

ДЕС: концепція та патологія
Кабарчук Вероніка Сергіївна, Пикалюк Василь Степанович
Волинський національний університет імені Лесі Українки,
veronika.k2177@gmail.com, pikaluk@ukr.net

Резюме. У 1968 році британський вчений Е. Г. Пірс припустив, що в організмі людини існує спеціалізована високоорганізована система клітин, основною функцією якої є виробництво пептидних гормонів і біогенних амінів (це було вже вдруге після Фейтера, за якого цій системі не надали значення). Незважаючи на те, що більшість дослідників дотримуються точки зору про те, що поняття ДЕС та APUD-система ідентичні, питання про межі APUD-системи і про включення клітин в ДЕС все ж таки залишається відкритим. Клітини мозкової речовини надниркових залоз, гангліїв та парагангліїв симпатичної нервової системи, епіфіз відносяться до APUD-системи, але не включені до ДЕС. Також вважається невиправданим включення до APUD-системи нейросекреторних клітин гіпоталамуса. Можна вважати, що межі розповсюдження клітин APUD-системи ширші, ніж ДЕС. Не варто забувати, що секретуючу функцію виконують також неендокринні клітини: тучні клітини, НК-клітини, еозинофільні лейкоцити, ендотеліальні клітини, адипоцити, тромбоцити, епітеліальні клітини тимуса, хондроцити, остеоцити, плацентарні трофобласти та амніонні клітини, клітини Лейдіга яєчників, клітини ендометрію, фоторецептори сітківки та клітини Меркеля в шкірі, макрофаги. Дослідники наразі сформулювали концепцію, яка передбачає існування в організмі ДНІЕС, яка об'єднує нервову, ендокринну, імунну та APUD системи через загальний хімічний механізм їх функціонування. Клітини цієї системи виробляють сигнальні молекули, що забезпечують швидку та адекватну регуляцію гомеостазу в живому організмі на основі «камертонного» механізму, здійснюють міжтканинний адаптаційний контроль за перебігом фізіологічних процесів через ендокринний і паракринний механізми. Захворювання залоз внутрішньої секреції має велике клінічне значення, так як кожна має широкий спектр дії. Наприклад, статистичні дослідження показують, що приблизно 50%, і більше, працездатного населення розвинутих країн страждають на патологію ШКТ. Велике значення для процесу травлення має кількість та якість гормональної та ферментативної складової, яку забезпечують не тільки великі та малі травні залози, але й ендокриноцити асоційовані зі слизовою оболонкою ШКТ. Крім того, ДЕС забезпечує гомеостаз, місцевий автоматизм органу, що важливо під час трансплантацій.

Мета дослідження. Дослідити морфологію та фізіологію клітин ДЕС в нормі і патології.

Методи дослідження. У роботі проведено науковий аналіз даних оригінальних дослідницьких публікацій у [PubMed] [Google Scholar] щодо концепції APUD системи за останні двадцять п'ять років.

Результати і обговорення. В даний час схему «внутрішньої секреції» можна розглядати як інформаційну суперсистему, що виконує аутокринну, паракринну та/або ендокринну регуляцію, яка контролює гомеостатичний баланс. Еволюційні дані показують, що дифузні аутокринні/паракринні/ендокринні пептидергічні секреції були найдавнішими та ієрархічно найпростішими сигналами щодо більш пізніх та ієрархічно складніших вихідних для регулювання гомеостазу організму [1]. Гуморальна регуляція виникла раніше як в філогенезі, так і в онтогенезі. Тканинні гормони забезпечують правильний розвиток в ембріогенезі. Положення певних апудоцитів може бути різним в пре- і постнатальному періоді (прикладом порушення цих процесів є синдром Золінгера-Еліссона).

У багатьох тканинах, які виконують переважно неендокринні функції (наприклад, шлунково-кишковий тракт, нирки, слинні залози, легені, шкіра), містяться клітини, що виділяють біологічно активні речовини, здатні надавати ендокринну, паракринну та аутокринну дію. Їх спільною властивістю є здатність поглинати аміни, які стають біологічно активними після декарбоксілювання. Кожен вид апудоцитів характеризується виробленням тільки «своїх» біологічно активних речовин. Деякі ендокринні функції виконують печінка (секреція соматомедину, інсуліноподібних факторів росту та ін.), нирки (секреція

еритропоетину, реніну, медуліну та ін.), шлунок (секреція гастрину), кишечник (секреція вазоактивного інтестинального пептиду, секретину, мотиліну та ін.), селезінка (секреція спленінів) та ін. Ендокринні клітини знаходяться по всьому тілу людини. Отже, ДЕС - поодинокі або невеликі скупчення гормонпродукуючих клітин, які мають механізм APUD системи і розташовуються в неендокринних органах.

Пірс вважав, що клітини ДЕС є похідними нервового гребеня. Однак, згідно сучасних досліджень, апудоцити є неоднорідними за походженням. Відповідно до сучасних уявлень, клітини серії APUD розвиваються з усіх зародкових листків і присутні у всіх типах тканин:

1. Похідні нейроектодерми (це нейроендокринні клітини гіпоталамуса, шишкоподібної залози, мозкової речовини надниркових залоз, пептидергічні нейрони центральної та периферичної нервової системи);
2. Похідні ектодерми шкіри (клітини Меркеля в епідермісі шкіри);
3. Похідними кишкової ентодерми є численні клітини гастроентеропанкреатичної системи;
4. Похідні мезодерми (наприклад, секреторні кардіоміоцити);
5. Похідні мезенхіми - наприклад, тучні клітини та адипоцити сполучної тканини.

ДЕС має два відділи: центральний (складається з нейроендокринних клітин епіталамо-гіпоталамо-гіпофізарної системи) та периферичний (включає ендокринні клітини в слизовій оболонці шлунково-кишкового тракту, епітелії дихальних шляхів (клітини Кульчицьких), парафолікулярні клітини щитовидної залози (С-клітини), інсулоцити, клітини мозкового шару надниркових залоз, хеморецептори в тілі сонної артерії, юкстагломерулярні клітини нирок та нейросекреторні клітини аденогіпофіза [2]. Особливістю є раннє диференціювання клітин ДЕС ще до появи клітин-мішеней та можливості дати специфічну відповідь в онтогенезі. У пренатальному онтогенезі можлива поява апудоцитів там, де це є не властивим для дорослого організму. Апудоцити виявляються на гістопрепаратах імпрегнацією сріблом, флуоресценцією, забарвленням свинцевим гематоксиліном та солями хрому. Ендокринні клітини APUD-серії виявляють тісну і пряму залежність від нервових імпульсів, що надходять до них з симпатичної та парасимпатичної іннервації, але не реагують на тропні гормони передньої частки гіпофіза; їх стан та активність після гіпофізектомії не порушується. Морфологічно вони є одноклітинними паракринними залозами. Секреція відбувається за мерокриновим типом, адже секрет є серозним. Апудоцити разом з метасимпатичною системою забезпечують місцевий автоматизм внутрішніх органів.

Апудоцити поділяють за розміщенням, особливостями морфології та за типом гормону, який вони продукують. Активність апудоцитів може корегуватись під дією вегетативних волокон за допомогою так званих «дистанційних синапсів», саморегуляція відбувається за принципом зворотного зв'язку.

Загальні властивості апудоцитів, визначених як ендокриноподібні, такі: висока концентрація біогенних амінів (катехоламінів, 5-гідрокситриптамін) та ферментів (гліцерофосфатдегідрогенази, неспецифічних естераз, холінестерази, нейронспецифічної енолази), здатність до поглинання попередників біогенних амінів – амінокислот (тироzinу, гістидину та ін.) та їх декарбоксилування, аргірофілія та специфічна імунофлуоресценція [3]

Дифузна нейроендокринна система може регулювати імунну систему на всіх її рівнях: вроджений імунітет, адаптивний імунітет і підтримання імунної толерантності. Переконливі дослідження на тваринних моделях продемонстрували, що деякі нейропептиди можуть бути ефективними в лікуванні запальних захворювань, таких як сепсис, і аутоімунних захворювань, викликаних Т-хелпером 1, таких як хвороба Крона та ревматоїдний артрит. [4].

Пухлини нейроендокринної системи класифікуються як такі, що походять із класичних епітеліальних ендокринних органів (наприклад, аденоми кори надниркових залоз), з дифузних ендокринних клітин (наприклад, карциноїдні пухлини тонкої кишки) або з кластерів цих клітин (наприклад, пухлини острівцевих клітин); і ті, що виникають з нейросекреторних нейронів (наприклад, нейробластома) або парагангліїв (наприклад, пухлина каротидного тіла). Незважаючи на те, що традиційна трансмісійна електронна

мікроскопія корисна для ідентифікації нейросекреторних гранул як таких, за кількома винятками (наприклад, гранули, що містять інсулін, зі складним паракристалічним ядром), неможливо ідентифікувати тип гранул (розмір, форму або ультраструктуру) в окремому нозологічному утворенні. Методи імуноелектронної мікроскопії з використанням вторинних антитіл, мічених колоїдним золотом, можна використовувати для локалізації практично будь-якого антигену (пептиду або нейроаміну) у специфічній нейросекреторній або ендосекреторній гранулі або іншій клітинній структурі. Загальні ендокринні/нейроендокринні клітинні маркери, такі як нейрон-специфічна енолаза, хромограніни та синаптофізин, корисні для ідентифікації нейроендокринної диференціації в новоутворенні за допомогою рутинних імуногістохімічних процедур. хромогранін А (CgA), присутній у 99% метастатичних карциноїдних пухлин [5].

Поєднання рецепторів соматостатину та ПЕТ-зображення ФДГ (фтордезоксиглюкози) дозволяє кількісно визначити експресію клітинної поверхні рецептора соматостатину (SSTR) і гліколітичний метаболізм відповідно [6].

Ядра нейроендокринних пухлин часто демонструють зернистий хроматин типу «сіть і перець» при фарбуванні гематоксиліном та еозином. Понад 50% нейроендокринних пухлин в клінічній практиці відносяться до карциноїдів та виявляються випадково під час операції, після виникнення метастазів, в тонкому кишечнику (особливо в апендиксі). Фракція, що залишилася, складається приблизно з 50 % гастрином, 30% інсуліном, 13% віпом, від 5 до 10% глюкагоном і менше займають 5% нейротензиноми, соматостатиноми та ектопічні гормоносекретуючі пухлини. Приблизно 60% гастрином підшлункової залози зосереджені в трикутнику Пасарро, області головки підшлункової залози, антрального відділу шлунка та першої частини дванадцятипалої кишки [7].

Висновки. ДЕС відіграє ключову роль у підтримці гомеостазу, забезпечує швидку та адекватну реакцію організму на зміни зовнішнього та внутрішнього середовища, здійснюючи аутокринну, паракринну та ендокринну регуляцію. Клітини ДЕС мають різне походження, але характеризуються спільними морфофункціональними особливостями. Патологія ДЕС найчастіше представлена нейроендокринними пухлинами. Вивчення морфології та фізіології клітин ДЕС є важливим для розуміння механізмів розвитку НЕП та розробки ефективних методів їх лікування. Сучасні методи дослідження, такі як імуногістохімія, електронна мікроскопія та ПЕТ-візуалізація, дозволяють ідентифікувати специфічні маркери кожної такої пухлини.

Подальші дослідження ДЕС є перспективними для розширення знань про її роль в організмі, виявлення нових механізмів регуляції фізіологічних процесів та розробки інноваційних підходів до лікування захворювань, пов'язаних з порушенням функцій цієї системи.

Список літератури

1. Toni R. (2004). The neuroendocrine system: organization and homeostatic role. *Journal of endocrinological investigation*, 27(6 Suppl), 35–47.
2. Dreux, C., Launay, J. M., Villette, J. M., & Ganem, Y. (1985). Tumeurs neuro-endocriniennes. Aspects biochimiques et physio-pathologiques [Neuroendocrine tumors. Biochemical and physiopathological aspects]. *Comptes rendus des seances de la Societe de biologie et de ses filiales*, 179(1), 5–20.
3. Ameri, P., & Ferone, D. (2012). Diffuse endocrine system, neuroendocrine tumors and immunity: what's new?. *Neuroendocrinology*, 95(4), 267–276. <https://doi.org/10.1159/000334612>
4. Whitwam J. G. (1977). APUD cells and the apudomas. A concept relevant to anaesthesia and endocrinology. *Anaesthesia*, 32(9), 879–888. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2044.1977.tb10110.x>
5. Temple, W. J., Sugarbaker, E. V., & Ketcham, A. S. (1981). The APUD system and its apudomas. *International advances in surgical oncology*, 4, 255–276.
6. Launay, J. M., Tabuteau, F., Haimart, M., Ganem, Y., Villette, J. M., Dreux, C., Debous-Guillemin, M. C., Roseto, A., & Peries, J. (1983). The diffuse neuroendocrine (APUD) system. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*, 37(7), 322–328.
7. Erlandson, R. A., & Nesland, J. M. (1994). Tumors of the endocrine/neuroendocrine system: an overview. *Ultrastructural pathology*, 18(1-2), 149–170. <https://doi.org/10.3109/01913129409016286>