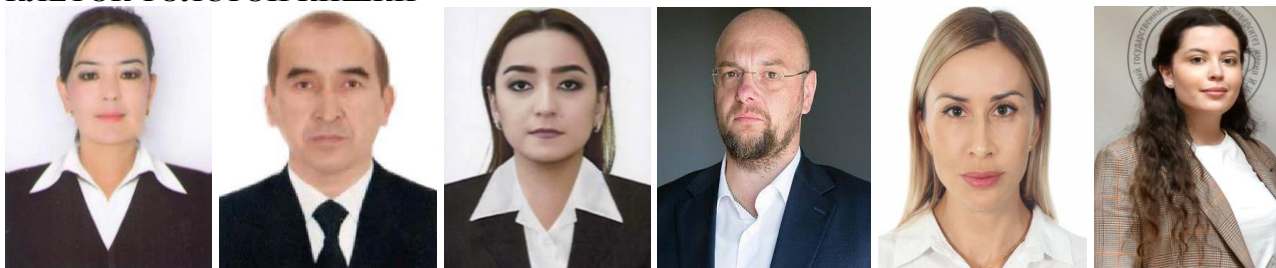




УДК: 616-092 (075.8)

## СПЕКТР ЗАБОЛЕВАНИЙ, ВЫЗЫВАЕМЫХ НАРУШЕНИЕМ МОРФО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ЭНДОКРИННЫХ КЛЕТОК ТОЛСТОЙ КИШКИ



Курбанова Латофат Муродиллоевна<sup>1</sup>, Орипов Фирдавс Суръатович<sup>1</sup>, Асадова Феруза Жумаевна<sup>1</sup>, Деев Роман Вадимович<sup>2</sup>, Бернарделли Людмила Ивановна<sup>2</sup>, Андреева Анастасия Николаевна<sup>2</sup>

1 - Самаркандский государственный медицинский университет, Республика Узбекистан, г. Самарканд;

2 - ФГБОУ ВО "Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова" Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург

## ЙЎҒОН ИЧАК ЭНДОКРИН ХУЖАЙРАЛАРИНИНГ МОРФОФУНКЦИОНАЛ ШАКЛЛАНИШИНИНГ БУЗИЛИШИ НАТИЖАСИДА КЕЛИБ ЧИҚАДИГАН КАСАЛЛИКЛАР СПЕКТРИ

Курбанова Латофат Муродиллоевна<sup>1</sup>, Орипов Фирдавс Суръатович<sup>1</sup>, Асадова Феруза Жумаевна<sup>1</sup>, Деев Роман Вадимович<sup>2</sup>, Бернарделли Людмила Ивановна<sup>2</sup>, Андреева Анастасия Николаевна<sup>2</sup>

1 - Самарқанд давлат тиббиёт университети, Ўзбекистон Республикаси, Самарқанд ш.;

2 - Федерал давлат бюджети олий таълим муассасаси Россия Федерацияси Соғлиқни сақлаш вазирлиги "И.И. Мечников номидаги Шимолий-Ғарбий давлат тиббиёт университети", Санкт-Петербург ш.

## THE SPECTRUM OF DISEASES CAUSED BY A VIOLATION OF THE MORPHO-FUNCTIONAL ORGANIZATION OF THE ENDOCRINE CELLS OF THE COLON

Kurbanova Latofat Murodiloevna<sup>1</sup>, Oripov Firdavs Suratovich<sup>1</sup>, Asadova Feruza Jumaevna<sup>1</sup>, Deev Roman Vadimovich<sup>2</sup>, Bernardelli Lyudmila Ivanovna<sup>2</sup>, Andreeva Anastasia Nikolaevna<sup>2</sup>

1 - Samarkand State Medical University, Republic of Uzbekistan, Samarkand;

2 - Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "North-Western State Medical University. I.I. Mechnikov" of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg

e-mail: [info@sammu.uz](mailto:info@sammu.uz), [www.szgmu.ru](http://www.szgmu.ru)

**Резюме.** Ошқозон-ичак тракти шиллиқ қаватининг эндокрин хужайралари ичак фаолиятини тартибга солишида муҳим рол ўйнайди. Мақолада гастроэнтеропанкреатик диффуз эндокрин тизим хужайраларининг патологияси, клиник кўриниши ва морфо-функционал тузилиши ўртасидаги боғлиқлик тасвирланган. Таъсирланган ичак синдроми ривожланишида эндокрин хужайраларнинг аҳамияти ҳам кўриб чиқилади. Мақолада турли касалликларда йўгон ичак шиллиқ қаватининг биопсия намуналарини микроскопик текшириши ҳам тасвирланган. Камдан кам учрайдиган нейроэндокрин ўсмаларга алоҳида эътибор берилган.

**Калит сўзлар:** APUD-tizim, EC1-хужайралар, L-хужайралар, D1-хужайралар, D-хужайралар, таъсирланган ичак синдроми.

**Abstract.** Endocrine cells of the mucosal lining of the gastrointestinal tract play an important role in the regulation of bowel functions. The article describes the relationship between pathology, clinical picture and morpho-functional organization of cells of the gastroenteropancreatic diffuse endocrine system. The importance of endocrine cells in the development of irritable bowel syndrome is also considered. Microscopic examination of biopsy specimens of the colon mucosa in various diseases is also described in the article. Particular attention is paid to neuroendocrine tumors, which are rare epithelial neoplasms.

**Keywords:** APUD system, EC1 cells, L cells, D1 cells, D cells, Irritable bowel syndrome.

Эндокринные эпителиоциты слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта являются важным клеточным компонентом, осуществляющим местную пара- и аутокринную регуляцию функций кишечника. Путём микроскопического исследования биоптатов слизистой оболочки толстой кишки при некоторых воспалительных и опухолевых заболеваниях выявлена взаимосвязь

между патоморфогенезом заболевания, клинической картиной и морфо-функциональной организацией клеток гастроэнтеропанкреатической диффузной эндокринной системы.

Первое по значимости заболевание, причиной возникновения которого являются эти клетки – это нейроэндокринные опухоли (НЭО). В связи

с принадлежностью клеток гастроэнтеропанкреатической системы к APUD-системе, такие новообразования принято называть «апудомы», впрочем в последнее время международно утвердился термин нейроэндокринной опухоли ЖКТ. Они являются относительно редкими эпителиальными новообразованиями. Клеточный состав эпителия слизистой оболочки толстой кишки неоднороден в зависимости от отдела, с чем связаны статистически различия частоты возникновения различных видов НЭО. Так, в слепой кишке и червеобразном отростке, восходящей ободочной кишке, поперечной ободочной кишке нейроэндокринные опухоли чаще всего развиваются из EC1-клеток, продуцирующих серотонин; в нисходящей ободочной, сигмовидной и прямой кишке НЭО берут начало из L-клеток, продуцирующих глюкагоноподобный пептид [7]. В 2010 году ВОЗ утвердила, а позднее пересматривала классификацию нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта:

- 1) Grade 1: нейроэндокринная опухоль высокодифференцированная;
- 2) Grade 2: нейроэндокринная опухоль высокодифференцированная;
- 3) Grade 3: низкодифференцированный нейроэндокринный рак;
- 4) Смешанная аденонейроэндокринная карцинома (MANEC);
- 5) Гиперпластические и предопухолевые процессы [10,11].

Клинические проявления начальных стадий развития НЭО слабо выражены или отсутствуют. Для НЭО червеобразного отростка характерно дистальное расположение, опухоль часто прорастает мышечную оболочку и врастает в окружающую клетчатку (T3 по классификации TNM). При проксимальном расположении опухоли и экзофитном её росте происходит обтурация червеобразного отростка, сопровождающаяся воспалением аппендикса. Даже при дистальном расположении без обтурации возникают симптомы воспаления, что обусловлено гиперпродукцией серотонина клетками опухоли и воздействием его на стенку отростка. Как правило, в таких случаях выполняют аппендэктомию по поводу острого аппендицита, и уже интраоперационно обнаруживается опухоль ЧО. Очень редко возникают отдалённые метастазы в печень, брюшину, яичники, забрюшинные лимфатические узлы. Карциноидный синдром выражен не всегда, а прогноз чаще всего благоприятный [6].

Опухоли толстой кишки диагностируются на поздних стадиях в связи со стёртой клинической картиной, часто при рутинном инструментальном исследовании. Карциноидный синдром встречается менее, чем в 20% случаев, даже при наличии отдалённых метастазов. При экзофитном

росте в просвет толстой кишки возникает обтурационная кишечная непроходимость, с которой пациенты и обращаются к специалисту, который в ходе исследования обнаруживает НЭО. Ультраструктурные изменения эпителия у больных колоректальным раком включают увеличение массы внеклеточного матрикса, появление миелиноподобных структур, многочисленных апоптотических клеток, а также наличие тучных и плазматических клеток в области, окружающей опухоль.

Строение опухолей зависит от степени её дифференцировки. Высокодифференцированные НЭО характеризуются трабекулярным или альвеолярным строением, наличием фиброзных «пластинок» между скоплениями эндокриноцитов. Низкодифференцированные НЭО мелкоклеточного типа состоят из клеток округлой, овальной, вытянутой формы с высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением, нечеткими границами. НЭО крупноклеточного типа построены из клеток, для которых характерно низкое ядерно-цитоплазматическое соотношение, выраженная клеточная атипия, включая отчетливый ядерный полиморфизм. Низкодифференцированные НЭО ободочной кишки по своему строению сходны с низкодифференцированными аденокарциномами. Основными иммуногистохимическими маркерами нейроэндокринных опухолей толстой кишки являются: серотонин, хромогранин А, субстанция Р и нейрон-специфическая эналаза [9, 8, 3].

Другой патологией, в развитии которой большое значение придается эндокринным клеткам, является синдром раздражённого кишечника (СРК). СРК – хроническое заболевание с рецидивирующей абдоминальной болью, метеоризмом и кишечным дискомфортом. Патогенез и этиология заболевания изучены недостаточно, но установлена связь возникновения патологии с психоэмоциональным стрессом, несбалансированной диетой, нарушениями моторики и секреции органов ЖКТ, дисбиозом этого органа. Наибольшее число заболевших среди пациентов женского пола 20-40 лет. Клиническая картина описана в Римских критериях IV: боль в животе, продолжающаяся не менее 3 дней в течение месяца, на протяжении не менее 3 месяцев, дискомфорт стихает после акта дефекации, а частота и форма стула варьируют. По данным исследования, проведённого в 2022 году И. В. Маевым, М. А. Осадчук, В. О. Бурдиной др. [2], результаты биопсии слизистой оболочки сигмовидной кишки пациентов с разными вариантами СРК свидетельствуют о том, что в эпителиальной выстилке изменяется плотность эндокринных клеток. Так, среди пациентов с СРК, сопровождающегося диареей, было зафиксировано статистически значимое увеличение количе-

ства эндокриноцитов, продуцирующих вазоактивный кишечный полипептид (D1-клеток), а также более низкая плотность секретирующих соматостатин (D-клеток) по сравнению с группой контроля. В группе с СРК, сопровождающегося запорами, было отмечено уменьшение числа эндокринных клеток, продуцирующих вазоактивный кишечный полипептид, и увеличение количества продуцирующих соматостатин, по сравнению с группой контроля [4, 5]. Также выделяют «смешанные» клетки, содержащие одновременно D1- и слизистые гранулы, а также D- и L-гранулы.

В эндокринных клетках присутствуют следующие морфологические признаки: набухание митохондрий, нахождение эндокринных гранул в комплексе Гольджи, его расположение около ядра, расширение перинуклеарного пространства. В эпителии отмечается выраженное расширение межклеточных контактов. Некоторые клетки дегранулированы, в цитоплазме отмечаются участки просветления ввиду снижения количества секреторных гранул и расширения каналов ЭПС. Зафиксированы случаи расположения эндокриноцитов группами, чего в случаях нормы не наблюдается. В глубине крипт обнаружены редкие мало дифференцированные эндокриноциты с крупным ядром, высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением, полисомами и редкими секреторными гранулами, количество которых ещё не позволяет определить тип клетки [1].

Значение клеток нейроэнтодермального варианта дифференцировки продолжает изучаться. В частности, остается нерешенным вопрос об их участии в патоморфогенезе воспалительных заболеваний кишечника – болезни Крона и язвенного колита.

**Заключение.** Изменения морфо-функциональной организации эндокринных клеток – важный критерий развития патологии. Изучение механизмов их участия в формировании болезни – перспективное направление патологической анатомии.

#### Литература:

1. 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.
2. Маев И.В., Осадчук М.А., Бурдина О.В. и др. Роль эндокринных клеток толстой кишки, секретирующих вазоактивный кишечный полипептид, соматостатин и мотилин, при синдроме раздраженного кишечника,

протекающем с диареей и запором. Вестник Российской академии медицинских наук. 2022. №77. 79-86.

3. Barone I., Giordano C. Leptin and Beyond: Actors in Cancer. *Biomolecules*. 2021. №11. 1836.
4. El-Salhy M. Possible role of intestinal stem cells in the pathophysiology of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol*. 2020. №26. 1427-1438.
5. El-Salhy M. Recent developments in the pathophysiology of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol*. 2015. №21. 7621-36.
6. Fottner C., Weber M.M. Neuroendocrine neoplasms of the gastrointestinal tract. Classification, clinical presentation and diagnosis. *Internist*. 2012. vol. 53. №2. 131—144.
7. Mitsuhashi K., Yamamoto I., Kurihara H. et al. Analysis of the molecular features of rectal carcinoid tumors to identify new biomarkers that predict biological malignancy. *Oncotarget*. 2015. vol. 6. №26. P. 22114-22125.
8. Oberg K., Modlin I.M., De Herder W. Consensus on biomarkers for neuroendocrine tumour disease. *Lancet Oncology*. 2015.
9. Portigliotti L., Maroso F., Amabile A. et al. Management of neuroendocrine tumors of the extrahepatic bile duct: Case report and review of the literature. *Journal of Clinical Images and Medical Case Reports*. 2021. 339-348.
10. WHO classification of tumours of the digestive system. World Health Organization classification of tumours. Bosman FT. World Health Organization., International Agency for Research on Cancer. Lyon: International Agency for Research on Cancer. 2015.
11. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31433515/>

#### **СПЕКТР ЗАБОЛЕВАНИЙ, ВЫЗЫВАЕМЫХ НАРУШЕНИЕМ МОРФО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ЭНДОКРИННЫХ КЛЕТОК ТОЛСТОЙ КИШКИ**

*Курбанова Л.М., Орипов Ф.С., Асадова Ф.Ж., Деев Р.В., Бернарделли Л.И., Андреева А.Н.*

**Резюме.** Эндокринные клетки слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта играют важную роль в регуляции функций кишечника. В статье описывается связь между патологией, клинической картиной и морфо-функциональной организацией клеток гастроэнтеропанкреатической диффузной эндокринной системы. Также рассматривается значение эндокринных клеток в развитии синдрома раздраженного кишечника. Микроскопическое исследование биоптатов слизистой оболочки толстой кишки при различных заболеваниях также описывается в статье. Особое внимание уделено нейроэндокринным опухолям, которые являются редкими эпителиальными новообразованиями.

**Ключевые слова:** APUD-система, EC1-клетки, L-клетки, D1-клетки, D-клетки, Синдром раздражённого кишечника (СРК)