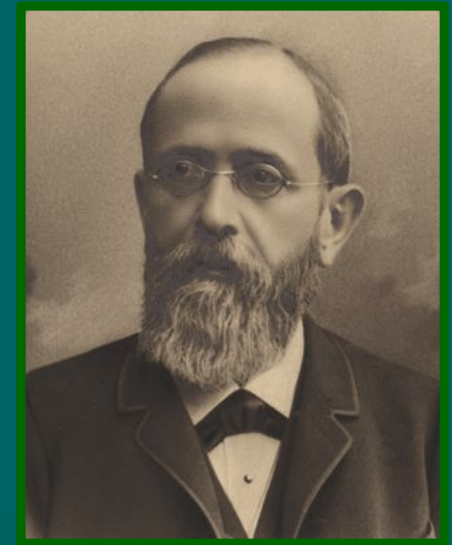


ДИФФУЗНАЯ  
НЕЙРОЭНДОКРИННАЯ  
СИСТЕМА

ЭНТЕРОЭНДОКРИННЫЕ  
КЛЕТКИ

- ◆ **В 1870 году** немецкий физиолог **Рудольф Гейденгайн** впервые описал в слизистой оболочке желудка особые, диффузно расположенные клетки, которые окрашивались солями хрома, и дал им название «**хромаффинные клетки**»
- ◆ Впоследствии многие исследователи, обнаруживая «хромаффинные клетки» называли их - энтерохромаффинными клетками Кульчитского, клетками Нуссбаума, Николаса, светлыми, желтыми, базальнозернистыми



**В 1914 году П. Массон** (французский патологоанатом) показал, что хромаффинные клетки окрашиваются также и нитратом серебра, и предположил их эндокринную природу

- ◆ **В 1938 году Ф.Фейртер**, использовал гистологические методы Массона, исследовал различные органы, и обнаружил аргетаффинные и аргирофильные клетки, диффузно расположенные в панкреатических протоках, слизистой оболочке пищеварительного тракта, слизистой оболочке дыхательных и мочеполовых путей. Он ввел понятия «диффузная нейроэндокринная система» и «нейроэндокринные клетки»

1. Энтерохромафинные (аргентафинные) – окрашиваются бихроматом калия и азотнокислым серебром (ЕС- клетки)
2. Аргирофильные – восстанавливают нитрат серебра в присутствии восстановителя (общая популяция)

A.E. Pears (1966-1969)

Александр Эверсон Пирс

APUD – серия

APUD – Amine Precursor Uptake and Decarboxylation

Клетки способны поглощать  
предшественники биогенных  
моноаминов

(5-гидрокситриптофан,  
L-дигидрооксифенилаланин)

# Происхождение апудоцитов

Первоначально Пирс предполагал, что единым эмбриональным предшественником клеток АПУД-системы является *нейроэктодерма*. По другим источникам – так называемый *нейроэндокринно-программированный эпибласт*.

Согласно современным представлениям, клетки APUD-серии развиваются *из всех зародышевых листков* и присутствуют во всех тканях:

- ▶ **производные нейроэктодермы** - нейроэндокринные клетки гипоталамуса, эпифиза, мозгового вещества надпочечников, пептидэргические нейроны центральной и периферической нервной системы;
- ▶ **производные кожной эктодермы** - это клетки APUD-серии аденогипофиза, клетки Меркеля в эпидермисе кожи;
- ▶ **производные кишечной энтодермы** - это многочисленные клетки гастроэнтеропанкреатической системы;
- ▶ **производные мезодермы** - секреторные кардиомиоциты;
- ▶ **производные мезенхимы** - например, тучные клетки соединительной ткани.

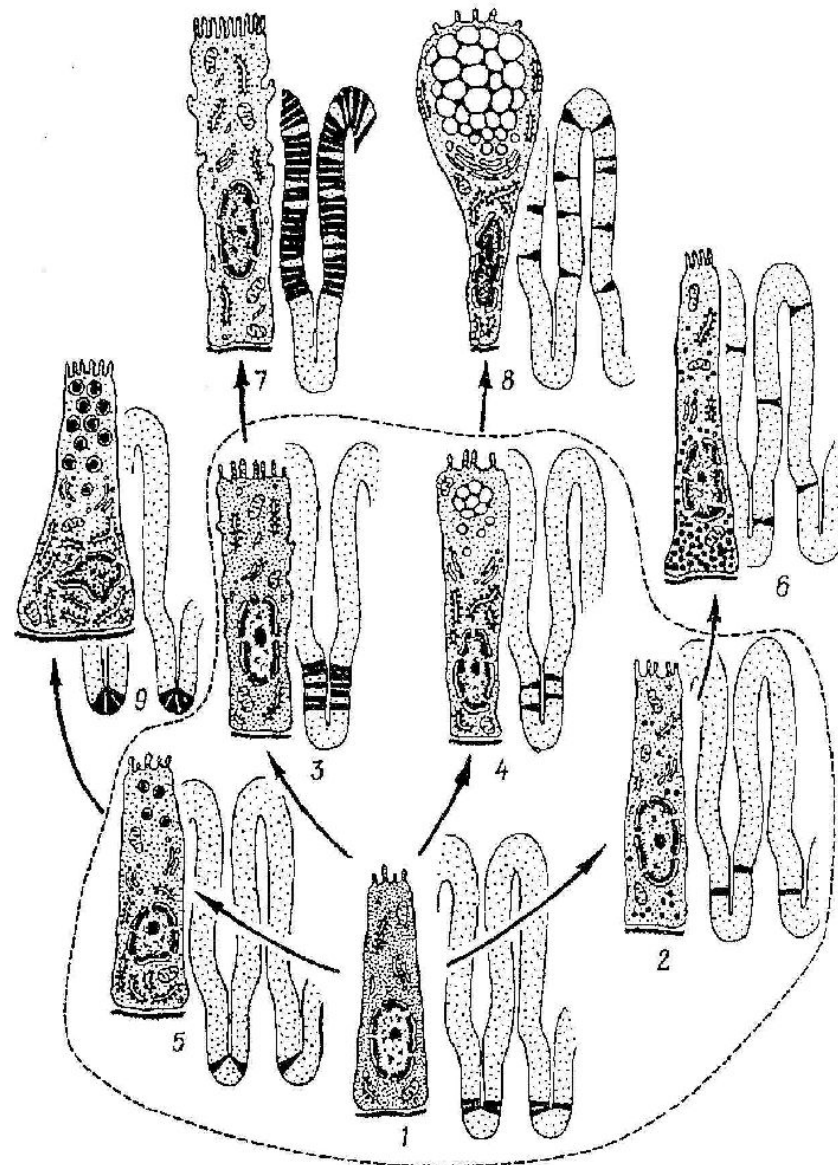
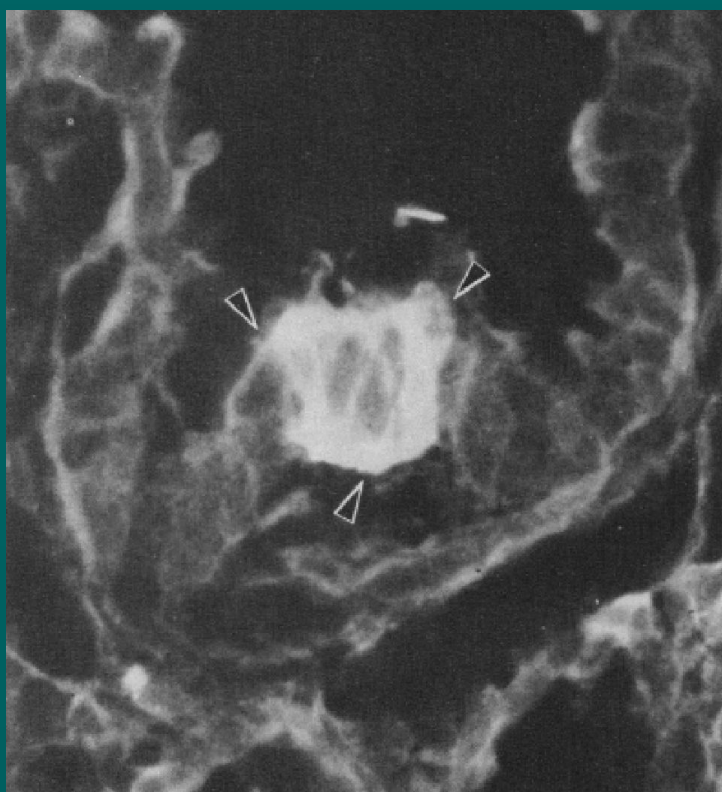


Рис. 5. Организация процессов репродукции и дифференцировки клеток в кишечном эпителии млекопитающих:

1 — стволовая мультипотентная клетка, 2-5 — подстволовые и 6-9 — дифференцированные клетки (2 и 6 — энтерохромаффинные, 3 и 7 — всасывающие, 4 и 8 — бокаловидные, 5 и 9 — панетовские); пунктирными линиями обведены клетки, находящиеся в митотическом цикле; стрелками показано направление клеточных дифференцировок; локализация и количество каждого типа клеток представлены в виде черных клеток на каждой схеме крипты ворсинки (1-9).



- ◆ Метод флуоресценции основан на способности моноаминов конденсироваться с парами формальдегида при воздействии глиоксиловой кислоты с образованием флуорофоров
- ◆ Этим методом выявляются ЕС-клетки ЖКТ



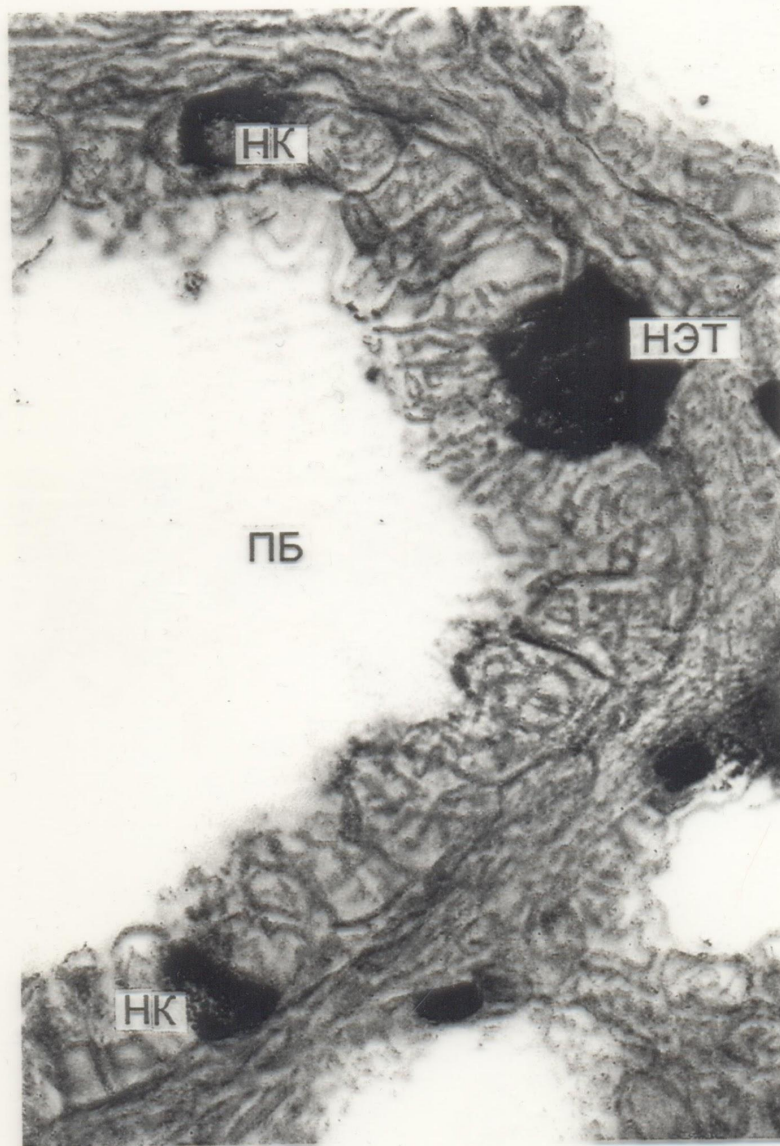
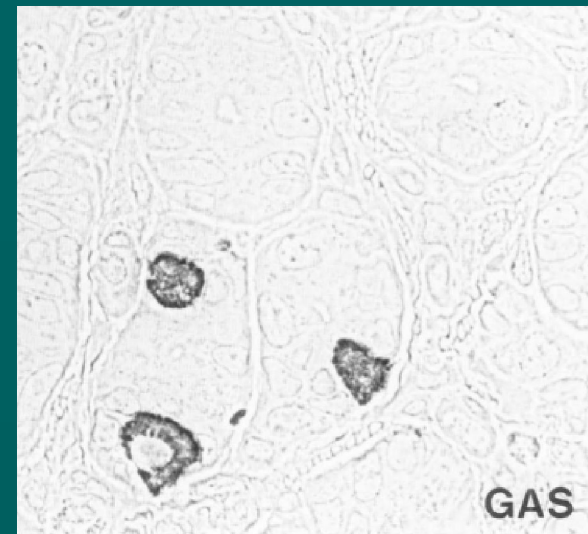
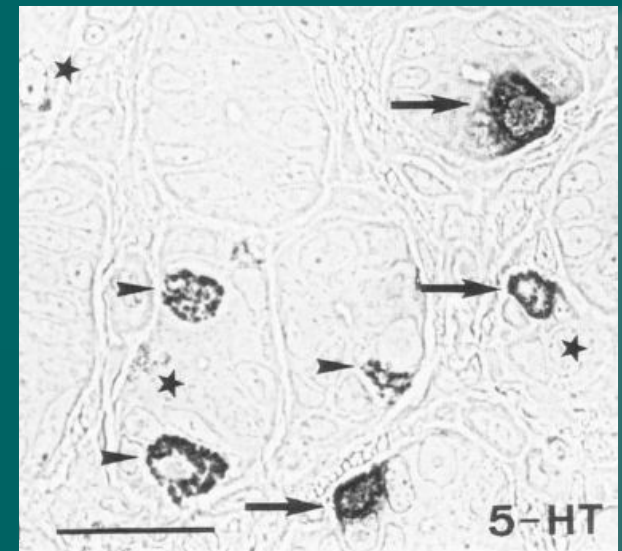


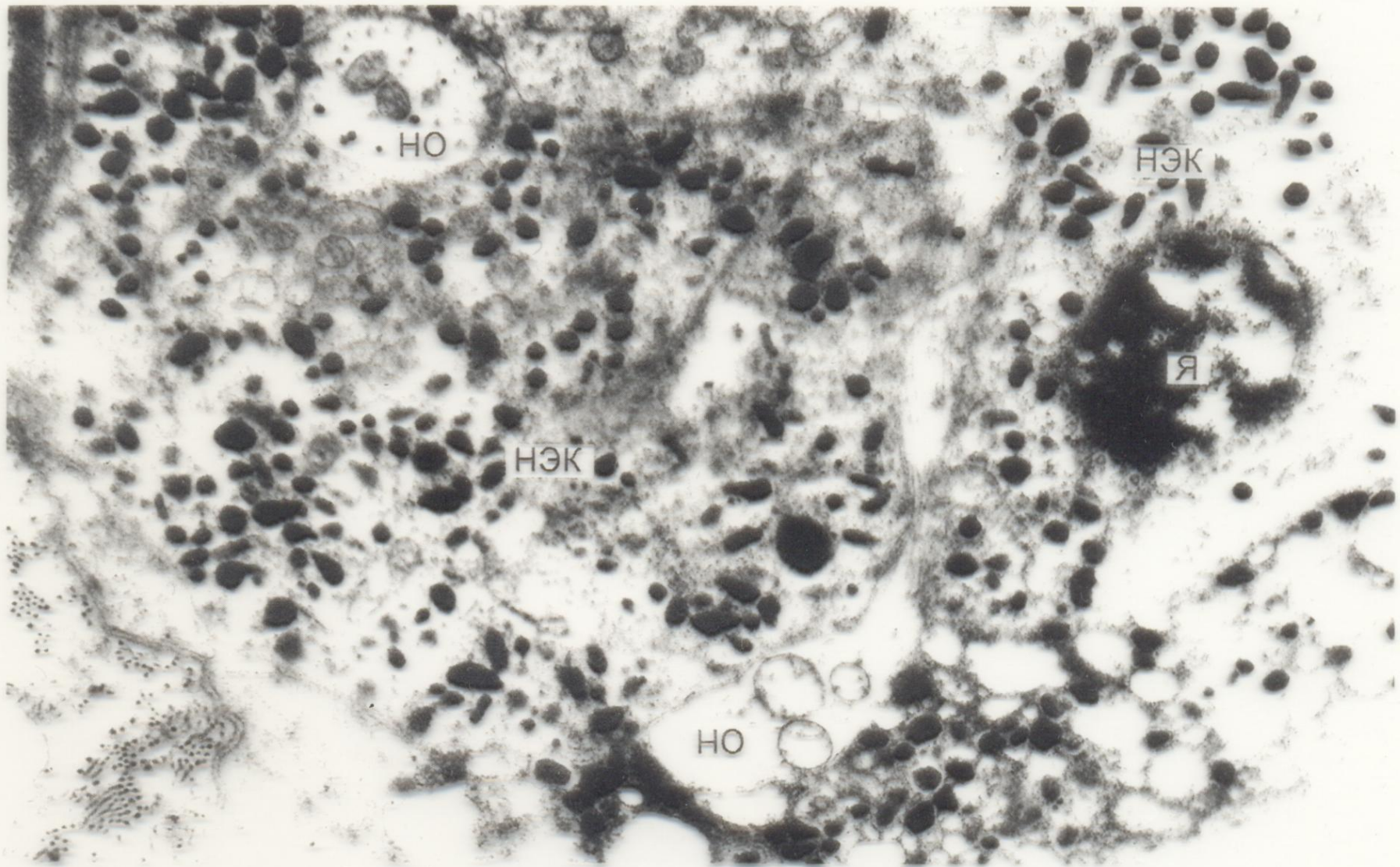
Рис. 11.5. Нейроэндокринные клетки (HЭК) и нейроэпителиальные тельца (HЭТ) в бронхе легких 26-дневного плода кролика. Импрегнация по Гримелиусу. Ув. 1000.  
ПБ — просвет бронха.

- ◆ **Иммуногистохимические методы.**

Отличаются высокой специфичностью. Получено значительное количество моноклональных антител к активным пептидам, биогенным аминам и ферментам, таким как нейроспецифическая энолаза, L-ДОФА декарбоксилаза

- ◆ Популярен метод окрашивания серийных срезов различными антителами. Это позволило обнаружить в одной клетке различные гормоны

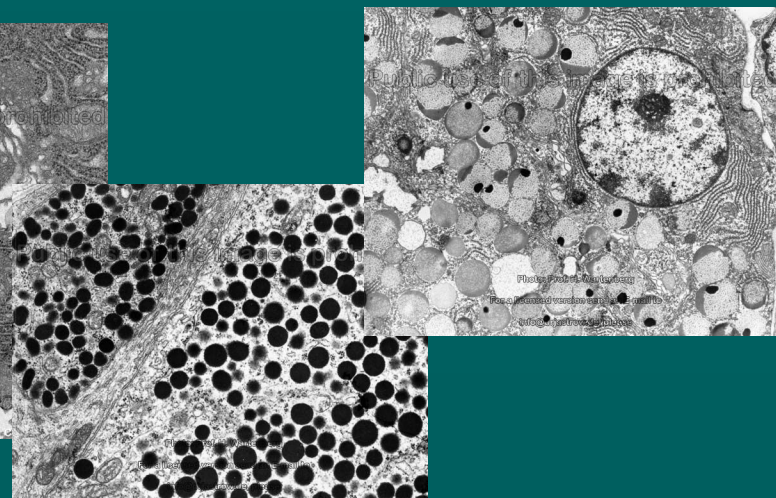
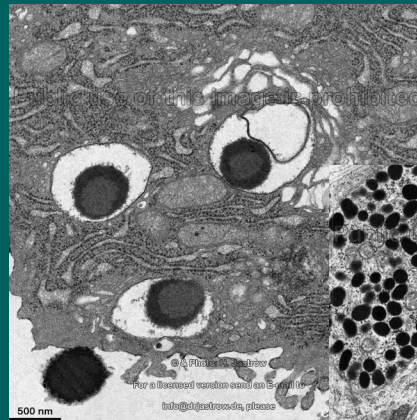
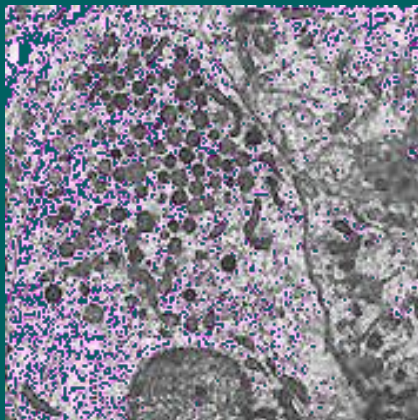


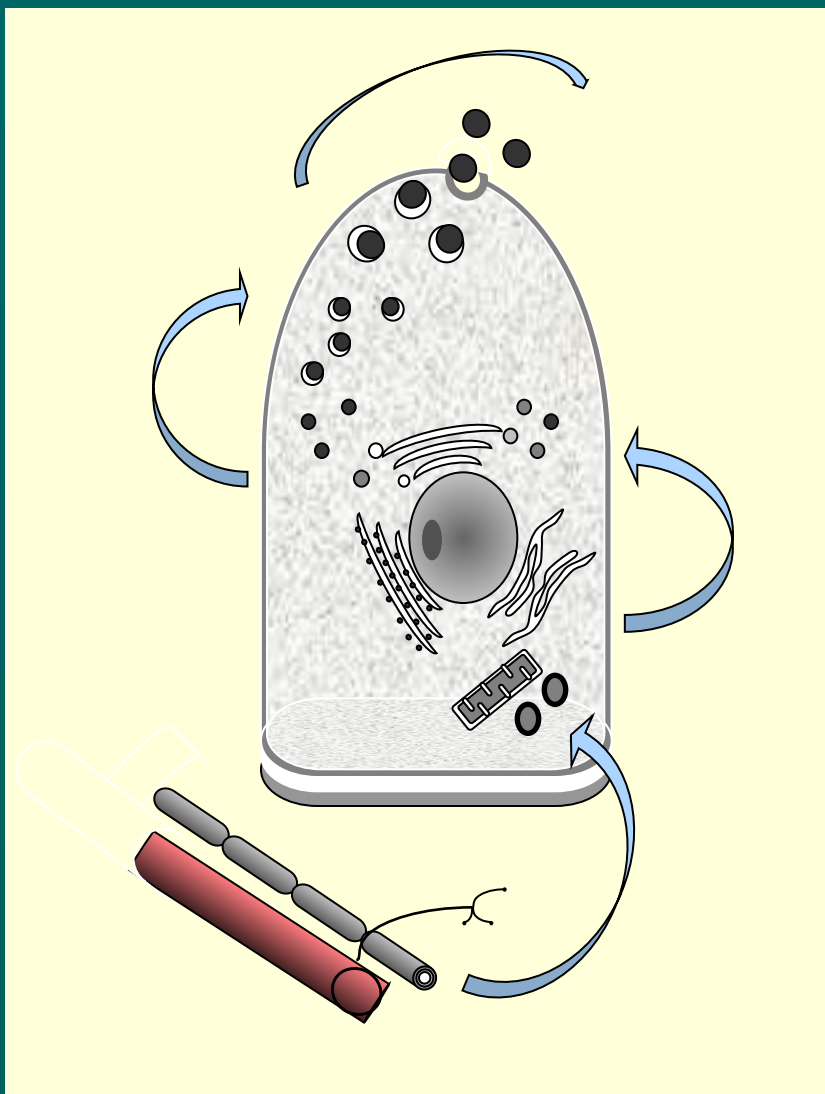




- **Электронная микроскопия**

- Основной отличительный признак апудоцитов – секреторные гранулы в цитоплазме
- Достоверно отличить эндокринные гранулы от эндокринно-подобных позволяет метод уранаффинной реакции. При его использовании избирательно контрастируются гранулы эндокринных клеток, ядерный хроматин, ядрышки и рибосомы, а лизосомы, липофусциновые, лактальбуминовые и зимогенные гранулы не окрашиваются





Принципиальная схема секреторного цикла, как известно, универсальна и состоит из 4-х следующих друг за другом фаз:

- 1** - поступление в клетку исходных продуктов для биосинтеза гормонов. Эти продукты ЭК получает из межклеточного вещества собственной пластинки, куда они доставляются через капилляры, нервные волокна;
- 2** - синтез прогормонов. В цитоплазме из поступивших продуктов при участии эндоплазматического ретикулума и энергетической поддержке митохондрий происходит синтез прогормонов;
- 3** - формирование в комплексе Гольджи секреторных гранул и их накопление в цитоплазме;
- 4** - высвобождение гормона из клетки при поступлении адекватных стимулов (нервных или гуморальных).

- ◆ Нервная, эндокринная и иммунная система – объединены
- ◆ Новая область биологии и медицины – нейроиммуноэндокринология
- ◆ Клетки этой системы - НЭК присутствуют в каждом органе, единая диффузная нейроиммуноэндокринная система

# НЕЙРОИММУНОЭНДОКРИННАЯ СИСТЕМА

Желудочно-кишечный тракт

Поджелудочная железа

Мочеполовая система

Воздухопроводящая система

Шишковидная железа

Щитовидная железа

Надпочечники

Аденогипофиз

Паротидные тельца

Симпатические ганглии

Тимус

Плацента

Органы репродуктивной системы и др.

- ◆ В настоящее время известны более 100 типов нейроэндокринных клеток



- ◆ Идентичность активных веществ, действующих внутри нервной системы как нейротрансмиттеры и нейрогормоны, а также как гормоны внутри эндокринной APUD-системы, позволили объединить обе эти системы (нервную и APUD) в единую регулируемую систему организма - диффузную нейроэндокринную систему (ДНЭС)
- ◆ ДНЭС включает в себя диффузно рассеянные эндокринные клетки, а также аминергические и пептидергические нейроны
- ◆ Клетки ДНЭС имеют несколько сходных признаков: присутствие в цитоплазме одинаковых секреторных гранул, общих регуляторных пептидов и нейронспецифической энтолазы (фермента, участвующего в декарбоксилировании аминов)

ДНЭС  
(нейроэндокринные клетки)

```
graph TD; A[ДНЭС (нейроэндокринные клетки)] --> B[APUD (ДЭС)]; A --> C[Аминергические и Пептидергические нейроны];
```

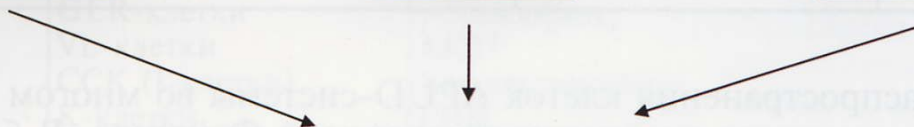
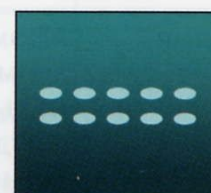
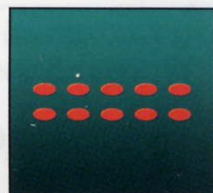
APUD (ДЭС)

Аминергические и  
Пептидергические нейроны

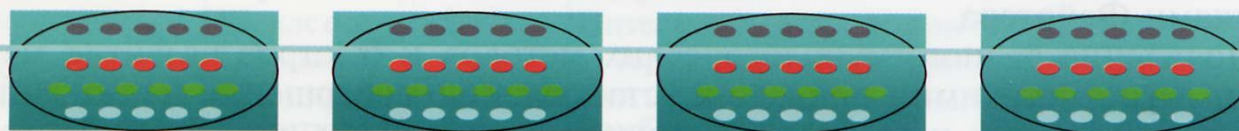
Сходные признаки:

- одинаковые секреторные гранулы
- общие регуляторные пептиды
- нейроспецифическая энолаза
  - L-DOPA-декарбоксилаза

НЕРВНАЯ СИСТЕМА
ИММУННАЯ СИСТЕМА
ЭНДОКРИННАЯ СИСТЕМА



ВИСЦЕРАЛЬНЫЕ ОРГАНЫ



ДИФFUЗНАЯ НЕЙРОИММУНОЭНДОКРИННАЯ СИСТЕМА

- ● ● ● ● Основные клетки органа (эпителиальные клетки и др.)
- ● ● ● ● Иммунные клетки (тучные, дендритные клетки, макрофаги и др.)
- ● ● ● ● Нервные клетки и волокна (аминергические и пептидергические)
- ● ● ● ● APUD-клетки (ЕС-, G-, А-, В-, D-клетки и др.)

Рис. 2.5. Структурно-функциональные основы нейроиммуноэндокринных взаимодействий.

R. Guillemin (1977)

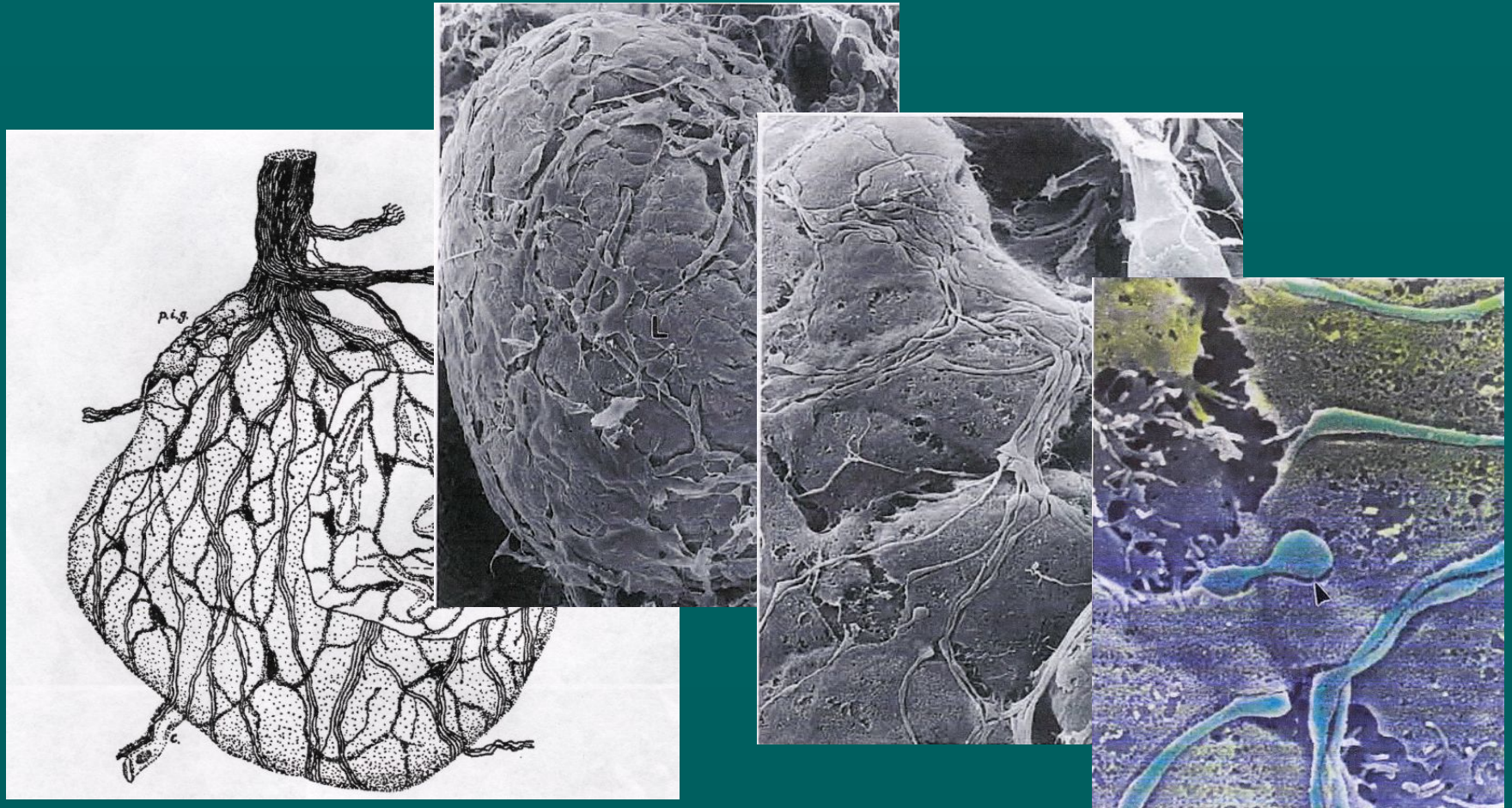
◆ Нобелевская премия

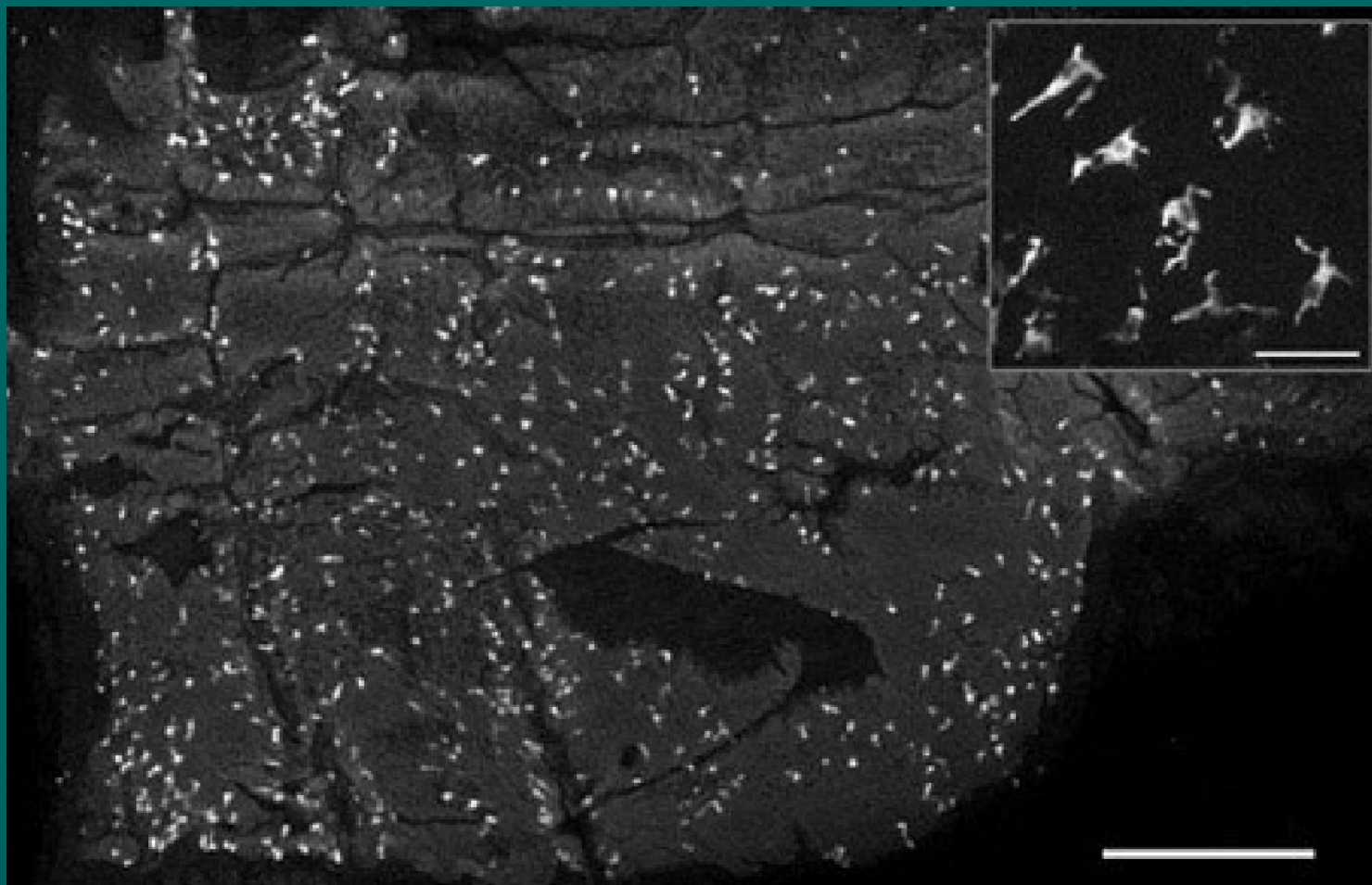
Лекция: «Пептиды в мозге - новая  
эндокринология нейрона»

- Появление радиоиммунологии и развитие иммуногистохимии привели к открытию совершенно неожиданного феномена: биогенные амины и пептидные гормоны, характерные для апудоцитов были обнаружены и в некоторых нейронах. (Polak, Bloom, 1986)
- Эти нейроны, содержащие гормонально-активные полипептиды, отнесли к метасимпатической нервной системе
- Особенностью этой системы является ее значительная автономия по сравнению с симпатической и парасимпатической системами
- Среди пептидергических нейронов известны чувствительные и моторные. Их основная функция – модулировать возбуждающие импульсы



Пептидэргическая нервная система ярко представлена в эндокринном островке поджелудочной железы. Пептидергические нейроны и их отростки образуют плотную сеть, пронизывающую и оплетающую островок

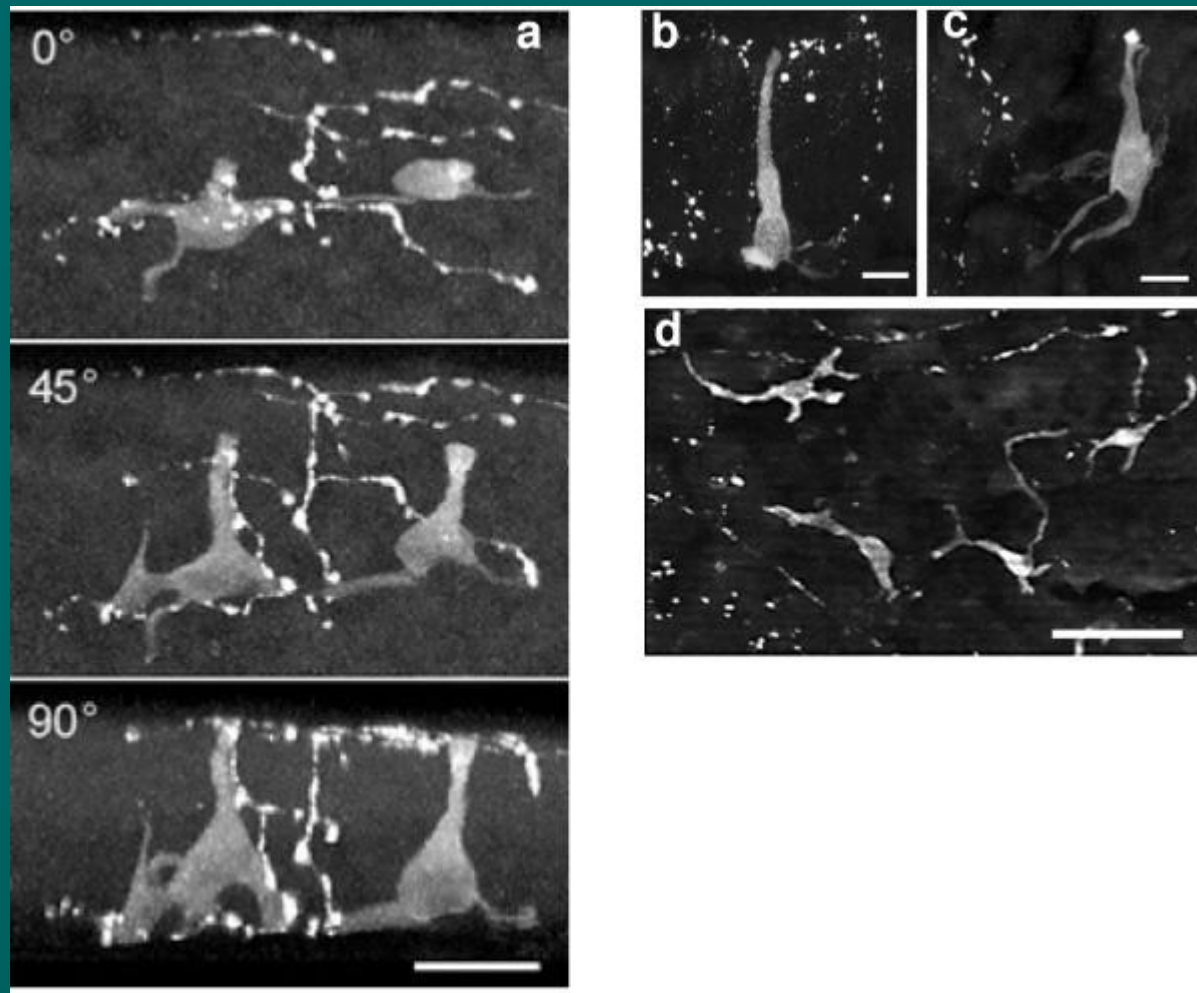




(Weichselbaum M. et al., 2005)

Слизистая оболочка бронха. ИГХ-реакция с АТ к гастрин-релизинг-пептиду. Конфокальная микроскопия.



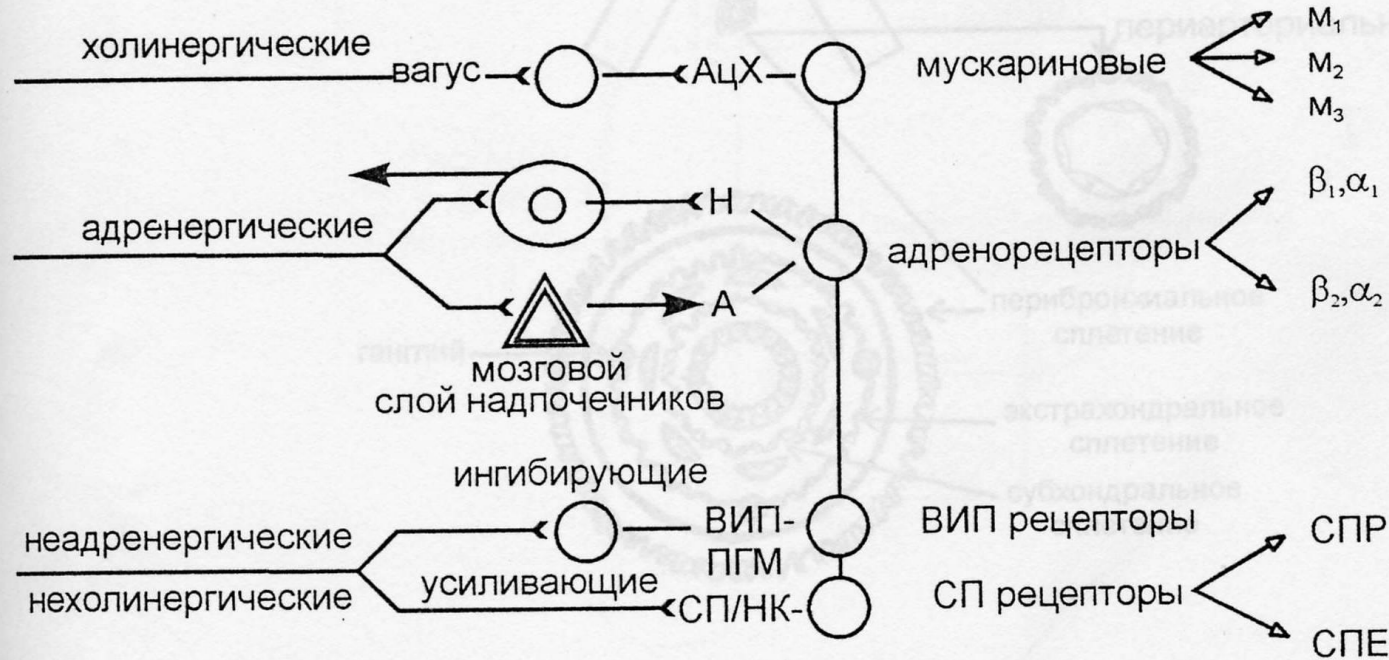


(Weichselbaum M. et al., 2005)

Слизистая оболочка бронха. Видны 2 эндокринные клетки (метка - АТ к гастрин-рилизинг-пептиду) и нервные волокна (метка - протеин-ген-продукт - protein gene product, 9,5-PGP 9,5) ЗД. Конфокальная микроскопия.



# Нейротрансмиттеры и рецепторы легких у человека



Условные обозначения:

АцХ - ацетилхолин; Н - норадреналин; А - адреналин; ВИП - вазоинтестинальный пептид;  
 ПГМ - пептид гистидин метионин; НК - нейрокинин; СП - субстанция Р;  
 СПР - Субстанция Р - рецепторы; СПЕ - субстанция Р элעדозин - рецепторы

Рис. 1. Схема нервного контроля легких по P.J. Barnes (1990 г.)

- ◆ АПУД-система желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы, выделена в отдельную гастроэнтеропанкреатическую эндокринную систему (ГЭПС) на долю которой приходится около половины всех апудоцитов

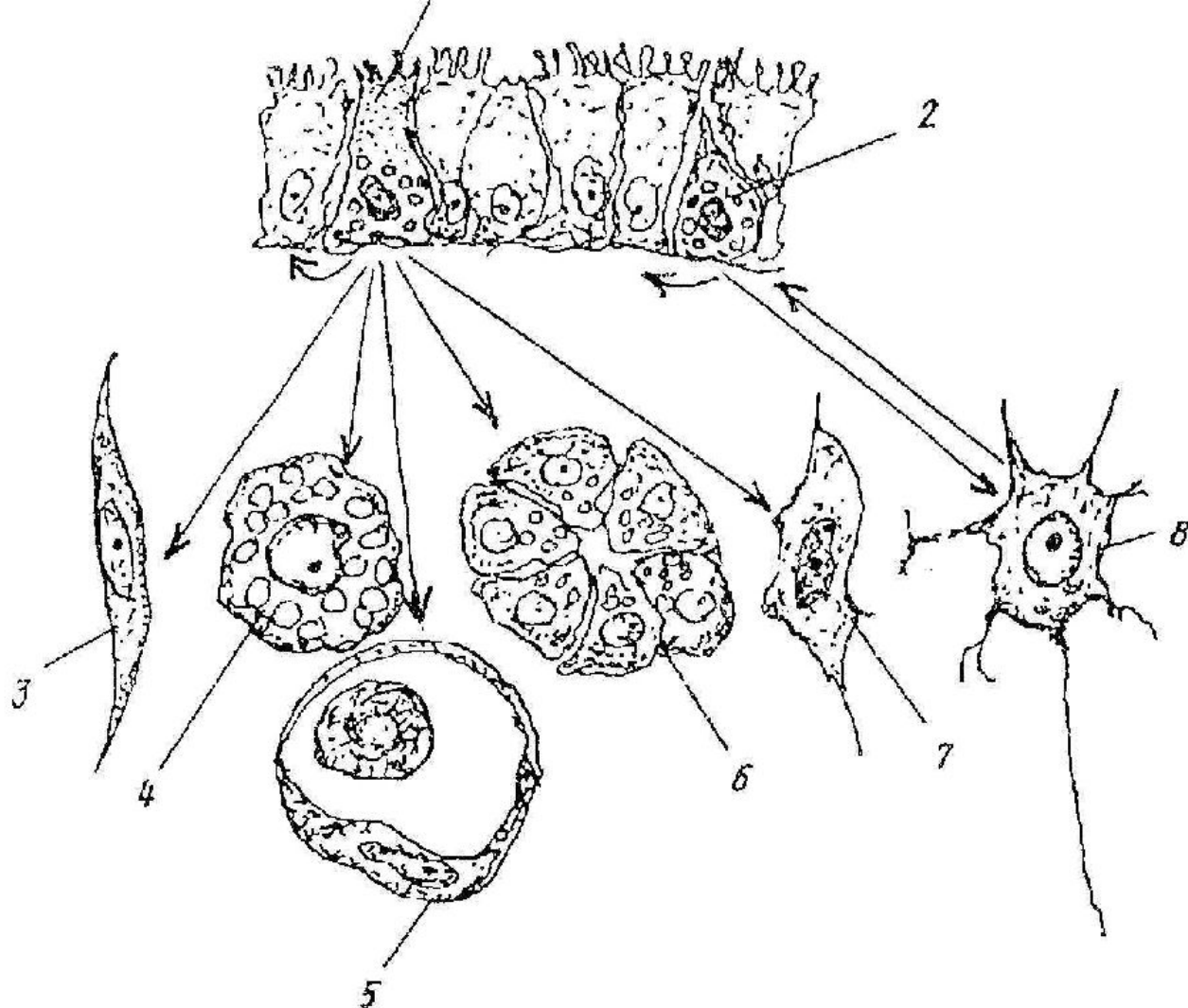


Рис. 41. Структурная организация и функциональные связи диффузной эндокринной системы (по В. В. Яглову, 1989).  
 1 — эндокринная клетка открытого типа, 2 — эндокринная клетка закрытого типа, 3 — гладкая мышечная клетка, 4 — тучная клетка, 5 — капилляр, 6 — концевой отдел железы, 7 — фибробласт, 8 — нервная клетка.

# Типы энтероцитов

Открытого

Апикальная  
часть  
клетки достигает  
поверхности

Секреция  
в просвет

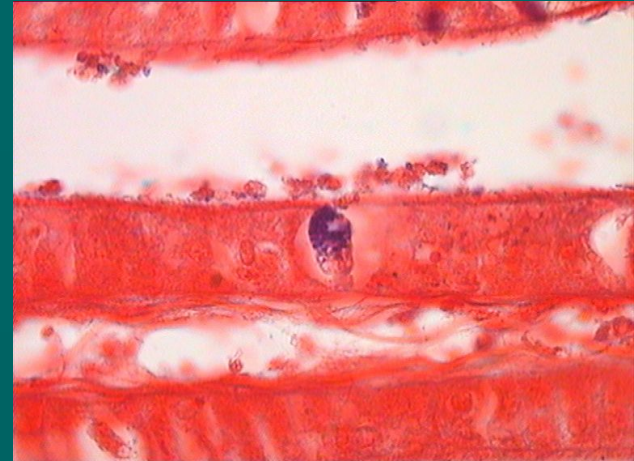
Закрытого

Не сообщаются  
с просветом

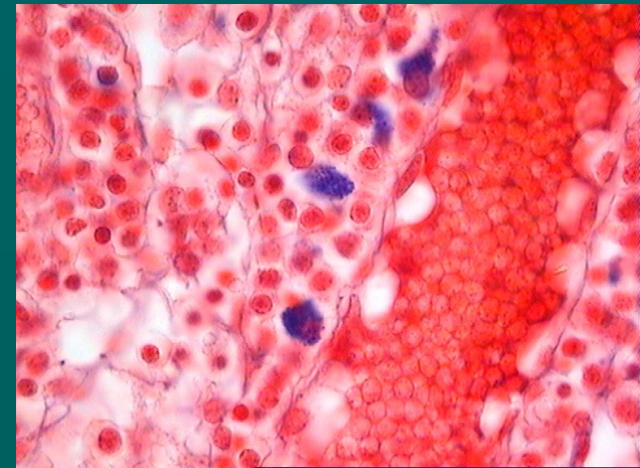
Давление,  
растяжение  
стенки,  
колебания  
температуры,  
секрет в кровь

$p\text{ CO}_2$  и  $\text{O}_2$

- ◆ Клетки ГЭПС могут быть *эндокринными клетками открытого типа* (их апикальные концы достигают просвета желудочно-кишечного тракта), и реагируют на пищевые раздражители и изменения рН изменением секреции.



- ◆ Клетки ГЭПС, являющиеся *эндокринными клетками закрытого типа*, не имеют выхода в просвет желудочно-кишечного тракта и реагируют на физические (растяжение органа, давление, температура) и химические факторы.





- ◆ Энтероциты тесно связаны с пептидергической (метасимпатической) и нервной системой

- ◆ В настоящее время в желудочно-кишечном тракте обнаружено более 30 видов эндокринных клеток. Но многие из них способны одновременно вырабатывать различные пептиды и амины

## Основные типы нейроэндокринных клеток желудочно-кишечного тракта

Тип апудоцитов	Основная локализация апудоцитов	Основные продуцируемые вещества
D	Желудок, <b>тонкая кишка</b> , поджелудочная железа	Соматостатин, (ВИП)
EC	Желудок, <b>тонкая и толстая кишка</b>	Субстанция P, серотонин
ECL	Желудок	Серотонин, гистамин, дофамин (точно не установлен)
G	Желудок	Гастрин, энкефалины, эндорфины
I	<b>Тонкая кишка</b>	Холецистокинины
K	<b>Тонкая кишка</b>	Гастроингибирующий полипептид (ГИП)
Mo	<b>Тонкая кишка</b>	Мотилин, серотонин
N	<b>Тонкая кишка</b>	Нейротензин
P	Желудок, <b>тонкая кишка</b>	Гастрин-рилизинг-пептид
S	<b>Тонкая кишка</b>	Секретин
A	Поджелудочная железа	Глюкагон, энкефалины, эндорфины
B	Поджелудочная железа	Инсулин
PP <sub>(F)</sub>	Поджелудочная железа	Панкреатический полипептид (ПП)



# Функции ЭЭК (Kvetnoj, et al., 2001)

- ◆ Участие в механизмах нейроэндокринной регуляции
- ◆ Регуляция пролиферативных и апоптических процессов, дифференцировки клеток эпителия

- ◆ ЕС –клетки самая большая популяция (синтезирует 95% серотонина)

(ЕС1)- серотонин

(ЕС)- мелатонин, мотилин

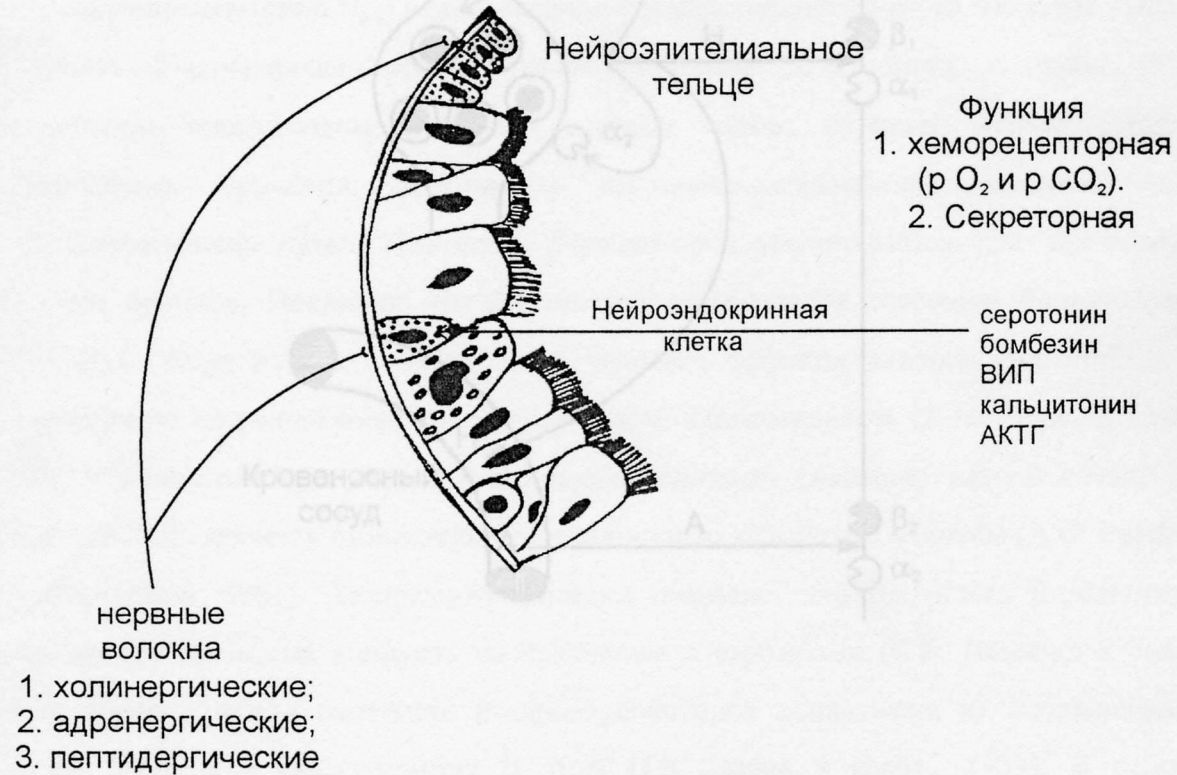
Вещество Р (Watahabe et al., 1998)

В ж.к.т. Синтезируется в 400 раз больше мелатонина, чем в эпифизе (Lerner et al., 1958)

- ◆ D1 клетки – вазоинтестинальный пептид
- ◆ Во всех отделах ЖКТ, ЦНС (гипоталамус, фронтальная кора, симпатических ганглиях), т.е. типичный нейропептид
- ◆ Кишка в ЭЭК и волокнах нервных сплетений
- ◆ ВИП- вазодилататор
  - липолитическая активность
  - гликогенолиз
  - повышение экскреции магния, кальция, фосфатов, Na, K и др.
- ◆ Синдром Вернера-Моррисона «Випома» поджелудочной железы – водная диарея, гипокалиемия, гиперкальциемия, тетания

# Нейроэпителиальные тельца

## Нейроэндокринные клетки



Условные обозначения: Н - норадреналин, А - адреналин;  $\alpha$  и  $\beta$  - рецепторы

Условные обозначения:

ВИП - вазоинтестинальный пептид; АКТГ - адренокортикотропный гормон.

Рис. 4. Схема локализации нейроэндокринных клеток в эпителиальной выстилке.

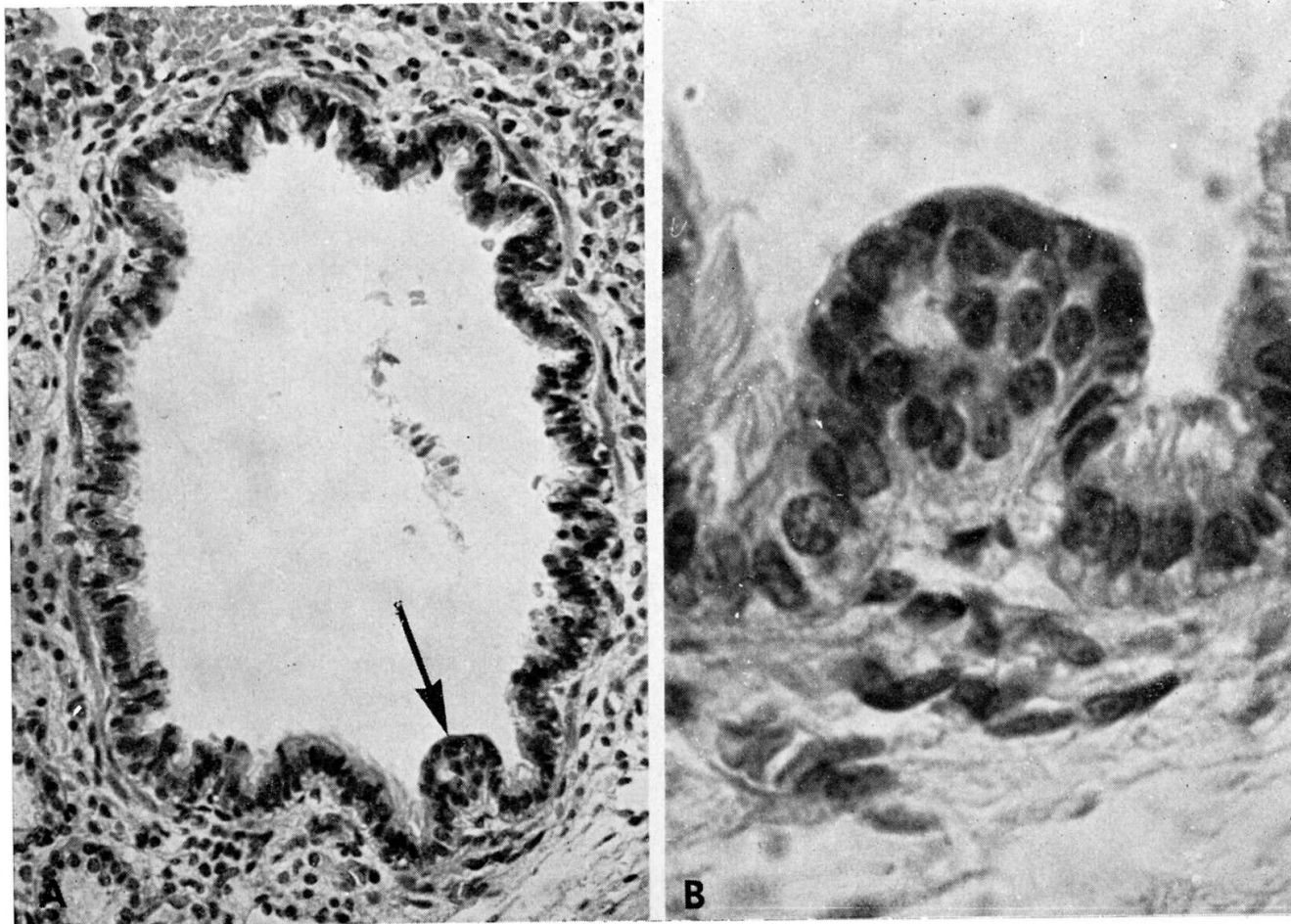


FIG. 2.9. A. Normal human infant bronchus showing a neuroepithelial body (arrowed) incorporated in the epithelium. B. An enlargement of the neuroepithelial body seen in A. On its luminal surface it is lined by non-ciliated epithelial cells whereas the rest of the bronchus is lined by ciliated cells. A  $\times 300$  approx. B  $\times 1100$  approx.

(Reproduced by courtesy of Prof. Dr. J. W. Lauweryns, Louvain and the Editor and publishers of *Anatomical Record*.)



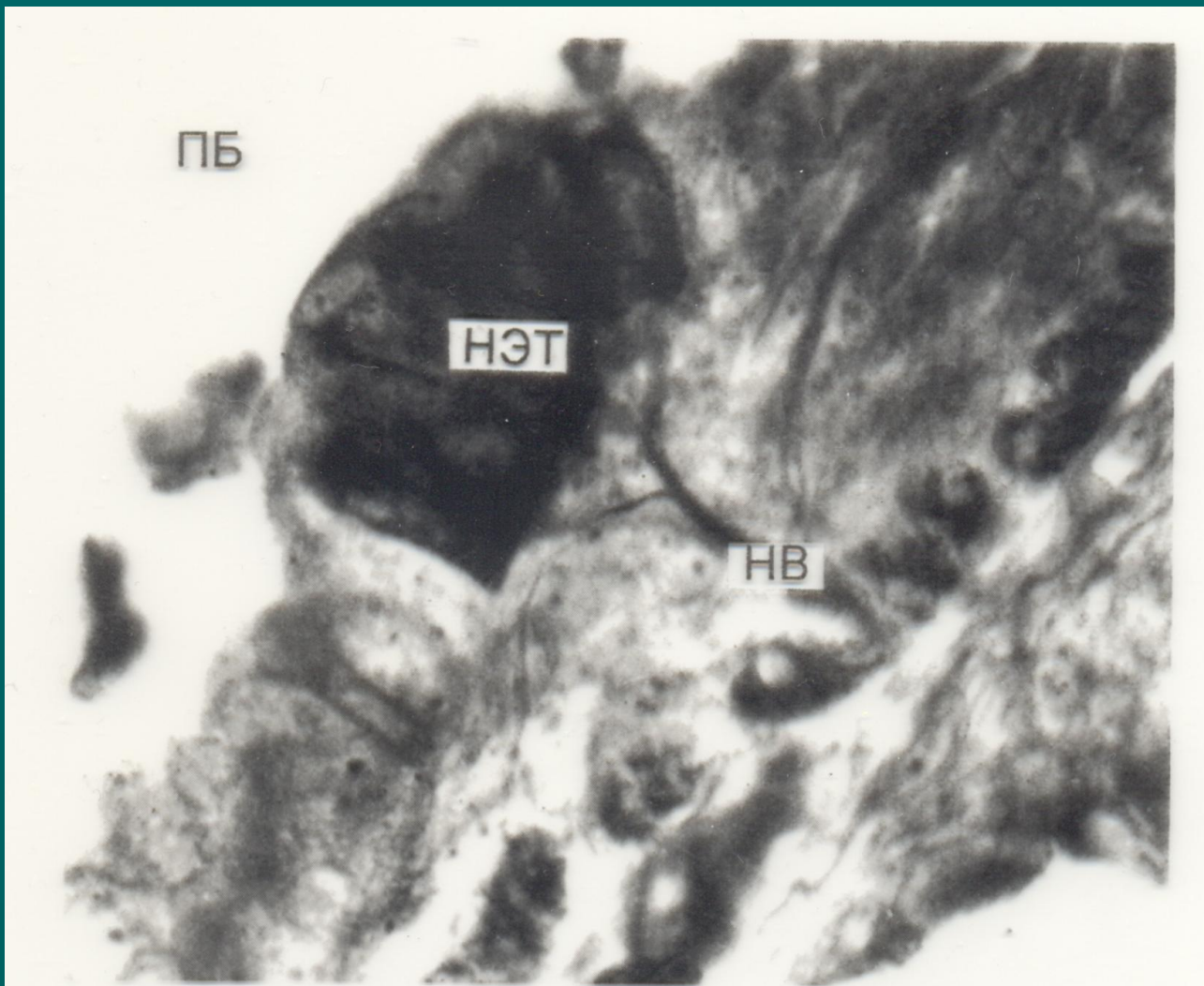


Рис. 11.8. Нервные волокна (НВ) проникают в НЭТ эпителия бронха легких взрослой крысы. Импрегнация по Гримелиусу. Ув. 1000.  
ПБ — просвет бронха.

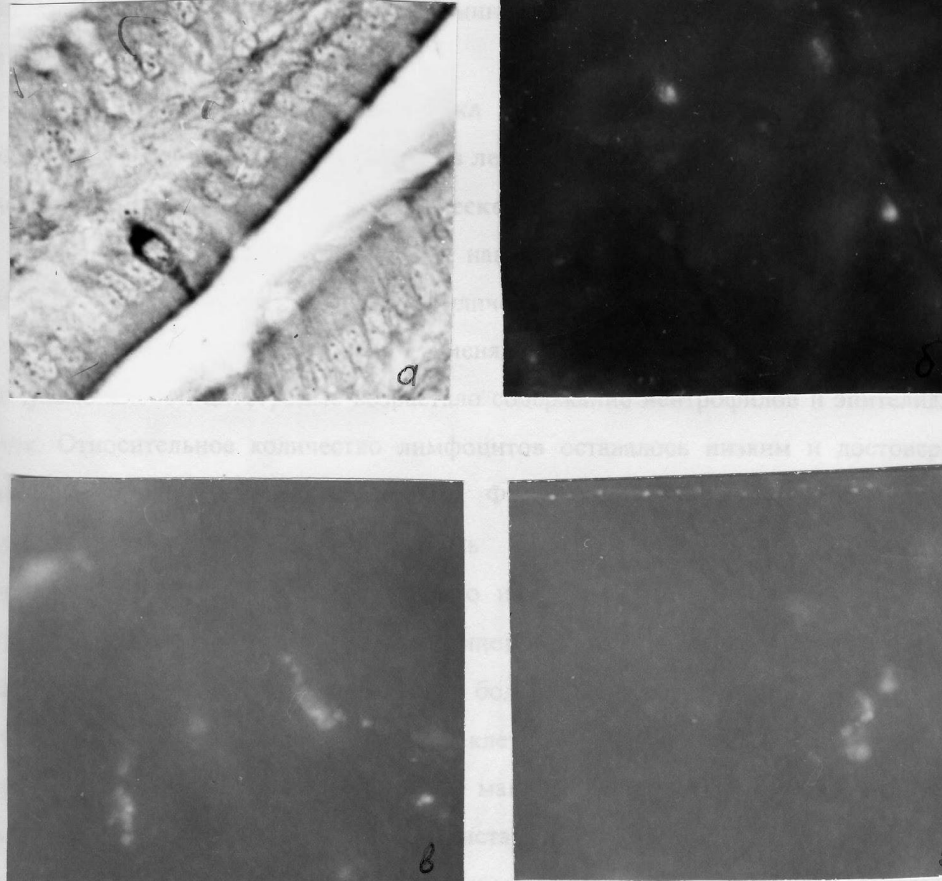


Рис.25. Двенадцатиперстная кишка крысы Вистар.

*а, б*) Контрольная группа: *а*) нейроэндокринная клетка в эпителии ворсинки.

Окраска по Гримелиусу x 900; *б*) яркая флюоресценция (+++) нейроэндокринных клеток в эпителиальном пласте. *в, з*) Опытная группа: *в*) однократная гипоксическая нагрузка газовой смесью, содержащей 10% кислорода: умеренная (++) флюоресценция нейроэндокринных клеток эпителиального пласта; *з*) однократная гипоксическая нагрузка газовой смесью, содержащей 5% кислорода: слабая (+) флюоресценция нейроэндокринных клеток эпителиального пласта. *б, в, з* - криостатные срезы, обработанные по методу Фалька x 1000.





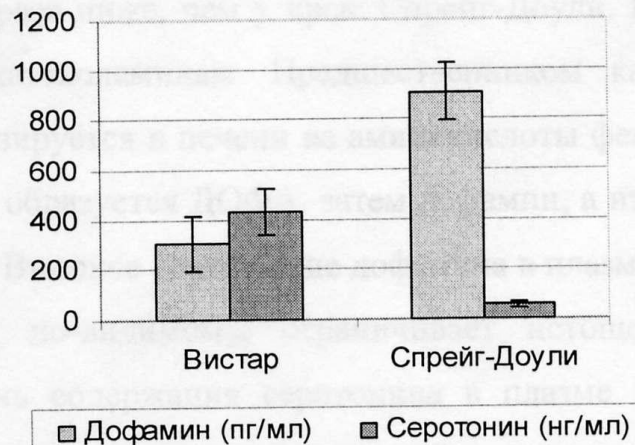
Рис.20. Слизистая оболочка двенадцатиперстной кишки крысы Вистар контрольной группы.

Гранулы серебра в нейроэндокринных клетках ворсинок.

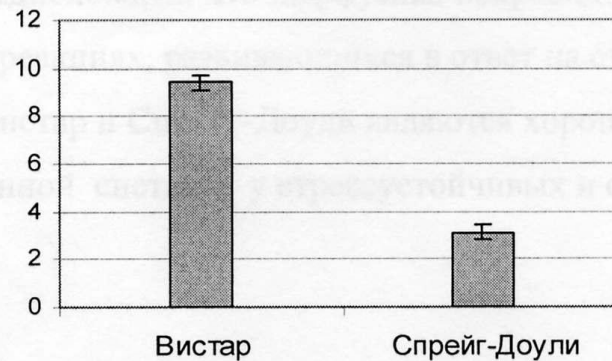
Окраска по Гримелиусу x 600.

# Взаимосвязь числа ЕС-ЭЭК с чувствительностью к стрессу и гипоксии

Содержание дофамина и серотонина в плазме крови крыс Вистар и Спрейг-Доули



Количество нейроэндокринных клеток на гистологических срезах двенадцатиперстной кишки крыс породы Вистар и Спрейг-Доули.



## Содержание общего тестостерона, серотонина в крови крыс контрольной группы и в разные сроки после введения омнадрена

Группы наблюдений	Уровень тестостерона (нг/мл)	Серотонин (нг/мл)
Контрольная	1) $2,01 \pm 0,55$	4) $315,82 \pm 40,42$
Омнадрен 7-е сут	2) $14,56 \pm 1,65$	5) $207,41 \pm 87,04$
Омнадрен 21-е сут	3) $9,6 \pm 2,3$	6) $41,82 \pm 14,12$
Достоверность различий	$P(1-2) < 0,01$ $P(1-3) < 0,05$	$P(4-6) < 0,05$ $P(5-6) < 0,05$

## Изменение количества энтероэндокринных клеток в эпителии тонкой и толстой кишки при введении омнадрена

Отделы кишечника	Группы наблюдений	Кол-во ЭЭК Серозной слизистой оболочки
Двенадцатиперстная кишка	Контрольная	1) 73,8±5,5
	Омнадрен 7-е сут	2) 88,4±6,7
	Омнадрен 2 1 -е сут	3) 88,4±3,8
<b>Тощая кишка</b>	<b>Контрольная</b>	<b>4) 71,4±6,5</b>
	<b>Омнадрен 7-е сут</b>	<b>5) 58,6±4,6</b>
	<b>Омнадрен 2 1-е сут</b>	<b>6) 52,8±5,6</b>
Подвздошная кишка	Контрольная	7) 22,2±1,9
	Омнадрен 7-е сут	8) 25,8±3,1
	Омнадрен 2 1 -е сут	9) 15,4±1,8
Ободочная кишка	Контрольная	10) 98,8±24,4
	Омнадрен 7-е сут	11) 93,4±13,1
	Омнадрен 2 1 -е сут	12) 94,6±21,7
Достоверность различий		P(1-2)<0,01 P(1-3)<0,01 P(4-6)<0,01 P(7-9)< 0,03 P(8-9)< 0,03

## Изменения популяции НЭК в разные возрастные периоды и при разных физиологических состояниях

1. Наибольшее количество клеток у плода
2. С возрастом количество ЭК уменьшается
3. В эпителии бронхов у взрослых европеоидов практически отсутствуют, а у азиатов – достаточное большее число

# Изменения популяции ЭК в разных физиологических условиях

1. Кролики – острая гипоксия, усиление секреции, хроническая гипоксия - увеличение числа ЭК
2. В условиях хронической гипоксии – высокогорье, Мексика – увеличено число ЭК и тучных клеток у взрослого населения
3. При питании преимущественно растительной пищей число ЭК увеличивается



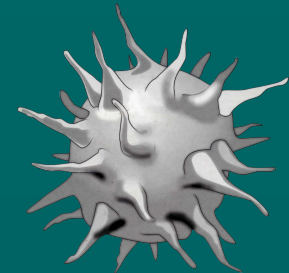
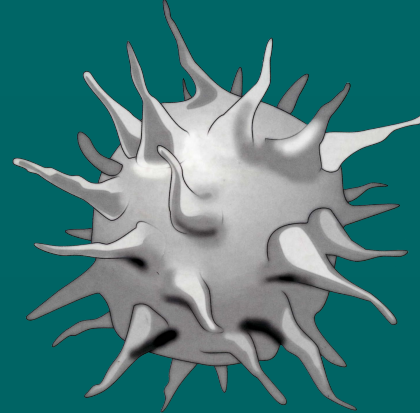
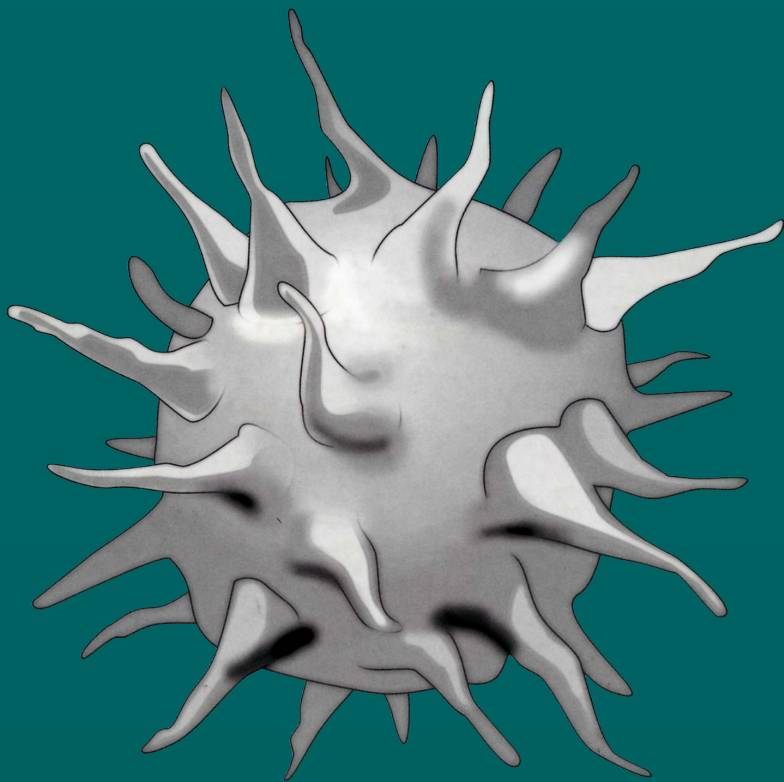
# Изменения популяции НЭК в патологии

1. При хронических воспалительных процессах в эпителиальной выстилке бронхов увеличивается число НЭК
2. Увеличение числа ЕС-клеток (серотониноцитов) при НЯК и болезни Крона
3. Увеличение числа энтериноцитов, синтезирующих мелатонин, при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки (Korblihtt et al., 1993; Осадчук М.А., 1996)

- ◆ Физиологические и патологические процессы в органах, содержащих нейроэндокринные клетки, всегда связаны с изменением их количества и секреторной активности
- ◆ Количественные и качественные изменения эндокринных клеток в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта тесно сопряжены с изменениями нейропсихологического статуса, вегетативными дисфункциями, гормональными нарушениями, вторичным иммунодефицитом

# Проблемы

1. Не охарактеризована структура и молекулярно-биологические механизмы взаимосвязей между ЭЭК и нервной системой
2. Не ясны механизмы секреции
3. Нет систематизированного представления об изменениях популяции ЭЭК при изменении физиологического состояния и в патологии. Недостаточно изучены механизмы взаимодействия на локальном уровне нервной, эндокринной и иммунной системы



Благодарю

за консультативную помощь профессора  
Яглова В.В., информационную поддержку н.  
с. Андрееву Е.В., техническую помощь н.с.  
Юдину Е.Б.