

ЭНДОКРИННЫЕ КЛЕТКИ ЭПИТЕЛИЯ ТОЛСТОЙ КИШКИ КАК ЧАСТЬ ДИФФУЗНОЙ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ

Л. М. Курбонова¹, Ф. С. Орипов¹, Ф. Ж. Асадова¹, Ф. А. Индейкин²,
А. Н. Андреева², Р. В. Деев²

¹Самаркандский государственный медицинский университет, Самарканд, Узбекистан,
²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Ключевые слова: толстая кишка, APUD-клетки, диффузная эндокринная система, эпителий, воспалительные заболевания кишечника.

Tayach soʻzlar: yoʻgʻon ichak, APUD hujayralari, diffuz endokrin sistema, epiteliy, yalligʻlanishli ichak kasalligi.

Key words: colon, APUD cells, diffuse endocrine system, epithelium, inflammatory bowel disease.

Одним из цитогенетических вариантов дивергентной дифференцировки клеток камбиального резерва эпителиальной ткани кишечника являются т.н. энтеро- и колоноэндокриноциты. Они продуцируют биологически активные вещества, поддерживающие гомеостаз и являющиеся регуляторами работы органов ЖКТ. Являясь функционально ведущей тканью всего желудочно-кишечного тракта, все виды эпителиоцитов, и энтероэндокринные клетки, в частности, вовлечены в патоморфогенез заболеваний кишечника. Дисфункция этих клеток приводит к нарушениям микроциркуляции и регенерации, что и (или) способствует развитию воспалительных заболеваний, или является важным звеном их патоморфогенеза.

YOʻGʻON ICHAK EPITELIYSINING ENDOKRIN HUJAYRALARI DIFFUZ ENDOKRIN TIZIMNING BIR QISMI SIFATIDA

L. M. Qurbonova¹, F. S. Oripov¹, F. D. Asadova¹, F. A. Indeykin², A. N. Andreeva², R. V. Deev²

¹Samarqand davlat tibbiyot universiteti, Samarqand, Oʻzbekiston,

²FSBEI HE «I.I. Mechnikov» nomidagi Shimoliy-Gʻarbiy davlat tibbiyot universiteti. Rossiya Federatsiyasi Sogʻliqni saqlash vazirligi, Sankt-Peterburg, Rossiya

Entero- va kolonoendokrinotsitlar hujayralarining divergent differentsiatsiyasining sitogenetik variantlaridan biri boʻlib, ichak epiteliy toʻqimalarining kambial zaxirasi hisoblanadi. Bu hujayralar ichki muhit doimiyligini saqlaydigan va oshqozon-ichak traktining boshqa aʼzolarini tartibga solib turadigan biologik faol moddalarni ishlab chiqaradi. Barcha turdagi epiteliotsitlar va enteroendokrin hujayralar funktsional jihatdan butun oshqozon-ichak traktining etakchi toʻqimasi boʻlib, xususan, ichak kasalliklarining patogeneza ishtirok etadilar. Ushbu hujayralar funksiyasining buzilishi mikrosirkulyatsiya va regeneratsiyaning buzilishiga olib keladi, bu esa (yoki) yalligʻlanish kasalliklarining rivojlanishiga sabab boʻladi va ularning patomorfogenezidagi muhim boʻgʻin hisoblanadi.

ENDOCRINE CELLS OF THE COLON EPITHELIUM AS A PART OF THE DIFFUSE ENDOCRINE SYSTEM

L. M. Qurbonova¹, F. S. Oripov¹, F. D. Asadova¹, F. A. Indeykin², A. N. Andreeva², R. V. Deev²

Samarkand state medical university, Samarkand, Uzbekistan,

FSBEI HE «North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov» of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia

One of the cytogenetic variants of divergent differentiation of cells of the cambial reserve of the intestinal epithelial tissue are the so-called entero- and colonoendocrinocytes. They produce biologically active substances that maintain homeostasis and regulate the digestive tract. Being functionally the leading tissue of the entire gastrointestinal tract, all types of epitheliocytes, and enteroendocrine cells, in particular, are involved into the pathomorphogenesis of intestinal diseases. Dysfunction of these cells leads to disturbances in microcirculation and regeneration, which both (or) contributes to the development of inflammatory diseases, or is an important link in their pathomorphogenesis.

Поверхностный слой слизистой оболочки толстой кишки образован выстилающими крипты и пространства между ними однослойными цилиндрическими эпителиоцитами энтодермального гистогенеза [9]. Одним из цитогенетических вариантов дивергентной дифференцировки клеток камбиального резерва эпителиальной ткани кишечника являются т.н. энтеро- и колоноэндокриноциты [10] (рис. 1).

Эпителиальные эндокриноциты слизистой оболочки толстой кишки являются частью диффузной эндокринной системы (ДЭС), а точнее –гастроэнтеропанкреатической эндокринной системы (ГЭПЭС) - самого крупного звена ДЭС. Клетки диффузной эндокринной системы относят к APUD-серии, но важно отметить, что это не тождественные понятия. К APUD-клеткам относят не только эндокринные клетки эпителия, объединённые общим источником развития, способные метаболизировать предшественник амина и декарбоксилиро-

вать его (Amine Precursor Uptake and Decarboxylation), но и клетки соединительной ткани (тучные клетки), нервной ткани (аминергические и пептидергические нейроны) и секреторные кардиомиоциты [7]. А. Pearse (1973), являющийся автором концепции APUD-системы, считал их общим источником развития нейроэктодерму, благодаря чему они получили название нейроэндокринные клетки. Такое заключение было сделано на основании сходства метаболических процессов синтеза биогенных аминов в этих клетках, а также содержания нейронспецифической эналазы и хромогранина А (так называемых «маркеров нейроэктодермальной дифференцировки»).

По мнению А. Pearse (1973), клетки нервного гребня (ганглиозной пластинки) мигрируют в разные ткани и дифференцируются в нейроэндокринные [3]. Однако, эта гипотеза не получила полного подтверждения, так как она учитывает данные о развитии ацино-островковых клеток поджелудочной железы, сочетающих в своей морфофункциональной организации признаки экзокринных и эндокринных клеток. В соответствии с гипотезой об ацидо-инсулярной модификации ацинарных клеток в эндокринные, установлен энтодемальный гистогенез этих клеток; таким образом, паренхима эндокринной и экзокринной частей поджелудочной железы обладает единым эмбриональным зачатком – кишечной энтодермой.

Наличие во всех клетках APUD-серии «маркеров нейроэктодермальной дифференцировки» не является доказательством общности их происхождения из единого зачатка, так как нейронспецифическая эналаза содержится в APUD-клетках разных тканей, имеющих различные источники развития. Кроме этого, к таким веществам относится и кислый гликопротеин хромогранин А (CgA), который был обнаружен в секреторных гранулах не только эндокринных клеток, но и бульбоуретральных желёз [1], кардиомиоцитов [5] и в других крупных оптически плотных гранулах большинства нейроэндокринных клеток. При специфической стимуляции клеток хромогранины секретируются вместе с биогенными аминами, играют значительную роль в процессах образования, созревания, внутриклеточной транспортировки и экзоцитоза секреторных гранул в нейроэндокринных клетках и нейронах. Помимо этого, в результате ферментативного расщепления хромогранинов образуется ряд более мелких пептидов, обладающих различной биологической активностью. При высвобождении хромогранин А оказывает вазостабилизирующее действие на сосуды циркуляторного русла.

Таким образом, клетки APUD-серии являются совокупностью производных разных зачатков, как и клетки ДЭС они развиваются из стволовых клеток энтодермального, эктодермального и мезодермального генеза, представляя собой разные цитогенетические типы; но подчеркнем, что согласно сегодняшним представлениям, все клетки эпителия кишечного типа, в том числе и формирующие гастроэнтеропанкреатическую эндокринную систему, являются результатом дифференцировки единой стволовой клетки энтодермального происхождения, которая в литературе получила разные наименования – стволовой энтероцит, стволовая клетка кишечного эпителия, стволовой колоноцит и др.

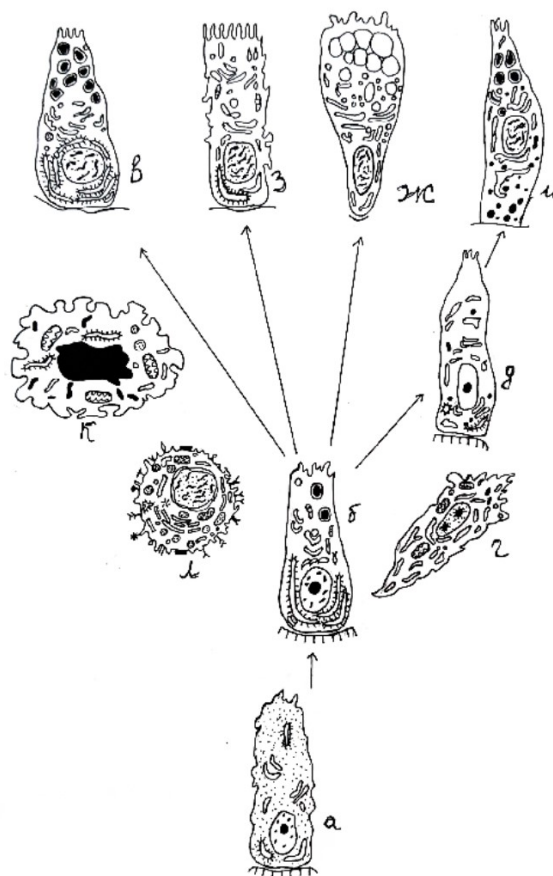


Рис. 1. Схема дивергентной дифференцировки стволовой клетки кишечного эпителия. а) стволовая клетка; б-д) малодифференцированные клетки-предшественники: б) панетовских; в) слизистых; г) всасывающие; д) энтероэндокринные; ж-и) зрелые клетки: ж) бокаловидная; з) каемчатая всасывающая; и) эндокринная; к) макрофаг; л) фибробласт; м) лимфоцит.

Предложена периодизация дифференцировки кишечных эпителиоцитов, согласно ей выделяют 5 стадий этого процесса. I ст. – митоз стволовой клетки кишечного эпителия, в результате чего образуется малодифференцированная клетка (II ст.), сохраняющая способность к митозу, в то же время в ее цитоплазме появляются структуры, характерные для эпителиоцитов определённого типа. III ст. – переходная клетка, находящаяся в процессе дифференцировки и приобретающая признаки клеточной специализации. Ст. IV – дифференцированный кишечный эпителиоцит определённого типа, активно выполняющий специфические функции. Клеточная гибель и десквамация – V стадия [2].

Стволовые клетки характеризуются высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением, крупным ядрышком, диффузным распределением хроматина в ядре, многочисленными рибосомами в цитоплазме. По-видимому, эти клетки делятся ассиметрично, в результате деления образуется аналогичная стволовая клетка и дочерняя, которая и подвергается дальнейшей дифференцировке.

Малодифференцированные клетки характеризуются наличием в цитоплазме гранул-предшественниц крупного размера. Иногда наблюдается митоз этих эндокриноцитов, но в большинстве случаев малодифференцированные клетки – результат дифференцировки именно стволовых клеток.

Среди дифференцированных эндокриноцитов встречаются двуядерные клетки. В отличие от других клеток, только 50% апудоцитов подвергаются обновлению. Они характеризуются более длительным циклом развития (до 23 дней), в то время как остальные клетки эпителия проходят клеточный цикл за 5 дней. В связи с медленной миграцией клеток и плотной связью с базальной мембраной происходит формирование цитоплазматических отростков, характерных для ЕС-клеток.

Механизм дифференцировки кишечных эндокриноцитов является предметом дискуссий. Одним из участников дифференцировки является сигнальный путь Notch. Белки Notch составляют семейство из четырех трансмембранных рецепторов у млекопитающих, которые взаимодействуют с лигандами клеточной поверхности соседних клеток. Связывание лиганда активирует серию протеолитических расщеплений и посттрансляционных модификаций, высвобождая внутриклеточный домен Notch- NICD. NICD перемещается в ядро и связывается с ДНК-связывающим белком с образованием комплекса, который активирует промоторы энхансеров расщепления (HES). Последний подавляет экспрессию нескольких факторов транскрипции, важных для терминальной дифференцировки. Одной из функций передачи сигналов Notch является обеспечение латерального ингибирования между соседними клетками в совокупности исходно равнозначных клеток; таким образом первая клетка, которая начинает дифференцировку, не позволяет соседним дифференцироваться по тому же пути. Считается, что этот механизм ингибирования позволяет воспроизвести специализированные виды клеток, включая эндокринные.

Генная инактивация у мышей позволила идентифицировать три связанных фактора bHLH, которые значимы для эндокринной дифференцировки кишечных эпителиоцитов— Math1, neurogenin3 (NGN3) и BETA2/NeuroD (BETA2). Это семейство регуляторов транскрипции функционирует каскадно, где один фактор активирует последующий фактор [6].

Стремительный прогресс в изучении ГЭПЭС нашел свое выражение в количестве идентифицированных и включенных в неё видов клеток. Самая ранняя классификация включала 7 видов эндокриноцитов (Wiesbaden, 1969), вторая – 10 (Bologna, 1973), третья – 15 (Lausanne, 1977), четвертая – 19 (Santa-Monica, 1980). По современным представлениям, ГЭПЭС в зависимости от производимого вещества представлена следующим разнообразием клеток: А (глюкагон), В (инсулин), D (соматостатин), D1 (вазоактивный интестинальный полипептид –ВИП), ЕС1 (серотонин), ЕС2 (мелатонин), Ес1 (гистамин), G (гастрин), I (холецистокинин-панкреозимин), К (желудочный ингибиторный фактор — ЖИП), L (энтероглюкагон), М (мотилин), N (нейротензин), Р (бомбезиноподобный пептид — гастрин-рилизинг пептид), РР (панкреатический полипептид), S (секретин). Причем, из этого многообразия в эпителии толстой кишки идентифицированы:

- 1). ЕС1-клетки, продуцирующие серотонин;
- 2). ЕС2-клетки, продуцирующие мелатонин;
- 3). D-клетки, продуцирующие соматостатин;

4). D1-клетки, продуцирующие вазоинтестинальный пептид;

5). L-клетки, продуцирующие энтероглокагон [2].

Выделяют открытые и закрытые эндокринные клетки. Клетки открытого типа апикальной частью граничат с просветом полого органа, что позволяет им осуществлять секрецию, а их нижний полюс фиксирован к базальной мембране. Также на поверхности клеток расположен рецепторный аппарат, который позволяет реализовывать свою эндокринную функцию под влиянием внешних регуляторных сигналов. Часть таких сигналов, обладающих высоким значением, продуцируется клетками эпителиального микроокружения, включая клетки фибробластического дифферона, локализованные в соединительной ткани слизистой оболочки, расположенной под базальной мембраной, а также интра- и субэпителиальными лимфоцитами, и гистиоцитами-макрофагами. Изменение соотношения этих клеток или их функциональной активности при целом ряде заболеваний, включая воспалительные, закономерно вовлекают в патоморфогенез и эндокринные клетки тонкой и толстой кишок [8].

Под влиянием регуляторных факторов клетки открытого типа, таким образом, функционируют как трансэпителиальные каналы передачи сигналов от апикального компартмента и приводящие к базолатеральному экзоцитозу биологических медиаторов. Они действуют либо классическим эндокринным образом, либо посредством паракринного воздействия на соседние клетки, особенно на афферентные волокна блуждающего нерва.

Клетки закрытого типа выделяют секреторные гранулы в ответ на изменение химического состава межклеточного вещества, осмотического давления, температуры внутренней среды и механическое растяжение тканей. Элементы ГЭПЭС характеризуются различным строением на протяжении крипт: в основании зафиксировано наибольшее количество клеток, они имеют округлую, треугольную или трапециевидную форму, в то время как в средних отделах крипт описывается одиночное расположение, веретеновидная или каплевидная форма.

Каждый вид эндокринных клеток обладает ультраструктурными особенностями. ЕС-клетки содержат полиморфные электронно плотные гранулы в перинуклеарной зоне и базальной части цитоплазмы, окружённые непрерывной гладкой мембраной. Диаметр гранул составляет 241 ± 51 нм. Эти клетки преимущественно открытого типа, наибольшее количество гранул в них находятся у нижнего полюса клетки. Вдоль базальной мембраны ЕС-клетки образуют длинные цитоплазматические отростки, заполненные секретом гранул, что значительно увеличивает площадь секреции. Особенностью конституции этих клеток, в сравнении с другими типами, является возможность внутриклеточного разрушения секреторных пузырьков. Иногда в ЕС-клетках обнаруживают слизистые гранулы, гранулы, подобные таковым в клетках Панета, гранулы, содержащие пептид YY или субстанцию P. В некоторых работах такие эндокриноциты выделяют в отдельную субпопуляцию ЕС-клеток. Феномен нахождения в одном и том же типе клеток гранул, содержащих разные гормоны, указывает на общность их происхождения и подтверждает унитарную теорию их развития.

В глубине крипт выявляются малодифференцированные эндокриноциты, иногда их называют полустволовыми, камбиальными, промежуточными, однако считается, что они уже встали на свой путь дифференцировки. Они характеризуются светлой цитоплазмой, в которой находятся многочисленные полисомы, немногочисленные каналцы гранулярной эндоплазматической сети, комплекс Гольджи, митохондрии и единичные секреторные гранулы.

L-клетки – вторые по численности эндокриноциты эпителия толстой кишки. Наибольшее их количество обнаружено в сигмовидной и прямой кишках. Они содержат самые крупные (до 400 нм), но немногочисленные секреторные гранулы с содержимым высокой электронной плотности, иногда неправильной формы. Мембрана у них тонкая, между ней и содержимым отмечаются узкие промежутки. Клетки преимущественно открытого типа. В гранулах встречается хромогранин А.

Для D-клеток характерны: округлые крупные секреторные гранулы с содержимым низкой электронной плотности с нечёткой окружающей их мембраной; гранулы размером (283 ± 70 нм). Клетки имеют небольшое количество органелл, иногда включают миелоноподобные тельца, цитоплазма с зонами разрежения. Гранулы формируются в комплексе Голь-

джи и собираются в базальной части клетки. Наибольшее количество таких эндокриноцитов зафиксировано в двенадцатиперстной кишке и прямой кишке. В эпителии слизистой оболочки прямой кишки также были идентифицированы «смешанные» клетки, которые содержат одновременно несколько типов эндокринных гранул – гранулы L- и D-клеток. В отличие от остальных эндокриноцитов, в D-клетках обнаруживается секретонейрин – белок семейства хромогранinov, который также локализуется в нервных окончаниях.

D1-апудоциты представляют из себя гетерогенную популяцию клеток, включающую в себя PP-, GIP-, VIP-клетки, выделяющие панкреатический полипептид, гастрин ингибирующий полипептид, полипептид, подобный вазоинтестинальному. В цитоплазме содержатся округлые гранулы с варьирующей электронной плотностью и размерами (от 150 до 216 нм), клетки могут формировать цитоплазматические отростки; относятся к открытому типу.

Общими чертами ультраструктуры для апудоцитов толстой кишки в норме являются: среднее соотношение гетеро и эухроматина ядра, умеренное количество органоидов общего назначения, зрелые секреторные гранулы без признаков выделения секрета, а также развитые межклеточные контакты, устроенные по типу замка, пальцевидных отростков или десмосом. Указанные характеристики свидетельствуют о высоком уровне дифференцировки клеток ГЭПЭС.

Хромогранин A⁺ клетки гастроэнтеропанкреатической эндокринной системы локализованы в эпителии слизистой оболочки и могут быть обнаружены в мультифокальных биоптатах (рис.2).

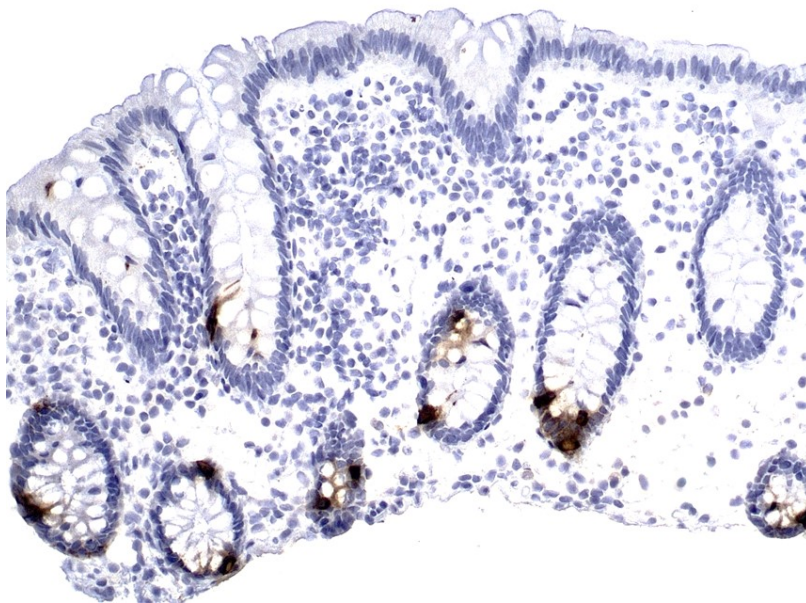


Рис. 2. Биоптат слизистой оболочки восходящей ободочной кишки человека. Эндокринные клетки коричневого цвета. Иммуногистохимическая реакция к хромогранину А. Докраска гематоксилином Майера. Ув. ×200.

Показано, что у человека эндокриноциты неравномерно распределены по отделам толстой кишки: наибольшее их количество находится в сигмовидной и прямой кишке (111 ± 15 кл./мм²), меньше всего – в червеобразном отростке (13 ± 3 кл./мм²), что позволяет свидетельствует о краниокаудальном градиенте развития. Эта закономерность, в целом, сохраняется у позвоночных животных за исключением некоторых представителей. Например, у кролика число эндокриноцитов в прямой кишке является наибольшим, но оно сопоставимо с числом клеток в червеобразном отростке, количественные различия минимальны. У крысы топография этих клеток иная – зафиксировано уменьшение числа эндокринных клеток в дистальном направлении.

У свиньи практически не наблюдается градиента распределения клеток, обнаружено лишь незначительное увеличение количества клеток в дистальном направлении. Сравнение топографии эндокринных клеток в эпителии толстой кишки человека на протяжении онтогенеза с таковой у позвоночных показало, что в процессе эмбрионального развития существует рекапитуляция закономерности распределения эндокриноцитов в составе эпителия позвоночных [2]. Сравнение числа и строения таких клеток в толстой кишке и в тонкой кишке показывает (рис. 3).

Как правило, клетки дифференцируются по мере миграции из крипты к верхушке ворсинки. Достигая верхушки, эндокриноциты подвергаются гибели и попадают в просвет кишки [1].

Гибель эндокриноцитов является неотъемлемым этапом гисто(цито)генеза и важна для поддержания структурного гомеостаза эпителия. Описан ряд путей осуществления это-

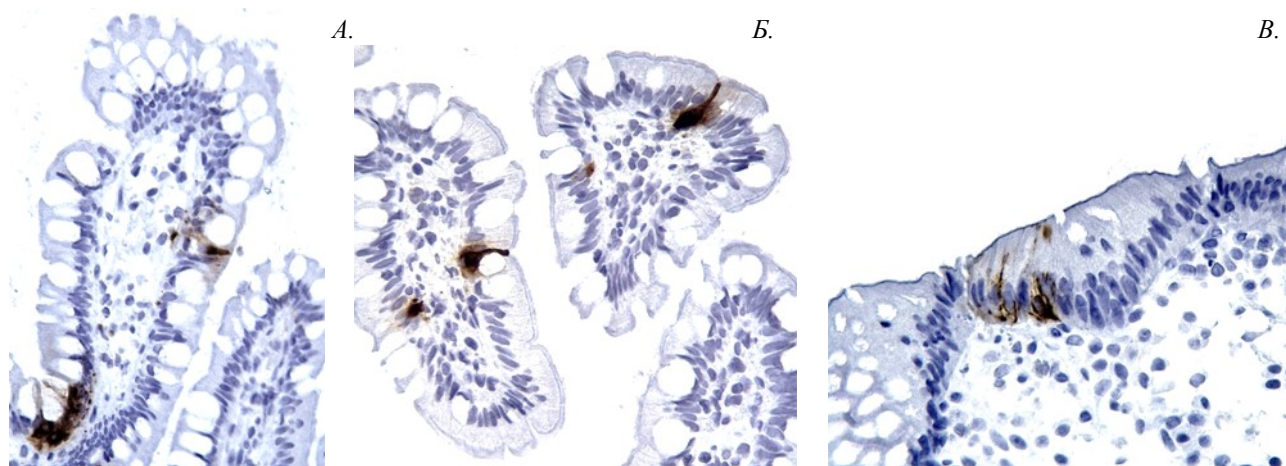


Рис. 3. Эндокринные клетки среди эпителиоцитов ворсинки слизистой оболочки подвздошной кишки (А, Б) и в поверхностной эпителии восходящей ободочной кишки (В). Иммуногистохимическая реакция к хромогранину А. Докраска гематоксилином Майера. Ув.: ×200.

го процесса: апоптоз – запрограммированная клеточная гибель, сопровождающаяся сморщиванием и уменьшением клетки; некрозоподобная гибель клетки (аутофагическая); фрагментация ядер без кариопикноза. Однако, по мере описания новых способов клеточной гибели, некоторые из невоописанных вариантов также могут быть обнаружены как часть гистофизиологии этой ткани.

Несмотря на удовлетворительный уровень изученности цитофизиологии эндокринных клеток кишечника в норме, их преобразования, в т.ч. с позиции клеточно-дифференциальной организации тканей при ряде реактивных состояний и заболеваний остается неисследованными. В частности, клеточная динамика энтеро- и колоноэндокриноцитов при синдроме раздраженного кишечника и его воспалительных заболеваниях (болезни Крона и язвенном колите) исследованы недостаточно и должны привлечь внимание ученых-гистологов.

Использованная литература:

1. Boronikhina T.V., Demura S.A., Yatskovsky A.N. Endocrinocytes of human bulbourethral glands. Morphology. 2005. №127. 84-89.
2. Боронихина Т.В., Демура С.А., Яцковский А. Н. Эндокриноциты бульбоуретральных желёз человека. Морфология. 2005. №127. 84-89.
3. Kostyukevich S. V. Endocrine apparatus of the epithelium of the mucous membrane of the colon of individual representatives of vertebrates and humans in the normal and in certain types of pathology [dissertation]. St. Petersburg. MechnikovSPSMA. 2004. 58-65, 130-142.
4. 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. СПбГМА им. И. И. Мечникова. 2004. 58-65, 130-142.
5. Pearse A. G. E. Cell migration and alimentary system: endocrine contributions of the neural crest to the gut its derivatives. Digestion. 1973. №8. 372-385.
6. Rezzani R., Franco C., Franceschetti L. et al. A Focus on Enterochromaffin Cells among the Enteroendocrine Cells: Localization, Morphology, and Role. Int J Mol Sci. 2022. №23. 3758.
7. Schneider F., Castelain V., Herbrecht JE., Hellé S., Metz-Boutigue MH. Adrenal gland-released vasostatin-I is a myocardial depressant factor. Br J Clin Pharmacol. 2020. №86. 825-828.
8. Schonhoff S. E., Giel-Moloney M., Leiter A. B. Minireview: Development and Differentiation of Gut Endocrine Cells, Endocrinology. 2004. №145. 2639-44.
9. Yaglov V.V., Yaglova N.V. Novel concepts in biology of diffuse endocrine system: results and future investigations. Annals of the Russian academy of science. 2012. №4. 75-80.
10. Яглов В.В., Яглова Н.В. Новые концепции биологии диффузной эндокринной системы: итоги и перспективы ее изучения. Вестник РАМН. 2012. № 4. 75-80;
11. Zufarov K.A., Yuldashev A.Yu. Тонкая кишка. В кн.: Руководство по гистологии. Т. 2. – СПб.: СпецЛит, 2001. – С. 115-140.
12. Костюкевич С.В., Иванова В.Ф. Толстая кишка. В кн.: Руководство по гистологии. Т. 2. – СПб.: СпецЛит, 2001. – С. 140-144.
13. Шубникова Е.А. Эпителий кишки. В кн.: Руководство по гистологии. Т. 1. – СПб.: СпецЛит, 2001. – С. 161-171.