1969, v. 17, p. 303–313.
68. Pearse A.G.E. Biology and pathology of the endocrine cells of the gastrointestinal tract. Proceedings of 7th Lake Kawaguchi Conference on Gastrointestinal Hormones, Tokyo, Ishayaku Publishers, 1976, p. 251–262.
69. Pearse A.G.E. The diffuse endocrine (paracrine) system: Feyrter's concept and its modern history. Verh. Deutsch. Ges. Pathol., 1977, Bd. 61, S. 2–6.
70. Pearse A.G.E. The diffuse neuroendocrine system and the APUD concept. Med. Biol., 1977, v. 55, p. 149–156.
71. Pearse A.G.E. and Polak G.M. Neural crest origin of the endocrine polypeptide (APUD) cells of the gastrointestinal tract and pancreas. Gut, 1971, v. 12, p. 783–788.
72. Pearse A.G.E. and Takor T. Neuroendocrine embryology and the APUD concept. Clin. Endocrinol., 1976, v. 5, p. 229–234.
73. Polak J.M., Pearse A.G.E., Adams C. and Garaud J.C. Immunohistochemical and ultrastructural studies on the endocrine polypeptide (APUD) cells of the avian gastrointestinal tract. Experientia, 1974, v. 30, p. 564–567.
74. Rawdon B.B. Gastrointestinal hormones in birds: morphological, chemical and developmental aspects. J. Exp. Zool., 1984, v. 232, p. 659–670.
75. Rawdon B.B. and Andrew A. Immunocytochemical survey of endocrine cells in the gastrointestinal tract of chicks at hatching. Cell Tissue Res., 1981, v. 220, p. 279–292.
76. Seldeslagh K.A. and Lauweryns G.M. NCAM expression in the pulmonary neural and diffuse neuroendocrine cell system. Microsc. Res. Tech., 1997, v. 37, № 1, p. 69–75.
77. Solcia E., Capella C., Vassallo G. and Buffa R. Endocrine cells of the gastric mucosa. Internat. Rev. Cytol., 1975, v. 42, p. 223–286.
78. Solcia E., Polak J.M., Peatse A.G.E. et al. Lausanne 1977 classification of gastroenteropancreatic endocrine cells. In: Gut hormones. Edinburgh, London, New York, Churchill Livingstone, 1978, p. 40–48.
79. Stridsberg M., Oberg K., Engstrom U. and Lundquist G. Measurements of chromogranin A, chromogranin B (secretogranin I), chromogranin C (secretogranin II) and pancreastatin in plasma and urina from patients with carcinoid tumors. J. Endocrinol., 1995, v. 144, p. 49–59.
80. Sundler F., Hakanson R., Hammer R.A. et al. Immunocytochemical localization of neurotensin in endocrine cells of the gut. Cell Tissue Res., 1977, v. 178, p. 313–322.
81. Szeder V., Grim M., Halata Z. and Sieber-Blum M. Neural crest origin of mammalian Merkel cells. Dev. Biol., 2003, v. 253, p. 258–263.
82. Terminologia histologica/Международные термины по цитологии и гистологии человека с официальным списком русских эквивалентов. Под ред. В.В. Банина и В.Л. Быкова, М., ГЭОТАР-Медиа, 2009.
83. Vaillant C., Dimaline R. and Dockray G.J. The distribution and cellular origin of Vasoactive Intestinal Polypeptide in the avian gastrointestinal tract and pancreas. Cell Tissue Res., 1980, v. 211, p. 511–523.
84. Weichert R. The neural ectodermal origin of the peptide-secreting endocrine glands. Am. J. Med., 1970, v. 49, p. 232–241.
85. Yamada J., Kitamura N. and Yamashita T. The relative frequency and topographical distribution of somatostatin-, GRP-, APP-, glucagon-, 5-HT- and neurotensin-immunoreactive cells in the proventriculus of seven species of birds. Arch. Histol. Jap., 1985, v. 48, p. 305–314.

Поступила в редакцию 20.04.10
Получена после доработки 17.10.10

DISPERSE ENDOCRINE SYSTEM AND APUD CONCEPT

I.V. Milto, I.V. Sukhodolo, Ye.A. Gereng
and L.A. Shamardina

This review describes the problems of disperse endocrine system and APUD-system morphology, summarizes some debatable issues of single endocrine cell biology. The data presented refer to the history of both systems discovery, morphological methods of their study, developmental sources, their structural organization and physiological roles of their cells. The significance of single endocrine cells in the regulation of the organism functions is discussed.

Key words: *disperse endocrine system, APUD-system, single endocrine cells*

Department of Morphology and General Pathology, Siberian State Medical University, Tomsk