

## ЭНДОКРИННЫЕ КЛЕТКИ ЭПИТЕЛИЯ ТОЛСТОЙ КИШКИ ПРИ БОЛЕЗНИ КРОНА И ЯЗВЕННОМ КОЛИТЕ

Л. М. Курбонова<sup>1</sup>, Ф. С. Орипов<sup>1</sup>, Ф. Ж. Асадова<sup>1</sup>, Ф. А. Индейкин<sup>2</sup>,  
А. Н. Андреева<sup>2</sup>, Р. В. Деев<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Самаркандский государственный медицинский университет. Самарканд, Узбекистан

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО “Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова” Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

**Таянч сўзлар:** Крон касаллиги, ярали колит, йўғон ичак, эндокрин хужайралар.

**Ключевые слова:** болезнь Крона, язвенный колит, толстая кишка, эндокринные клетки.

**Key words:** Crohn's disease, ulcerative colitis, colon, endocrine cells.

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК): болезнь Крона и язвенный колит – это одни из самых трудно диагностируемых и трудно курируемых заболеваний пищеварительной системы. Актуальность проблемы болезни Крона и язвенного колита определяется существенным подъёмом уровня заболеваемости за последние тридцать лет, преимущественным поражением пациентов молодого возраста, частыми осложнениями и инвалидизацией, а также поздней диагностикой. Эти заболевания плохо поддаются консервативному лечению. Как правило, оно приводит к длительной ремиссии, но не к полному выздоровлению. Хирургическое лечение приводит к множественным осложнениям. Пока их однозначного этиологического фактора не установлено и ВЗК считаются идиопатическими. Следствием этого основной задачей остаётся изучение всех звеньевых патоморфогенеза, что может послужить подбору более эффективного патогенетического лечения. Непосредственное участие в развитии заболеваний принимает воспалительное поражение слизистой оболочки толстой кишки. Важным гистогенетическим вариантом эпителиоцитов являются эндокринные клетки, продуцирующие биологически активные вещества, поддерживающие гомеостаз и являющиеся регуляторами работы других органов ЖКТ. Именно их дисфункция приводит к нарушениям микроциркуляции и регенерации, что способствует поддержанию местных и системных проявлений ВЗК.

## КРОН КАСАЛЛИГИ ВА ЯРАЛИ КОЛИТДА ЙЎҒОН ИЧАК ЭПИТЕЛИЙСИНИНГ ЭНДОКРИН ХУЖАЙРАЛАРИ

Л. М. Курбонова<sup>1</sup>, Ф. С. Орипов<sup>1</sup>, Ф. Д. Асадова<sup>1</sup>, Ф. А. Индейкин<sup>2</sup>, А. Н. Андреева<sup>2</sup>, Р. В. Деев<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Самарканд давлат тиббиёт университети. Самарканд, Ўзбекистон

<sup>2</sup>ФСБЕИ ХЕ “И.И. Мечников” номидаги Шимолий-Ғарбий давлат тиббиёт университети. Россия Федерацияси  
Соғлиқни сақлаш вазирлиги, Санкт-Петербург, Россия

Ичак яллиғланиши касалликлари (ИЯК): Крон касаллиги ва ярали колит- овқат ҳазм қилиш тизимидаги ташхисланиши ва даволаниши энг қийин ҳисобланган касалликлардан ҳисобланади. Крон касаллиги ва ярали колит муаммосининг долзарблиги сўнгги ўттиз йил ичида касалланиш даражасининг сезиларли даражада ошиши, асосан ёшлар касалланиши, тез-тез учрайдиган асоратлар ва ногиронлик, шунингдек кеч ташхис қўйилиши билан белгиланади. Ушбу касалликларни консерватив даволаш ўзига хос қийинчиликлар туғдиради. Натижада, бу касалликда ремиссия даврининг узок давом этиши кузатилади, аммо тўлиқ тикланишга олиб келмайди. Жароҳлик йўли билан даволаш эса кўплаб асоратларга олиб келади. Ҳозирда бу касалликларнинг аниқ этиологик омиллари аниқланмаган ва ИЯК келиб чиқиши идиопатик ҳисобланади. Бундан келиб чиқадики, асосий вазифалардан бири касаллик патоморфогенезининг барча бўғинларини ўрганиш зарур бўлиб, бу эса янада самарали патогенетик даволаниши самарали йўлини танлаш имконини беради. Касалликларнинг ривожланишида йўғон ичак шиллиқ қаватининг яллиғланиши бевосита иштирок этади. Муҳим гистогенетик факторлардан биологик фаол моддалар ишлаб чиқарувчи, ички муҳит доимийлигини сақлайдиган ва ошқозон-ичак трактининг бошқа аъзоларини тартибга солиб турадиган эндокрин хужайралар ҳисобланади. Айнан уларнинг дисфункцияси микроциркуляция ва регенерациянинг бузилишига олиб келади, бу эса ИЯК нинг маҳаллий ва тизимли кўринишини намоён қилишига ёрдам беради.

## ENDOCRINE CELLS OF THE COLON EPITHELIUM IN CROHN'S DISEASE AND ULCERATIVE COLITIS

L. M. Qurbonova<sup>1</sup>, F. S. Oripov<sup>1</sup>, F. D. Asadova<sup>1</sup>, F. A. Indeykin<sup>2</sup>, A. N. Andreeva<sup>2</sup>, R. V. Deev<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Samarkand state medical university, Samarkand, Uzbekistan

<sup>2</sup>FSBEI HE “North-Western State Medical University named after I.I.Mechnikov” of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia

Inflammatory bowel disease (IBD): Crohn's disease and ulcerative colitis are some of the most difficult to diagnose and difficult to manage diseases of the digestive system. The relevance of the problem of Crohn's disease and ulcerative colitis is determined by a significant increase in the incidence rate over the past thirty years, the predominant lesion of young patients, frequent complications and disability, as well as late diagnosis. These diseases do not respond well to conservative treatment. As a rule, it leads to a long-term remission, but not to a complete recovery. Surgical treatment leads to multiple complications. While their unambiguous etiological factor has not been established, IBD is considered idiopathic. As a consequence, the main task remains the study of all links of their pathomor-

phogenesis, which can serve as a selection of more effective pathogenetic treatment. Direct participation in the development of diseases takes an inflammatory lesion of the mucous membrane of the colon. An important histogenetic variant of epitheliocytes are endocrine cells that produce biologically active substances, maintain homeostasis and are regulators of other organs of the gastrointestinal tract. It is their dysfunction that leads to impaired microcirculation and regeneration, which contributes to the maintenance of local and systemic manifestations of IBD.

Актуальность проблемы воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) определяется неуклонным ростом заболеваемости среди населения, нередко тяжелым инвалидизирующим характером патологии, широким спектром клинических проявлений, в т.ч. внекишечными поражениями. Особенности ВЗК начали изучаться сравнительно недавно. Поздняя диагностика и неадекватная терапия ВЗК может привести к развитию осложнений, в частности к увеличению числа оперативных вмешательств и даже развитию злокачественных опухолей. Изучение характерных особенностей ВЗК с очень ранним началом и ответа на терапию позволяет выбирать наиболее оптимальную лечебную тактику, что при этом цикл физиологической и репаративной регенерации кишечника; в частности показано, что при болезни Крона (БК) риск развития аденокарциномы тонкой кишки повышен в восемь раз, у пациентов с язвенным колитом (ЯК) такой риск повышен в два и, что важно, при всех ВЗК риск нейроэндокринных опухолей двукратно превышает популяционный [8].

Длительное воспаление с глубоким вовлечением тканей кишечной стенки приводит к изменению структуры и динамики дивергентной дифференцировки стволовых клеток кишечного эпителия, в частности – его эндокринных клеток. Вместе с тем, сведений о нарушении гистогенетических процессов в кишечном эпителии недостаточно. В отечественной литературе отсутствуют публикации по теме морфофункциональной организации клеток энтеро- и колоноэндокринного дифферона при ВЗК.

Болезнь Крона и язвенный колит объединены общим термином «воспалительные заболевания кишечника» (ВЗК) [9]. Это хроническое заболевание, вызываемое неадекватной активацией иммунной защиты слизистой оболочки кишечника. Различаются эти болезни по преимущественной локализации поражения слизистой оболочки и клиническим особенностям. Язвенный колит (ЯК) поражает дистальные отделы ободочной кишки, сигмовидную кишку и прямую кишку, воспаление охватывает только слизистую оболочку и подслизистый слой, в то время как болезнь Крона (БК) характеризуется трансмуральным сегментарным поражением любого отдела желудочно-кишечного тракта с преимущественным поражением подвздошной, слепой и сигмовидной кишок. У пациентов со стенозирующей формой болезни Крона обнаруживаются стриктуры кишки, утолщение её стенки, а при язвенном колите стенка кишки, напротив, может истончаться. ЯК характеризуется образованием псевдополипов, а также поверхностных широких язв, что нехарактерно для болезни Крона, приводящей к изъязвлению в виде «трещин» кишечной стенки, проникающих почти на всю её толщину, а в случае свищевой формы БК – даже к перфорации. В 35% случаев у больных БК гистологически обнаруживаются т.н. неказеозные гранулёмы, которые не могут быть обнаружены у пациентов с ЯК.

ВЗК являются идиопатическими заболеваниями, точная причина возникновения которых до сих пор остаётся неясна [10]. Важнейшим звеном патоморфогенеза являются нарушения со стороны местных эндокринных клеток эпителиального цитогенеза, что подтверждают лабораторные и инструментальные методы исследования.

Установлено, что развитие ЯК связано с резким снижением уровня маркеров пролиферации (циклина D и пролиферирующего клеточного ядерного антигена -PCNA) в эпителиальных клетках сигмовидной кишки. При этом их содержание при более тяжелом течении заболевания прогрессивно уменьшается, а апоптоз колоноцитов нарастает. Подобные изменения клеточного обновления колоноцитов тесно связаны с функциональной и структурной перестройкой диффузной эндокринной системы, которая проявляется увеличением общего количества апудоцитов, серотонин- и мелатонин-продуцирующих клеток наряду со снижением числа ВИП-продуцирующих клеток [2].

Для болезни Крона присущи выраженная гиперплазия эндокринных клеток (рис. 1), значительное увеличение количества и функциональная активация апудоцитов, продуцирующих мелатонин. Отмечается увеличение числа ЕС-1 клеток. Наибольшие показатели числа серотонин-продуцирующих клеток наблюдаются при инфильтративной форме БК, которая характеризуется наиболее благоприятным прогнозом, а наименьшие – при свищевой. У

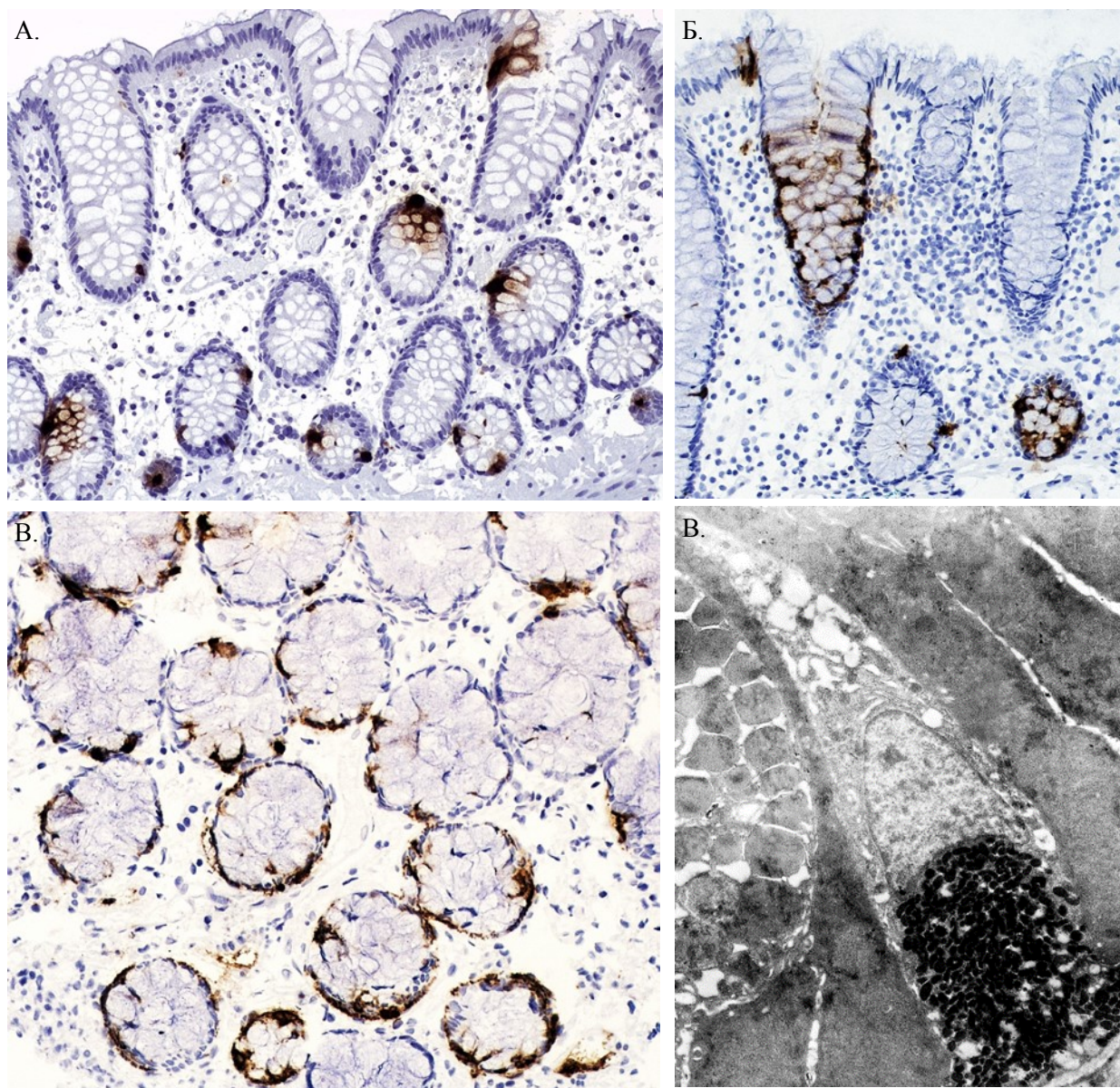


Рис. 1. Хромогранин А-положительные клетки в эпителии восходящей ободочной кишке при воспалительных заболеваниях кишечника (обострение): А – язвенный колит; Б, В – болезнь Крона, Г – колоноэндокриноцит. 1 – ядро эндокриноцита, 2 – гранулы в базальной части клетки, 3 – столбчатые эпителиоциты. А-В – иммуногистохимическая реакция, продукт реакции коричневого цвета; докраска гематоксилином Майера. Г – трансмиссионная электронная микроскопия. Ув.: А, Б  $\times 100$ ; В  $\times 100$ ; Г  $\times 8000$

пациентов с БК также фиксируется уменьшение количества клеток, продуцирующих полипептид YY и панкреатический полипептид (PP), в то время как количество подвида L-клеток, продуцирующих энтероглюкагон, увеличено. Эти нарушения объясняют нарушение абсорбции и увеличение секреции у пациентов.

В эпителии слизистой оболочки толстой кишки при ВЗК обнаруживаются те же виды клеток, что и в норме. Фиксируются клетки, содержащие одновременно D1- и слизистые гранулы. В эндокриноцитах отмечаются признаки внутриклеточного разрушения гранул (грубая зернистость сердцевины и отхождение от неё мембраны с расширением пространства между ними), цельные гранулы полиморфны. Ядра клеток часто имеют неровный контур, а также расширенное перинуклеарное пространство с вдавлениями ядерной оболочки. Межклеточное пространство расширено, иногда в нём наблюдаются эндокринные гранулы, что свидетельствует о продолжении функционирования клеток и экзоцитозе.

В условиях воспаления возрастает число камбиальных элементов в криптах эпителия толстой кишки, что свидетельствует об усиленной их репродукции. При ВЗК возрастает

число «смешанных» клеток, что объясняется их усиленной регенерацией. Эндокриноциты являются высокодифференцированными клетками, потому митотическое их деление встречается крайне редко. Пополнение пула клеток эндокринного дифферона эндокриноцитов теоретически может осуществляться следующими путями:

- из камбиальной клетки (стволовой колоноцит);
- из малодифференцированного предшественника мукоцита;
- из малодифференцированной клетки-предшественницы эндокринной клетки.

При этом нужно отметить, что морфологические отличия указанных вариантов могут быть неочевидными и каждый из них при изучении современными методами молекулярно-генетического анализа может оказаться этапами одного процесса. Вместе с тем, считается, что развитие по второму пути доказывается наличием клеток, морфологически находящихся на стадии перехода от экзокринной к эндокринной (например, клетки со слизистыми и D1-гранулами). Дифференцируясь, переходные клетки приобретают развитую эндоплазматическую сеть и комплекс Гольджи, накапливают органоиды общего назначения, вместе с этим в них уменьшается число свободных рибосом, превалирует определённый секреторный компонент.

В пользу третьего варианта свидетельствует наличие смешанных эндо-эндокринных клеток (например, клетки с L- и D-гранулами при ВЗК). В результате дифференцировки начинает преобладать один тип секреторных гранул, в то время как второй, менее выраженный, равномерно накапливается.

Изменения в эндокринных клетках желудочно-кишечного тракта можно объяснить различными механизмами: аномальным клоногенезом стволовых эпителиальных клеток и дифференцировки образующегося потомства в сторону активности эндокринных клеток, а также включением и выключением экспрессии некоторых нейроэндокринных пептидов/аминов желудочно-кишечного тракта. В первом случае, аномальный клоногенез провоцируется выработкой провоспалительных цитокинов, что приводит к увеличению числа определённых эндокринных клеток в зоне воспаления. Во втором случае, изменение доли эндокринных клеток ЖКТ при воспалении происходит за счет выключения синтеза нейроэндокринного пептида/амин и включения синтеза другого. О таком явлении сообщалось у крыс с колитом, индуцированным тринитробензолсульфоново́й кислотой [17].

Следует предположить, что во время воспаления, которое возникает при обострении ВЗК, иммунные клетки продуцируют провоспалительные цитокины и другие вещества, влияющие на стволовые клетки ЖКТ и дифференцированные эндокринные клетки. Это вызывает аномальную клоногенную и дифференцировочную активность стволовых эпителиальных клеток. Более того, зрелые эндокринные клетки выключают экспрессию одного гормона в пользу включения синтеза другого гормона. Это приводит к изменениям в общей плотности эндокринных клеток и в пропорции различных типов эндокринных клеток. Нейропептиды, продуцируемые измененными эндокриноцитами, в свою очередь, влияют на иммунные клетки через их рецепторы к нейропептидам.

Ещё одним механизмом нарушения функции эндокринных клеток является выработка аутоантител к клеткам ДЭС, что подтверждается наличием аутоантител к соматостатин- и энтероглюкагон-продуцирующим клеткам у больных с ЯК и БК [17]. Последние данные свидетельствуют о том, что клетки гастроэнтеропанкреатической эндокринной системы (ГЭПЭС) могут быть аутоиммунной мишенью при болезни Крона. Изучение структуры ДНК клеток подвздошной кишки показало наличие мишеней для антител в сыворотке пациентов. Показано, что у этих пациентов имеется повышенная предрасположенность к стенозирующей и свищевой форме заболевания, а также повышенная потребность в хирургическом вмешательстве.

Особой формой клеточной гибели эпителиоцитов толстой кишки при ВЗК является ферроптоз. Он представляет из себя железозависимую неапоптотическую гибель клеток, это недавно открытая форма регулируемого некроза, и он имеет черты, которые отличают его от других видов клеточной гибели на молекулярно-генетическом и клеточном уровнях. Сморщенные митохондрии, уплотненные плотные митохондриальные мембраны и уменьшенные митохондриальные кристы являются основными морфологическими признаками ферроптоза. Накопление железа и повышенная продукция активных форм кислорода (АФК)

в результате перекисного окисления липидов играют решающую роль в запуске ферроптоза. Кроме того, подавление глутатионпероксидазы-4 (GPX4), поглотителя липидных АФК, и повышенные уровни мРНК простагландин-эндопероксидазы-2 (PTGS2) являются ключевыми характеристиками ферроптотической гибели клеток. Ферроптоз вносит вклад в ЯК через опосредованную стрессом эндоплазматического ретикулума гибель клеток. Стресс эндоплазматического ретикулума – явление, когда накопление несложных и неправильно сложенных белков регистрируется сенсорными белками ЭПР, такими как PERK, IRE1 и ATF6. Это «ответ несложенного белка» (unfolded protein response, UPR). В условиях стресса эндоплазматического ретикулума общий синтез белка ослабляется посредством PERK-опосредованного фосфорилирования eIF2- $\alpha$  и транскрипционной индукции шаперонов эндоплазматического ретикулума, активированными в свою очередь ATF6 и IRE1, что в конечном итоге приводит к сворачиванию несложных белков. UPR также приводит к элиминации неправильно сложенных белков посредством деградации, ассоциированной с эндоплазматическим ретикуломом. Сильный стресс эндоплазматического ретикулума приводит к апоптозу. Фосфорилирование ядерного фактора каппа-бета (NF- $\kappa$ Bp65) подавляет процесс, что существенно облегчает экспериментально смоделированный ЯК. Таким образом, этот вариант клеточной гибели может являться терапевтической мишенью при лечении ВЗК. Например, введение хелатора железа значительно снижает содержание АФК в тканях толстой кишки у пациентов с ЯК, а также улучшает клинические симптомы и эндоскопическую картину. Напротив, добавки с высоким содержанием железа в рационе усугубляли симптомы язвенного колита как у пациентов, так и у мышей [16]. Эти данные указывают на участие обмена железа и АФК на патогенез ЯК.

Изменения ультраструктуры, жизненного цикла, количества эндокринных клеток закономерно приводят к функциональной трансформации. Анормальная продукция биогенных аминов – важнейшее звено патогенеза ВЗК. Так, гиперпродукция серотонина играет особую роль в развитии болезни Крона и язвенного колита.

Влияние на макрофаги. Серотонин (5-НТ) увеличивает макрофагальное повреждение колоноцитов при помощи активных форм кислорода, образующихся в связи с работой NADPH-оксидазы-2. Во-вторых, связывание 5-НТ с HTR4 (серотониновый рецептор 4 типа) снижает уровень продукции TNF (Tumornecrosis factor – фактор некроза опухолей). Стимуляция макрофагов липополисахаридами и 5-НТ увеличивает секрецию IL-1 $\beta$ , IL-6 и IL-8 за счет активации HTR3, HTR4 и HTR7-рецепторов и усиливает продукцию IL-12p40 при активации HTR7-рецептора. IL-12p40 впоследствии может действовать как хемоаттрактант для макрофагов и бактериально-активированных дендритных клеток.

Аналогичным образом серотонин является хемоаттрактантом для гранулоцитов, в частности, для нейтрофилов: 5-НТ способствует синтезу интерлейкинов другими иммунными клетками (например, макрофагами), что, в свою очередь, подключает нейтрофилы к участию в развитии воспаления.

Серотонин играет ключевую роль во взаимодействии дендритных клеток и наивных Т-лимфоцитов; он связывается с HTR7-рецептором, вызывая фосфорилирование киназы-1 и -2, связанной с внеклеточным сигналом, что способствует пролиферации Т-клеток. Также фосфорилированию подвергается энхансерядерный фактор каппа-В (NF- $\kappa$ B) в ингибиторе в наивных Т-лимфоцитах, что также способствует увеличению их числа и развитию аутоиммунного воспаления [3, 12, 5, 7].

Экспериментально в опыте на мышах, проведенным в 2009 году J.E. Ghia, N. Li, H. Wang и др. доказано, что при введении предшественника серотонина (5-НТФ) возросло количество серотонина, число Ec-1 клеток и увеличилась выработка провоспалительных цитокинов в толстой кишке, что подтверждает приведенные выше доводы [6].

Особый интерес представляет внутрикишечный метаболизм серотонина, в котором принимают участие представители нормобиоты. Эндокринные клетки синтезируют 5-НТ из триптофана. Процесс прямо (при доступности триптофана) или косвенно (через метаболиты микробной природы) регулируется кишечной флорой. Выработка серотонина опосредована рецептором обратного захвата (serotonin reuptake receptor, SERT) [11].

Секреция биогенных аминов эндокриноцитами регулируется множеством эндогенных факторов. Исследование, проведенное в 2009 г. M. Kidd, B.I. Gustafsson, I. Drozdov, включа-

ло в себя стимуляцию серотонин-продуцирующих клеток в условиях эксперимента липополисахаридом *E. coli* и интерлейкином-1 как здоровых людей, так и пациентов с болезнью Крона для выявления индукции высвобождения серотонина посредством TLR-рецептора, ядерного фактора каппа-В и фосфорилированием митоген-активируемой протеинкиназы. Также исследована возможность ингибирования продукции серотонина соматостатином. Чистые (>98%) эндокринные клетки кишечника человека выделяли методом флуоресцентно-активированного сортирования клеток из препаратов нормальной (n=5) и пораженной БК (n=6) слизистой оболочки. Высвобождение 5-НТ измеряли, количественно определяли фосфорилирование ядерного фактора каппа-В в ответ на интерлейкин-1 и ЛПС *E. coli*. Секреция серотонина увеличивалась как при использовании ЛПС *E. coli*, так и интерлейкина-1. Секреция была обратимой под действием антагониста ЛПС *E. coli* и антагониста рецептора интерлейкина-1. Интерлейкин-1 вызывал значительное фосфорилирование ядерного фактора каппа-В и митоген-активируемой протеинкиназы (40-55%). Аналог соматостатина, ланреотид, ингибировал секрецию, стимулированную ИЛ-1, в клетках слизистой при болезни Крона и эндокринных клетках нормальной слизистой оболочки. Интерлейкины (IL1 $\beta$ ) и бактериальные продукты (*E. coli* ЛПС) стимулировали секрецию 5-НТ из эндокринных клеток при болезни Крона посредством активации толл-подобного рецептора TLR (TLR4 и IL1 $\beta$ ). Иммуноопосредованные изменения секреции 5-НТ клетками ГЭПЭС могут представлять собой компонент патогенеза аномальной функции кишечника при болезни Крона. Ингибирование опосредованной клетками эндокринной системы секреции 5-НТ может быть одной из терапевтических стратегий улучшения клинического состояния у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника [13, 15].

Все типы эндокринных клеток ЖКТ продуцируют гранины (включая хромогранины А и В), которые совместно хранятся и высвобождаются эндокринными клетками ЖКТ. Хромогранин А (CgA) встречается во всех типах эндокринных клеток желудочно-кишечного тракта. Пептиды, производные CgA, уменьшают высвобождение интерлейкина-1 $\beta$  и интерлейкина-5 и, следовательно, уменьшают плотность лимфоцитов в очагах воспаления, оказывая противовоспалительное действие. В случае аутоиммунного поражения клеток ГЭПЭС продукция хромогранinov уменьшается, в связи с чем усиливается процесс воспаления [4].

Немаловажную роль в продукции провоспалительных цитокинов играет влияние ЦНС. Активные центры ЦНС посылают нервные импульсы в кишечник через ось мозг-кишка, что проявляется в изменении в синтезе АКТГ-релизинг гормона, активности тучных клеток, нейротрансмиссии в вегетативной нервной системе и барьерной функции кишечника, что влияет на патогенез колита у животных и ВЗК человека. Стресс запускает гипоталамо-гипофизарную систему и активацию вегетативной нервной системы, повышение уровня кортизола и провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли- $\alpha$ , интерлейкин-8, интерлейкин-1 $\beta$  и интерлейкин-6, что оказывает существенное воздействие на функцию эндокринных клеток [1, 14].

Таким образом, по количественным характеристикам и качественным особенностям таких компонентов, как общая популяция апудоцитов, соотношение апудоцитов, продуцирующих мелатонин и серотонин, соматостатин, существенный вклад в развитие болезни Крона и язвенного колита вносят нарушения именно клетки гастроэнтеропанкреатической диффузной эндокринной системы.

**Заключение.** Изменения морфофункциональных характеристик эндокринных клеток – важный элемент патоморфогенеза воспалительных заболеваний кишечника. Клинические проявления болезни Крона и язвенного колита неспецифичны, что усложняет диагностику заболевания и часто приводит к постановке диагноза уже на стадии его осложнений, поэтому для подтверждения предварительного диагноза целесообразно исследовать деятельность эндокринных клеток. Изучение механизмов их повреждения и регенерации – перспективное направление гистофизиологии и патологии. Знание механизма позволяет предотвратить патологический процесс и достигнуть полного излечения пациента, а не длительно установившейся ремиссии, а также снизить риск возможных осложнений, улучшить качество жизни и не допустить инвалидизации.

**Использованная литература:**

1. Brzozowski B., Mazur-Bialy A., Pajdo R. et al. Mechanisms by which stress affects the experimental and clinical Inflammatory Bowel Disease (IBD): role of brain-gut axis. *Curr Neuropharmacol*. 2016. №14. 892-900.
2. Chojnacki C., Wiśniewska-Jarosińska M., Kulig G. et al. Evaluation of enterochromaffin cells and melatonin secretion exponents in ulcerative colitis. *World J Gastroenterol*. 2013. №19. 3602-07.
3. El-Salhy M., Solomon T., Hausken T. Gastrointestinal neuroendocrine peptides/amines in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2017. №23. 5068-85.
4. Esmaily H., Sanei Y., Abdollahi M. Autoantibodies and an immune-based rat model of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2013. №19. 7569-76.
5. Gershon MD. 5-Hydroxytryptamine (serotonin) in the gastrointestinal tract. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2013. №20. 14-21.
6. Ghia J.E., Li N., Wang H. et al. Serotonin has a key role in pathogenesis of experimental colitis. *Gastroenterology*. 2009. №137. 1649-60.
7. Gross Margolis K., Vittorio J., Talavera M. et al. Enteric serotonin and oxytocin: endogenous regulation of severity in a murine model of necrotizing enterocolitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2017. №313. 386-398.
8. <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/pteridines-2018-0020/html>.
9. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8137635>.
10. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0923753422003623>.
11. Kidd M., Gustafsson BI., Drozdov I. et al. IL1beta- and LPS-induced serotonin secretion is increased in EC cells derived from Crohn's disease. *Neurogastroenterol Motil*. 2009. №21. 439-450.
12. Koopman N., Katsavelis D., Hove AST. et al. The Multifaceted Role of serotonin in intestinal homeostasis. *Int J Mol Sci*. 2021. №22. 87-94.
13. Lebrun LJ., Lenaerts K., Kiers D. et al. Enteroendocrine L Cells Sense LPS after Gut Barrier Injury to Enhance GLP-1 Secretion. *Cell Rep*. 2017. №21. 1160-68.
14. Li G., Shuman L., Sha L. et al. Psychological stress in inflammatory bowel disease: psychoneuroimmunological insights into bidirectional gut-brain communications. *Frontiers in Immunology*. 2022. №13. 10165-78.
15. Shajib MS., Wang H., Kim JJ. et al. Interleukin 13 and serotonin: linking the immune and endocrine systems in murine models of intestinal inflammation. *PLoS One*. 2013. №8. 727-774.
16. Xu M., Tao J., Yang Y. et al. Ferroptosis involves in intestinal epithelial cell death in ulcerative colitis. *Cell Death Dis*. 2020. №11. 86.
17. Костюкевич С. В. Эндокринный аппарат эпителия слизистой оболочки толстой кишки отдельных представителей позвоночных животных и человека в норме и при некоторых видах патологии: диссертация на соискание степени доктора медицинских наук. Санкт-Петербург. СПбМА им. И.И. Мечникова. 2004. 58-65, 130-142.