

В.В. Яглов, Н.В. Яглова

ФГБУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека» РАМН

Новые концепции биологии диффузной эндокринной системы: итоги и перспективы ее изучения

Диффузная эндокринная система — крупнейшее звено эндокринной системы позвоночных животных. В последние годы появились убедительные данные в пользу того, что клетки диффузной эндокринной системы имеют не нейроэктодермальное происхождение, а развиваются из экто-, мезо- и энтодермы. Рассмотрена современная концепция ее структурно-функциональной организации, значение в регуляции функций организма и нерешенные проблемы ее биологии, к которым относится не только гистогенез клеток, но и строение диффузной эндокринной системы, функциональное значение продуцируемых гормонов, а также процессы секреции гормонов в норме и при различных патологиях, что имеет большое научно-практическое значение как для биохимии и морфологии, так и для многих клинических дисциплин.

Ключевые слова: диффузная эндокринная система, гормоны.

74

Диффузная эндокринная система (ДЭС) — эволюционно древнее и крупнейшее звено эндокринной системы позвоночных животных и человека. Она представлена комплексом одиночно расположенных рецепторно-эндокринных клеток закрытого и открытого типа, основная масса которых находится в эпителиальных тканях слизистых оболочек органов пищеварительной, дыхательной, мочеполовой системы и кожи. Клетки ДЭС воспринимают информацию из внешней и внутренней среды организма и реагируют на нее выделением биогенных аминов и пептидных гормонов, которые оказывают как локальные (ауто-, юкта-, паракринные) эффекты, так и дистантные (эндокринные) влияния. В функциональном отношении ДЭС связана с пептидергическими нейронами и клетками иммунной защиты слизистых оболочек, которые вместе выступают как единая система первичного реагирования, оповещения и защиты организма.

История создания концепции ДЭС и ее современное понимание. Морфологические предпосылки существования ДЭС раскрыл немецкий физиолог Р. Гейденгайн. В 1870 г. он обнаружил в слизистой оболочке желудка ранее никем не описанные клетки, избирательно окрашивающиеся солями хрома. Позже их находили и в других органах, называя по-разному: энтерохро-

маффинные клетки Кульчицкого, клетки Нуссбаума, Николаса, Фейртера, аргентаффинные, аргирофильные, светлые, желтые, базальнозернистые. Их происхождение и функции на протяжении многих лет оставались невыясненными. Некоторые исследователи считали их экзокринными клетками, другие — эндокринными. В 1932 г. Р. Masson, ссылаясь на свои ранние работы по этому вопросу, высказал мнение, что аргентофильные клетки выделяют секрет, который проходит в нервы кишечника, и назвал это нейрокринной функцией [1]. Кроме того, он отметил, что аргентофильные клетки присутствуют в составе карциномидов кишечника и аппендикса и, по его мнению, принимают участие в образовании опухолей. Такие суждения стимулировали интерес исследователей к дальнейшему изучению биологии этой загадочной группы клеток. В 1938 г. F. Feyrter впервые сформулировал научную концепцию ДЭС [2]. Ее суть заключалась в том, что эпителиальные ткани слизистых оболочек желудочно-кишечного канала, воздухоносных путей, легких и других полых органов, контактирующих с внешней средой, в своем составе содержат диффузно расположенные клетки, выделяющие гормоны, которые оказывают как местные (паракринные), так и отдаленные (дистантные) влияния на различные структуры организма. Эту систему клеток F. Feyrter назвал «диффузным

V.V. Yaglov, N.V. Yaglova

Research Institute of Human Morphology of Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Novel concepts in biology of diffuse endocrine system: results and future investigations

Diffuse endocrine system is a largest part of endocrine system of vertebrates. Recent findings showed that DES-cells are not neuroectodermal but have ectodermal, mesodermal, and entodermal ontogeny. The article reviews novel concept of diffuse endocrine system anatomy and physiology, functional role of DES hormones and poorly investigated aspects like DES-cell morphology, hormones secretion in normal and pathologic conditions. Further research of diffuse endocrine system has a great significance for biochemistry, morphology, and clinical medicine.

Key words: diffuse endocrine system, hormones.

эндокринным эпителиальным органом» или периферической эндокринной (паракринной) железой [3]. Однако данная концепция не привлекла к себе должного внимания исследователей как перспективное научное направление в биологии и медицине. Причиной явилось отсутствие доказательств того, что указанные клетки являются эндокринными. Решение этих вопросов стало возможным только спустя 30 лет, когда у морфологов на вооружении появились иммуноцитохимические методы определения содержания гормонов. В исследованиях А. Pearse [4, 5] было установлено, что клетки ДЭС секретируют биогенные амины и пептидные гормоны. Более того, А. Pearse определил биохимические и цитохимические показатели (маркеры) процесса их продукции: они поглощают предшественника биоаминов (диоксифенилаланин или 5-окситриптамин); имеют карбоксильные группы боковых цепей, что обуславливает скрытую метахромазию; содержат α -глицерофосфатдегидрогеназу, неспецифическую эстеразу, флуорогенные амины (серотонин, катехоламины), благодаря чему обладают свойством специфической флуоресценции. Позже было показано, что эти клетки содержат в себе нейронспецифическую эналазу [6] и хромагранин А [7]. Клетки ДЭС, обладающие перечисленными свойствами, А. Pearse назвал APUD-серией [4]. APUD — аббревиатура, от англ. «Amine Precursor Uptake and Decarboxylation» — поглощение предшественника амина и его декарбоксилирование, что отражает последовательность метаболической цепи производства биогенного амина и пептидного гормона. По сути, обнаружение клеток, обладающих такими свойствами, считалось метаболическим паспортом, удостоверяющим их принадлежность к APUD-серии. Клетки ДЭС, имеющие эти свойства, стали именовать апудоцитами, а опухоли, развивающиеся из них — апудомами [8, 9]. ДЭС обрела второй синоним своего названия — APUD-серия клеток. Безусловно, возможность определения гормонального профиля клеток ДЭС и маркеров биосинтеза пептидных гормонов и биогенных аминов привлекла внимание широкого круга исследователей к изучению APUD-серии клеток. Они стали объектом пристального внимания специалистов разного профиля. Вместе с тем, имеющиеся в литературе сведения о морфологии клеток и физиологии их гормонов в полной мере не давали полного ответа на вопрос о роли ДЭС в регуляции функций организма в целом и в эпителиальных тканях слизистых оболочек в частности.

Существенный вклад в изучение этой проблемы внес Т. Fujita [10]. Им было показано, что клетки ДЭС, наряду с эндокринной функцией, выполняют также и рецепторную. В связи с этим для их обозначения он ввел новый термин — «паранейроны». Дальнейшие исследования клеток APUD-серии показали, что их свойствами обладают не только клетки ДЭС, но и другие клетки: пептидергические нейроны, тучные клетки соединительной ткани, секреторные кардиомиоциты и др. При этом было установлено, что многие пептидергические нейроны выделяют те же самые пептидные гормоны, что и клетки ДЭС, такие как соматостатин, вазоактивный интестинальный пептид (ВИП), эндорфины, бомбесин, субстанция Р, нейротензин, холецистокинин, ранее считавшиеся нейропептидами. И действительно, такие свойства клеток ДЭС, как хромофильность, аргирофильность, аргентаффинность, наличие в них нейронспецифической эналазы, продукция биогенных аминов и т.н. нейропептидов наводили на мысль, что они являются особой линией дифференцировки клеток нервной системы. По мнению А. Pearse, создателя концепции

APUD-серии, все ее клетки — производные нейроэктодермы, т.е. представляют собой единую гистогенетическую систему эндокринных клеток [11]. Вследствие этого APUD-серии клеток стали именовать «диффузная нейроэндокринная система» или «диффузная эндокринная (паракринная) система» [12], а присущие ее клеткам свойства стали рассматривать как цитохимические маркеры нейроэндокринных клеток. Положительным моментом таких представлений стала разработка методов импрегнации солями серебра клеток ДЭС — аргирофильная и аргентофинная реакции, которые широко использовали в изучении клеток APUD-серии и диагностике опухолей (апудом). Однако дальнейшее изучение клеток APUD-серии принесло неожиданные результаты. Было показано, что некоторые гормоны этих клеток содержатся и в экзокринных клетках желудочно-кишечного тракта, которые не относятся к производными нейроэктодермы [13]. Биологическая суть этого явления оставалась загадочной и вызвала серьезные сомнения относительно того, что клетки APUD-серии это единая гистогенетическая нейроэндокринная система. Так, APUD-серия клеток переросла привычные функциональные границы клеток ДЭС эпителиальных тканей, имея свое представительство и в других типах тканей: соединительных (тучные клетки), нервной (пептидергические и аминергические нейроны), мышечных (секреторные кардиомиоциты). Вместе с тем, у эмбриологов и гистологов гипотеза о нейроэктодермальном происхождении клеток APUD-серии вызвала сомнения, поскольку она не была научно обоснованной и противоречила классическим представлениям об источниках происхождения эпителиальных тканей слизистых оболочек внутренних органов, поджелудочной и предстательной желез, содержащих в своем составе клетки ДЭС. Это требовало проведения тщательных исследований их цитогенеза, выяснения закономерностей их становления в процессах гистогенеза эпителиальных тканей и создания научно обоснованной гистогенетической классификации опухолей, берущих начало от клеток ДЭС.

Эмбриологические аспекты исследования ДЭС. Анализируя становление клеток ДЭС в различные периоды онтогенеза особи, можно выделить ряд закономерностей. Первая — ранняя закладка и дифференцировка клеток ДЭС в составе эпителиальных тканей, когда остальные их неэндокринные эпителиоциты еще не дифференцированы для выполнения своих специфических функций [14]. Это дает основание предполагать, что гормоны клеток ДЭС принимают участие в регуляции механизмов эмбрионального гистогенеза. Вторая — интенсивное развитие клеток ДЭС в период наиболее выраженного роста и дифференциации тканей [15]. Третья — появление клеток ДЭС в тех местах органов и тканей, где у взрослых особей они не встречаются [16]. Таким примером может послужить закладка G-клеток, секретирующих гастрин в желудке, тонкой кишке и поджелудочной железе, и их исчезновение из поджелудочной железы в постнатальном периоде развития особи [17]. Особого внимания заслуживает факт появления G-клеток в поджелудочной железе у взрослых особей в условиях патологии (синдром Золлингера—Эллисона) [18].

Что касается второй проблемы — цитогенеза клеток ДЭС, то, согласно представлениям классической эмбриологии и гистологии, эпителий желудочно-кишечного канала, паренхима поджелудочной железы (как экзокринной, так и эндокринной ее части) и печени имеют энтеродермальное происхождение. Однако это положение потребовало пересмотра в связи с формированием концепции APUD-серии клеток. В ее состав входят

и эндокринные клетки поджелудочной железы. По мнению А. Pearse, все ее клетки — производные нейроэктодермы. Вследствие этого их стали называть нейроэндокринными. Основанием для такой трактовки стали факты сходства метаболических процессов образования биогенных аминов и пептидных гормонов нервными клетками, эпителиальными клетками ДЭС, тучными клетками рыхлой соединительной ткани и другими эндокринными клетками. А. Pearse полагал, что источником образования клеток APUD-серии служит нервный гребень, клетки которого мигрируют в различные ткани и дифференцируются в клетки нервных ганглиев и APUD-серии [11]. В пользу нейроэктодермального происхождения клеток APUD-серии приводились также факты содержания в них нейронспецифической эналазы [6] и хромогранина А [7]. Естественно, возник вопрос о происхождении паренхимы эндокринной части поджелудочной железы. Действительно ли она по своему генезу является нейроэктодермальным производным, тогда как энтеродермальное происхождение экзокринной части поджелудочной железы никем не оспаривалось. И как же тогда рассматривать генез ацино-островковых клеток, сочетающих в своей структурно-функциональной организации черты экзокринных и эндокринных клеток поджелудочной железы? Если допустить реальность гипотетического предположения А. Pearse о нейроэктодермальном происхождении клеток панкреатических островков, то ацино-островковых клеток в поджелудочной железе не должно существовать, но они присутствуют в ней у всех исследованных видов животных [19–21]. Если остановиться на позиции ацино-инсулярной трансформации ацинарных клеток в эндокринные, то следует признать факт превращения энтеродермальных ацинарных клеток в нейроэктодермальные эндокринные клетки. Реальны ли такие допущения? Начались «проверочные» работы, касающиеся генеза клеток APUD-серии. Одним из серьезных возражений относительно нейроэктодермального происхождения всех клеток APUD-серии послужил сам факт наличия в поджелудочной железе позвоночных ацино-островковых клеток. Они одновременно реализуют две синтетические программы: образование панкреатических пищеварительных ферментов и гормонов, вследствие чего не могут быть производными двух различных цитогенетических дифференцировок — энтодермы и нейроэктодермы. Из этого был сделан вывод, что паренхима экзокринной и эндокринной части поджелудочной железы, в т.ч. и ацино-островковые клетки, имеет единый эмбриональный зачаток — кишечную энтодерму [19–21]. Именно поэтому считать, что все клетки APUD-серии являются нейроэктодермальными нет никаких оснований. К такому же заключению пришли и другие исследователи [22, 23], использовавшие иные методические подходы к решению данной проблемы. Что касается маркеров т.н. нейроэктодермальной дифференцировки, то следует отметить, что нейронспецифическая эналаза присутствует во всех клетках APUD-серии, которые по своему генезу являются цитогенетическими производными эмбриональных зачатков различных зародышевых листков. Следовательно, рассматривать ее как маркер клеток только нейроэктодермального происхождения не представляется обоснованным. В равной мере это касается и хромогранина А. Хромогранин А — кислый гликопротеин, содержащийся в секреторных гранулах не только эндокринных, нейроэндокринных и нервных клеток, но и в секреторных гранулах кардиомиоцитов

[24], экзокринных клетках бульбоуретральных желез и их протоков [25, 26]. Его наличие в секреторных гранулах эндо- и экзокринных клеток обусловлено тем, что этот гликопротеин, по-видимому, играет роль осмотического стабилизатора секреторных продуктов, заключенных в секреторные гранулы. Будучи выделенным из них, хромогранин А распадается на вазостатины, оказывающие действие на сосуды микроциркуляторного русла [24]. Из сказанного можно заключить, что наличие нейронспецифической эналазы и хромогранина А также нельзя однозначно рассматривать как специфические маркеры только клеток нейроэктодермальной дифференцировки, что имеет важное значение в определении гистогенетической природы опухолей, берущих начало от клеток APUD-серии. Согласно современным представлениям, все клетки кишечного эпителия (энтероциты, бокаловидные glandулоциты, клетки Панета и эндокринные клетки) происходят от единой стволовой клетки [27], т.е. имеют энтеродермальное происхождение. В пользу этого говорит и факт, что экзо- и эндокринные клетки кишечного эпителия экспрессируют кератин 20, входящий в состав их цитоскелета [28]. Такое утверждение порождает и другой, не менее важный вопрос: из каких стволовых клеток эмбриональных зачатков зародыша дифференцируются клетки ДЭС в других гистогенетических типах эпителиев, а именно, воздухоносных, мочеотводящих и половых путей? По мнению ряда исследователей [29], клетки ДЭС не имеют единого, в частности, нейроэктодермального происхождения, как это предполагал А. Pearse и его последователи, а образуются из стволовых и малодифференцированных клеток каждого гистогенетического типа тканей. В качестве одного из доказательств они приводят факты общего происхождения эндокринных и паренхиматозных клеток в тканях различных органов с признаками эндо- и экзокринных (ацино-островковых) клеток в поджелудочной железе, различных клеток-химер в опухолях с признаками эндокринных клеток и клеток плоского эпителия, эндокринных и слизистых клеток. Позже это было детально прослежено методом электронной микроскопии в процессе цитодифференцировки эндокринных клеток кишечника человека и других позвоночных животных. Установлено, что дифференцировка клеток ДЭС проходит через смешанные экзо-эндокринные клетки [30]. Из всего сказанного можно заключить, что клетки ДЭС развиваются из стволовых и малодифференцированных клеток эмбриональных зачатков экто-, энто- и мезодермы, т.е. представляют собой разные цитогенетические типы. Такой же точки зрения придерживаются и другие исследователи. Так, R. De Lellis et al. считают, что клетки гастроэнтеропанкреатической эндокринной системы развиваются из мультипотентной стволовой энтеродермальной клетки, но проявляют фенотипические свойства маркеров нейроэндокринных клеток [31]. Это свидетельствует о том, что гормонально активные опухоли, происходящие из клеток ДЭС пищеварительной, дыхательной и других систем организма в гистогенетическом отношении нельзя относить к нейроэндокринным опухолям, а их клетки — считать нейроэндокринными. Однако такое утверждение не дает ответа на ряд вопросов: как объяснить факт, что цитогенетически разные клетки, такие как нервные (производные нейроэктодермы), клетки гастроэнтеропанкреатической эндокринной системы (производные эпителия энтеродермального типа), тучные клетки (производные мезенхимы), секреторные кардиомиоциты (производные миоэпикарди-

альной пластинки висцерального листка мезодермы) секретируют одни и те же биогенные амины (гистамин, серотонин, мелатонин, адреналин) и пептидные гормоны (инсулин, глюкагон, вазоинтестинальный пептид, соматостатин, холецистокинин, субстанция P, бомбезин и др.). Анализируя эту проблему с биохимических, физиологических и гистогенетических позиций, следует признать, что химическая структура биологически активных веществ (биогенные амины, пептидные гормоны, ферменты и др.) принципиально не менялась в ходе эволюции животных, т.е. отражала экспрессию универсального элементарного блока генотипа как одноклеточных, так и многоклеточных животных [32]. Достаточно сказать, что образование молочной кислоты и в бактериях, и в мышцах человека требует участия одних и тех же ферментов. У представителей типа губок (кишечнополостные) присутствуют нервные клетки, выделяющие весь набор регуляторных пептидов, присущий нейронам человека. У некоторых видов амфибий в клетках кожи содержится весь набор пептидных гормонов, которые секретируются клетками гастроэнтеропанкреатической эндокринной системы человека. Однако кожные пептиды амфибий преимущественно используются ими в качестве ядов для защиты от нападения животных. Иными словами, один и тот же универсальный элементарный функциональный блок может использоваться в организме для производства медиатора, гормона, яда или другого биологического активного вещества в различных клеточных элементах тканей. При этом в процессе дифференцировки клеток они могут экспрессировать либо один элементарный блок, либо одновременно несколько. Это, соответственно, будет проявляться и специфическим набором маркеров цитодифференцировки независимо от гистогенетической принадлежности клеток к той или иной ткани [33]. Признание того факта, что клетки ДЭС могут развиваться из эмбриональных зачатков экто-, энто- и мезодермы, но в процессе цитодифференцировки их клеток использовать одни и те же элементарные функциональные блоки образования биогенных аминов и пептидных гормонов, объясняет наличие в них одних и тех же маркеров цитодифференцировки. Вместе с тем, каждая цитогенетическая линия дифференцировки клеток обладает спецификой химического состава промежуточных филаментов цитоскелета (цитогенетические маркеры), что может отражать цитогенетические особенности их развития и чувствительности при использовании химиотерапии и радиотерапии в качестве лечебного воздействия на опухоли различного гистогенетического происхождения. Все это требует научно обоснованного подхода к пересмотру гистогенетической классификации опухолей, берущих начало от клеток ДЭС, т.к. по настоящее время их считают нейроэндокринными [34–36].

Проблемы структурно-функциональной организации ДЭС. В указанной проблеме целесообразно будет рассмотреть вопросы структуры клеток ДЭС, их классификации, локализации и функции выделяемых ими гормонов. В структурном плане ДЭС представляет собой эндотелиальную эндокринную железу мозаично-клеточного типа [37]. Она образована комплексом одиночно расположенных рецепторно-эндокринных клеток, основная масса которых находится в эпителиальных тканях слизистых оболочек органов пищеварительной, дыхательной, мочеполовой системы и других органов. Клеткам ДЭС свойственны умеренно развитый набор органелл, светлый матрикс цитоплазмы и наличие секреторных гранул, которые в каждой клетке различаются формой,

размерами и электронной плотностью содержимого [38, 39, 40]. В структурно-функциональном отношении клетки ДЭС подразделяют на клетки открытого и закрытого типа. Эндокринные клетки открытого типа находятся в эпителии слизистых оболочек полых органов и своими апикальными концами контактируют с содержимым этих органов. На апикальных концах имеются микроворсинки, в мембране которых содержатся рецепторные белки. Воспринимаемая информация из внешней среды организма, клетки ДЭС открытого типа реагируют выделением гормонов. Эндокринные клетки закрытого типа не имеют контакта с внешней средой. Они получают информацию из внутренней среды организма и также реагируют выделением соответствующих гормонов [40].

Самым крупным звеном ДЭС является гастроэнтеропанкреатическая эндокринная система. В ее составе выделены следующие гормонпродуцирующие клетки: А, В, D, D1, Eс, Ecl, I, K, L, Mo, N, P, PP, S, X, YY [12].

- А-клетки содержатся в эндокринной части поджелудочной железы. Встречаются они и в слизистой оболочке желудка. Это клетки закрытого типа. Они выделяют глюкагон, эндорфины, гастроингибирующий пептид (ГИП) и холецистокинин (ХЦК). Глюкагон повышает уровень гликемии, ингибирует проницаемость клеточных мембран, стимулирует липолиз и распад белков в клетках. Эндорфины регулируют микроциркуляцию крови, оказывают анальгезирующее действие и поддерживают психоэмоциональный статус организма. ГИП подавляет секрецию пепсиногена главными клетками фундальных желез желудка, блокирует выделение субстрата для образования соляной кислоты париетальными клетками, замедляет перистальтику желудка, но стимулирует выделение кишечного сока и инсулина В-клетками. ХЦК стимулирует сокращение желчного пузыря и секрецию ферментов поджелудочной железы, влияет на двигательную активность желудочно-кишечного тракта и усиливает действие секретина.
- В-клетки располагаются в эндокринной части поджелудочной железы. Это клетки закрытого типа. Они выделяют инсулин, который понижает уровень гликемии, способствует полимеризации глюкозы в гликоген, повышает проницаемость клеточных мембран и подавляет распад белков в клетке.
- D-клетки широко распространены в органах пищеварительной системы. Они находятся в панкреатических островках, в слизистой оболочке желудка, тонкой и толстой кишке. Это клетки закрытого типа. Они секретируют соматостатин, который подавляет синтез белка в клетках и выделение секретов поджелудочной железы и желудочно-кишечного тракта. Соматостатин ингибирует выделение гастроинтестинальных гормонов и соматотропного гормона, угнетает кислую секрецию желудка и его двигательную активность, всасывание в кишке, ингибирует выделение бикарбонатов и ферментов поджелудочной железой, избирательно снижает кровоток в органах, в том числе и порталный [41].
- D1-клетки — клетки закрытого типа, содержатся в эндокринной части поджелудочной железы, желудке, тонкой и толстой кишках. Они выделяют вазоинтестинальный пептид (ВИП). ВИП расширяет сосуды микроциркуляторного русла, снижает кровяное давление в них, подавляет секрецию соляной кислоты, стимулирует выделение панкреатического сока, богатого бикарбонатами, повышает содержание в крови инсулина и панкреатического полипептида.

- Ес-клетки (энтерохромоаффинные клетки) — самые многочисленные клетки ДЭС. Они встречаются в поджелудочной железе, слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта, воздухоносных путях и легких. Это клетки открытого типа, секретируют биогенные амины (серотонин, мелатонин) и субстанцию Р. Серотонин в пищеварительной системе стимулирует выделение слизи и пищеварительных ферментов, но подавляет выработку соляной кислоты, т.е. выступает в качестве антагониста гистамина. Серотонин тормозит всасывание воды и электролитов в кишечнике, но усиливает его двигательную активность. Функции мелатонина в регуляции функциональной деятельности органов пищеварительной и дыхательной систем не изучены. Субстанция Р усиливает двигательную активность кишечника, подавляет выделение инсулина и оказывает гипотензивный эффект. В нервной системе она играет роль модулятора боли.
 - Ес1-клетки (энтерохромоаффинноподобные клетки) располагаются в слизистой оболочке тела желудка. Это клетки закрытого типа. Ес1-клетки выделяют гистамин, который усиливает выделение соляной кислоты париетальными клетками фундальных желез желудка. В этом отношении гистамин выступает антагонистом серотонина.
 - G-клетки содержатся в эпителии слизистой оболочки пилорического отдела желудка, двенадцатиперстной и тощей кишки. Выделение гастрин стимулируется компонентами пищи, частично ароматическими аминокислотами и производными аминов аминокислот и ингибируется кислотой, содержащейся в полости желудка. Гастрин синтезируется в виде прогастрин и накапливается в секреторных гранулах G-клеток [42]. Существует в виде различных изоформ. Гастрин стимулирует образование соляной кислоты париетальными клетками желез желудка.
 - I-клетки находятся в тонкой кишке. Они секретируют ХЦК.
 - K-клетки содержатся только в тонкой кишке. Они секретируют ГИП, который подавляет секрецию пепсиногена главными клетками фундальных желез желудка, блокирует выделение соляной кислоты их париетальными клетками, замедляет перистальтику желудка, но стимулирует выделение кишечного сока и инсулина.
 - L-клетки находятся в слизистой оболочке подвздошной и толстой кишки. Они являются второй по численности популяцией эндокринных клеток кишечника человека [43]. L-клетки продуцируют энтеро-глюкагоны: глицентин, или глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1), и оксинтомодулин (глюкагоноподобный пептид-2). Они выделяются в ответ на поступление смешанной пищи (углеводы или жир) и влияют на всасывание нутриентов. Вместе с тем эти пептиды отличаются друг от друга физиологической ролью. ГПП-1 оказывает более выраженное действие на содержание глюкозы в крови, стимулируя выделение инсулина, благодаря чему он может использоваться в лечении больных диабетом, тогда как ГПП-2 оказывает минимальный эффект на уровень глюкозы [44].
 - Мо-клетки содержатся в эпителии слизистой оболочки тонкой кишки. Они продуцируют серотонин, мелатонин и пептидный гормон мотилин. Последний — один из самых важных пептидов, регулирующих межпищеварительные сокращения нижнего сфинктера пищевода и желудка. От него в значительной мере зависит происходящий натощак желудочно-пищеварительный рефлюкс.
 - N-клетки располагаются в нижнем отделе слизистой оболочки тонкой кишки. Выделяют нейротензин в ответ на увеличение содержания липидов в кишечном содержимом [45, 46]. Нейротензин выполняет разнообразные функции: стимулирует панкреатическую секрецию [47], подавляет двигательную активность желудка и тонкой кишки, облегчает перенос жирных кислот из кишки [48].
 - P-клетки локализируются в желудке, тощей, подвздошной кишке, поджелудочной железе и легких. Они выделяют пептид бомбезин (гастрин-выделяющий пептид). Он играет роль универсального триггера с преимущественно стимулирующими эффектами. Бомбезин усиливает выделение соляной кислоты в желудке, всех гастроинтестинальных гормонов, секрецию кишки, поджелудочной железы и перистальтику желудочно-кишечного тракта [49].
 - PP-клетки содержатся в поджелудочной железе и в слизистой оболочке пилорического отдела желудка, тонкой и толстой кишок. Выделяют панкреатический полипептид, который выступает в роли антагониста ХЦК: подавляет сокращение желчного пузыря и выделение панкреатического сока.
 - S-клетки локализируются в двенадцатиперстной кишке. Выделяют секретин, который стимулирует выделение панкреатического сока, богатого бикарбонатами.
 - X-клетки. Их гормональный профиль не выяснен.
 - YY-клетки выделяют пептид YY. Он является гомологом двух других пептидов — панкреатического полипептида и нейропептида Y. Биологические действия пептида YY включают в себя подавление выделения бикарбонатов поджелудочной железой и сокращение желчного пузыря. В дополнение к этому, пептид YY ингибирует желудочную эвакуацию и кишечный транзит [41].
- В составе гастроэнтеропанкреатической эндокринной системы обнаружены клетки, секретирующие гормон грелин. Они содержатся в слизистой оболочке желудка и тонкой кишки. Среди их популяции выявлены клетки открытого и закрытого типа [50]. Грелин, поступая в кровь из желудочно-кишечного тракта, играет роль рилизинг-гормона, стимулирующего выделение соматотропного гормона клетками аденогипофиза, который регулирует процессы роста и трофики тканей. Грелин контролирует меру потребления пищи (гормон аппетита) [51, 52]. Открыт и антагонист грелина — обестатин, образующийся из общего с грелином предшественника [53].
- Клеточный состав других звеньев ДЭС как в структурном, так и в функциональном отношении исследован менее полно. Так, в воздухоносных путях и легких имеются Ес, D1 и P-клетки. В органах мочеполовой системы обнаружены Ес, L и P-клетки [40].
- Учитывая несомненные успехи в изучении биологии ДЭС, следует остановиться на нерешенных ее проблемах: выяснении принадлежности эндокринных клеток к открытому или закрытому типу, их локализации в органах, уточнению гормонального профиля и физиологических эффектов.
- Какова же роль ДЭС в регуляции функций организма? Согласно концепции D. Wingate [54], самое крупное звено ДЭС — кишечная гормональная система — представляет собой эупептическую систему, которая обеспечивает оптимальное пищеварение (секреция различных ферментов и жидкостей, всасывание и моторика), а также трофические эффекты некоторых гормонов. По мнению других исследователей [40, 55], функциональное значение гастроинтестинальных гормонов не ограничивается рамками эупептической системы, поскольку они принимают

участие в регуляции метаболизма и реализации защитных реакций организма. Это находит свое отражение в топографии клеток. Так, D, D1, Eс, и P-клетки содержатся во всех отделах слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы. Другие же имеют более или менее ограниченную локализацию. В чем заключается физиологический смысл функциональной топографии клеток ДЭС? Существует мнение, что гормоны D, D1, Eс и P-клеток (соматостатин, ВИП, серотонин, субстанция P, бомбезин), наряду с паракринными эффектами, оказывают и дистантные влияния, направленные на включение защитной и барьерной функции эпителиальных тканей желудочно-кишечного тракта, воздухоносных путей и легких [56]. Что же касается ограниченной локализации клеток ДЭС, то они в большей мере регулируют специфические (зупептические) функции регуляции органов пищеварительной и дыхательной системы. Из сказанного следует, что слизистая оболочка полых органов представлена различными в структурно-функциональном отношении паракринно-эндокринными регионами [40], которые обеспечивают общие закономерности и особенности гормональной регуляции пищеварительной, дыхательной и других систем организма. Говоря о функциональном значении ДЭС, нельзя не учитывать ее положение в системе регуляции органов, в которых она наиболее сильно развита — в пищеварительной и дыхательной системах. Важно отметить, что в начальном отделе слизистых оболочек этих систем в толще эпителия соответственно находятся периферические отделы вкусового и обонятельного анализатора. Они регулируют начальные этапы внешнего обмена — питания (нахождение пищи, определение ее вкуса), дыхания (определение запаха вдыхаемого воздуха), что включает биологические защитные реакции поведенческого характера. Дальнейшее прохождение пищи и воздуха по пищеварительному каналу и воздухоносным путям обеспечивает химический анализ их компонентов клетками ДЭС и выделение соответствующих гормонов, т.е. ДЭС регулируют биологические защитные реакции гомеостатического характера. Установлено также, что функциональная деятельность ДЭС тесно связана с нервной и иммунной системой, которые составляют единую систему первичного реагирования, оповещения и защиты организма [40]. Однако этот аспект биологии ДЭС все еще недостаточно изучен и требует дальнейших систематических исследований.

Проблемы секреции клеток ДЭС. Морфофункциональные аспекты секреции эндокринных клеток базируются на современных представлениях о биосинтезе пептидных и белковых гормонов железистыми клетками. Наиболее полно цитоморфология секреции изучена на примере В-клеток, выделяющих инсулин. Показано, что в канальцах эндоплазматической сети первоначально синтезируется прогормон проинсулин, который представляет собой молекулу инсулина, соединенную с С-пептидом [57]. У филогенетически более древних видов (круглоротых) образовавшаяся молекула проинсулина выделялась из В-клетки. Этот эволюционно древний тип секреции прогормона был назван спонтанным или агранулярным. В ходе дальнейшей эволюции секреторный механизм В-клетки претерпел существенные изменения. Так, синтезированная молекула проинсулина в дальнейшем поступает в комплекс Гольджи, где при участии ферментов от нее отщепляется С-пептид, и образуется функционально активный инсулин. Образовавшийся инсулин и С-пептид упаковываются в секреторные гранулы. По мере их образования они накапливаются в цитоплазме В-клетки, а затем экзоцитозом выделяются

в кровь. Этот тип секреции получил название гранулярного или циклического [58]. В норме у человека функционирует как гранулярный, так и агранулярный тип секреции, обеспечивая поставку в кровь, соответственно, 95% инсулина и 5% проинсулина. Одновременное функционирование гранулярного (циклического) и агранулярного (спонтанного) типа секреции раскрывает суть наличия в крови различных молекулярных форм гормонов ДЭС. Особый интерес, касающийся секреции гормонов клетками ДЭС, представляют наблюдения ряда авторов [59], которые установили, что в опухолях эндокринной части поджелудочной железы (инсулиномах) резко меняется соотношение спонтанного и циклического типа секреции: выделяется 50% инсулина и 50% проинсулина. Усиление спонтанного типа секреции можно расценивать как защитную реакцию от избыточного секреторируемого инсулина. С другой стороны, такие показатели можно расценивать как диагностические признаки наличия в организме гормонально активных опухолей. В связи с этим дальнейшее изучение секреции клеток ДЭС — одна из актуальных проблем современной биохимии, морфологии и эндокринологии, решение которой позволит значительно повысить точность диагностики опухолей, развивающихся из клеток ДЭС.

Трофические эффекты гормонов ДЭС. Основопологающие знания о трофике тканей были заложены в трудах физиологов И.П. Павлова и Р. Гейденгайна. Ими было показано, что в составе нервных стволов содержатся трофические нервные волокна. Однако на протяжении многих лет не была определена трофическая природа веществ, выделяемых нервными окончаниями. Позже было установлено, что некоторые гастроинтестинальные гормоны — гастрин и ХЦК — также оказывают трофические влияния на органы и ткани пищеварительной системы. Тем не менее, этот аспект функций гормонов ДЭС долгое время оставался малоизученным. И только в 1978 г. G. Zetler впервые сформулировал концепцию о существовании пептидергических нейронов для нервных клеток супраоптических и паравентрикулярных ядер, выделяющих пептидные гормоны окситоцин и вазопрессин [60]. Далее было обнаружено, что одни и те же регуляторные пептиды присутствуют как в нейронах центральной и вегетативной нервной системы, так и в клетках ДЭС. В настоящее время к таким пептидам относят ВИП, ХЦК, гастрин, нейротензин, соматостатин, бомбезин, субстанцию P и энкефалин [61]. Эти данные свидетельствуют о том, что трофика тканей осуществляется пептидными гормонами нервной системы и клеток ДЭС. При этом установлено, что рецепторы к указанному гормону имеются у клеток не только органов пищеварительной, но и других систем организма. Сам факт регуляции трофики и пролиферации клеток одними и теми же пептидными гормонами, выделяемыми нервными клетками и клетками ДЭС, подтверждает концепцию универсальных функциональных блоков, согласно которой одни и те же регуляторные вещества используются различными тканевыми производными для осуществления фундаментальных функций поддержания гомеостаза многоклеточных организмов независимо от уровня их структурно-функциональной организации.

Исследование трофических эффектов показало, что многие гормоны клеток ДЭС обладают этими свойствами [62]. При этом было установлено, что ряд гормонов стимулирует трофику тканей и пролиферацию их клеток (гастрин, ХЦК, бомбезин, нейротензин, пептид YY, глюкагоноподобный пептид-2), тогда как соматостатин играет роль универсального ингибитора этих процессов. Показано,

что трофические и пролиферативные эффекты гастроинтестинальных гормонов в органах пищеварительной системы имеют различную степень выраженности. Это, по-видимому, обусловлено различиями содержания гормонопродуцирующих клеток ДЭС в составе паракринно-эндокринных регионов тех или иных органов и особенностями наличия или отсутствия гормональных рецепторов в их клетках. Однако этот аспект биологии ДЭС недостаточно изучен и требует дальнейших исследований трофических и антитрофических эффектов ее гормонов. Особый интерес представляют данные о том, что клетки опухолей пищеварительной системы и других органов имеют рецепторы к гормонам ДЭС и способны менять свои трофические потенции и пролиферативную активность под их влиянием. В частности, показано, что ВИП оказывает влияние на межклеточные контакты клеток опухолей и способствует метастазированию раковых клеток предстательной железы человека [63]. Из сказанного следует, что в основе трофики тканей и пролиферации их клеток лежит антагонистический принцип гормональной регуляции: стимулирующие эффекты (гастрин, ХЦК, бомбезин, нейротензин, пептид YY, глюкагоноподобный пептид-2) и ингибиру-

ющие (соматостатин). Помимо этих эффектов, некоторые гормоны, в частности ВИП, выделяемый как нейронами интрамуральных ганглиев метасимпатической системы, так и D1-клетками ДЭС, меняют адгезивные свойства клеток опухоли и способствуют метастазированию ее клеток. Из этого можно заключить, что в изучении нейроэндокринной регуляции трофики и пролиферации клеток опухолей особое направление могут составить исследования гормональной регуляции межклеточных соединений в тканях в норме и при опухолевом процессе. Изучение роли гастроинтестинальных гормонов в регуляции трофики, пролиферации и метастазирования клеток опухолей создает перспективы использования их для консервативного лечения.

Дальнейшее исследование нерешенных проблем биологии ДЭС, а именно ее клеточного состава, гормонального профиля клеток, закономерностей секреторной деятельности ее клеток, участия гормонов в регуляции трофики и пролиферации тканей представляет актуальную проблему биохимии, гистологии, эмбриологии, физиологии, патофизиологии, эндокринологии и ряда других клинических дисциплин.

REFERENCES

1. Masson P. Neural proliferations in the vermiform appendix. *Cytology and cellular pathology of the nervous system*. N.-Y.: Paul Hoeber. 1932; 3: 1095 p.
2. Feyrter F. *Über Diffuse Endokrine Epitheliale Organe*. Leipzig: Barth. 1938.
3. Feyrter F. *Über die peripheren endokrinen (parakrinen) Drüsen des Menschen*. Wien, Dusseldorf: W. Maudrich. 1953. 231 z.
4. Pearse A. Common cytochemical and ultrastructural characteristics of cells producing polypeptide hormones (the APUD series) and their relevance to thyroid and ultimobranchial cells and calcitonin. *Proc. Roy. Soc. Lond. Ser. B*. 1968; 170 (1018): 71–80.
5. Pearse A. The cytochemistry and ultrastructure of polypeptide hormone-producing cells of the APUD series and embryologic, physiologic pathologic implications of the concept. *J. Histochem. Cytochem.* 1969; 17: 303–313.
6. Schmechel D., Marangos P., Brighman M. Neurone-specific enolase is a molecular marker for peripheral and central neuroendocrine cells. *Nature*. 1978; 276 (5690): 834–867.
7. Lauweryns J., Van Rost L., Liyod R., O'Connor D. Chromogranin in bronchopulmonary neuroendocrine cells. Immunocytochemical detection in human, monkey and pig respiratory mucosa. *J. Histochem. Cytochem.* 1987; 35 (1): 113–118.
8. Kvetnoj I.M. ARUD-sistema (strukturno-funkcional'naya organizatsiya, biologicheskoe znachenie v norme i patologii). *Uspehi fiziol. nauk*. 1987; 18 (1): 84–102.
9. Kvetnoj I.M., Rajhlin R.T. Klinicheskaya patologiya ARUD-sistemy (apudopatii). *Klin. medicina*. 1978; 56 (11): 15–22.
10. Fujita T. The gastro-enteric endocrine cells and their paraneuronic nature. In: *Chromaffin, enterochromaffin and related cells*. Amsterdam: Elsevier. 1976. 191–208 p.
11. 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.
12. Solcia E., Creutzfeldt W., Falkmer S. et al. Human gastroenteropancreatic endocrine-paracrine cells: Santa Monica, 1980. Classification. In: *Cellular basis of chemical messengers in the digestive system*. London, Toronto, Sidney, San-Francisco: Acad. Press. 1981. 159–165 p.
13. Aruin L.I., Zverkov I.V., Vinogradov V.A. `Endokrinnye kletki zheludochno-kishechnogo trakta. *Klin. medicina*. 1987; 65 (6): 22–31.
14. Rossol'ko G.N. `Endokrinnye kletki `epiteliya zheludka v ontogeneze beloj krysy. *Arhiv anatomii, gistologii i `embriologii*. 1987; 92 (4): 86–92.
15. Blinova S.A. `Endokrinnye kletki APUD-sistemy v organah dyhaniya cheloveka. *Arhiv anatomii, gistologii i `embriologii*. 1987; 83 (6): 69–74.
16. Sundler F., Hakanson R. Gastro-entero-pancreatic endocrine cells in higher mammals, with special reference to their ontogeny in pig. In: *Evolution and Tumor Pathology of the Neuroendocrine System / S. Falkmeier, R. Hakanson, F. Sundler (eds.)*. Amsterdam: Elsevier. 1984. 111–135 p.
17. Ekelund M., Hakanson R., Hedenbro J. et al. Endocrine cells and parietal cells in the stomach of developing rat. *Acta physiol. scand.* 1985; 124 (4): 483–497.
18. Falileev G.V. Zollingera-`Ellisona sindrom. *BME. Izd. Sh. M.: Sovetskaya `enciklopediya*. 1978. T. 8. 1381–1382 s.
19. Yaglov V.V., Eleckij Yu.K. Morfologiya i klassifikatsiya acino-ostrovkovykh kletok podzheludochnoj zhelezy. *Arhiv anatomii, gistologii i `embriologii*. 1975; 69 (12): 20–24.
20. Yaglov V.V. Evolutionary morphology and classification of pancreatic acinar-islet cells / T.A.I. Grillo, L. Leibson, A. Epplé (eds.). Oxford: Pergamon Press. 1976. 377 p.
21. Yaglov V.V., Yaglova N.V. Aktual'nye problemy biologii acinoostrovkovykh kletok podzheludochnoj zhelezy. *Vestnik RAMN*. 2010; 7: 28–35.
22. Pictet R., Rall L., Phelps P., Rutter W. The neural crest and the origin of the insulin-producing and other gastrointestinal hormone-producing cells. *Science*. 1976; 191: 191–192.
23. Andrew A., Rawdon B. The embryonic origin of connective tissue mast cells. *J. Anat.* 1987; 150: 219–227.
24. Krylova M.I. Hromogranin A: immunocitohimicheskaya lokalizatsiya v sekretornykh granulakh kardiomiocitov predserdij lyagushki. *Citologiya*. 2007; 49 (7): 538–543.
25. Boronihina T.V. Bul'bouretral'nye zhelezy. *Morfologiya*. 2005; 127 (3): 84–89.
26. Boronihina T.V., Demura S.A., Yackovskij A.N. `Endokrinocitny bul'bouretral'nykh zhelez cheloveka. *Morfologiya*. 2005; 127 (3): 52–54.
27. Schonhoff S., Giel-Moloney M., Leiter A. Minireview: Development and Differentiation of Gut Endocrine Cells. *Endocrinology*. 2004; 145 (6): 2639–2644.
28. Iwatsuki H., Suda V. Keratin 20 expressed in the endocrine and exocrine cells of the rabbit duodenum. *Acta histochem. Cytochem.* 2007; 1–6: 123–130.
29. Rajhlin N.T., Mahnik G., Katenkamp D. Nekotorye predstavleniya ob APUD-sisteme (diffuznoj `endokrinnoj sisteme) / V kn.: APUD-

- система: dostizheniya i perspektivy izucheniya v onkoradiologii i patologii. *Sb. trudov NII Med. radiologii AMN SSSR. Obninsk.* 1988. 5–19 s.
30. Kostyukevich S.V. Differencirovka `endokrinnih kletok `epiteliya slizistoj obolochki tolstoj kishki u cheloveka i nekotoryh predstavitelej pozvonochnyh. *Citologiya.* 2004; 46 (6): 506–513.
 31. De Lellis R., Dayal Y. The Neuroendocrine System. In: *Histology for Pathologists (3rd ed.) / Stacey E. Mills (ed.). Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business.* 2007. 1240 p.
 32. Ugolev A.M. `Evolyuciya pischevareniya i principy `evolyucii funkcij. `Elementy sovremennogo funkcionalizma. L.: *Nauka, Leningradskoe otdelenie.* 1985. 544 s.
 33. Yaglov V.V. Markery v morfologii i strategiya ih issledovaniy. *Sb. nauchn. trudov III nauchn. konf. «Klinicheskaya morfologiya novoobrazovaniy `endokrinnih zhelez».* M.: *MONIKI.* 2010. 116–120 s.
 34. Weichselbaum M., Sparrow M., Hamilton E., Thompson P., Knight D. A confocal microscopic study of solitary pulmonary neuroendocrine cells in human airway epithelium. *Respiratory Research.* 2005; 6: 115–125.
 35. Gurevich L.E., Kazanceva I.A., Korsakova N.A., Bobrov M.A. Sovremennaya morfologicheskaya diagnostika nevro`endokrinnih opuholej po materialam patologoanatomicheskogo otdeleniya MONIKI. *Sb. nauchn. trudov III nauchn. konf. «Klinicheskaya morfologiya novoobrazovaniy `endokrinnih zhelez».* M.: *MONIKI.* 2010. 27–32 s.
 36. Derizhanova I.S. Trudnosti i protivorechiya v voprosah diagnostiki i lecheniya nevro`endokrinnih opuholej zheludochno-kishechnogo trakta. *Sb. nauchn. trudov III nauchn. konf. «Klinicheskaya morfologiya novoobrazovaniy `endokrinnih zhelez».* M.: *MONIKI.* 2010. 41–45 s.
 37. Yaglov V.V., Yaglova N.V. Osnovy citologii, `embriologii i obshej gistologii. M.: *KolosS.* 2008. 276 s.
 38. Shahlamov V.A., Makar' V.I. `Entero`endokrinnye kletki, ih struktura i funkcii. *Arhiv anatomii, gistologii i `embriologii.* 1985; 89 (9): 7–17.
 39. Yaglov V.V., Lomonosova G.A. Diffuznaya `endokrinnaya sistema. Itogi i perspektivy issledovaniya. *Uspehi sovremennoj biologii.* 1985; 99 (2): 264–276.
 40. Yaglov V.V. Aktual'nye problemy biologii diffuznoj `endokrinnoy sistemy. *Arhiv anatomii, gistologii i `embriologii.* 1989; 96 (1): 14–29.
 41. Walsh J. Gastrointestinal hormones. In: *Physiology of the gastrointestinal tract / L. Johnson, D. Alpers, J. Christensen, E. Jacobson, J. Walsh (eds.). (3rd ed.). New York: Raven Press.* 1994. 1–128 p.
 42. Walsh J. Gastrin. In: *Gut peptides: biochemistry and physiology / J. Walsh, G. Dockray (eds.). New York: Raven Press.* 1994. 75–121 p.
 43. Sjölund K., Sanden G., Hakanson R., Sundler F. Endocrine cells in human intestine: an immunocytochemical study. *Gastroenterology.* 1983; 85: 1120–1130.
 44. Drucker D. Biological actions and therapeutic potential of the glucagons-like peptides. *Gastroenterology.* 2002; 122: 531–544.
 45. Reinecke M. Neurotensin. Immunocytochemical localization in central and peripheral nervous system and in endocrine cells and its functional role as neurotransmitter and endocrine hormone. *Prog. Histochem. Cytochem.* 1985; 16: 1–172.
 46. Ferris C., Carraway R., Hammer R., Leeman S. Release and degradation of neurotensin during perfusion of rat small intestine with lipid. *Regul. Pept.* 1985; 12: 101–111.
 47. Baca I., Feurle G., Schwab A., et al. Effect of neurotensin on exocrine pancreatic secretion in dogs. *Digestion.* 1982; 23: 174–183.
 48. Armstrong M., Parker M., Ferris C., Leeman S. Neurotensin stimulates [³H] oleic acid translocation across rat small intestine. *Am. J. Physiol.* 1986; 251: 823–829.
 49. Guo Y., Townsend J. Gastrointestinal hormones and gastrointestinal cancer growth. In: *Gastrointestinal endocrinology. Greeley G.H. Jr., N.J. Totowa (eds.). Humana Press Inc.* 1999. 189–214 p.
 50. Sakata I., Nakamura K., Yamaraki M., et al. Ghrelin-producing cells exist as two types of cells, closed- and opened-type cells, in gastrointestinal tract. *Peptides.* 2002; 23 (3): 531–536.
 51. Dieguez C., Casanueva F.F. Ghrelin: a step forward in the understanding of somatotroph cell function and growth regulation. *Eur. J. Endocrinol.* 2000; 142: 413–417.
 52. Yoshihara F., Kojima M., Hosoda H., et al. Ghrelin: a novel peptide for growth hormone release and feeding regulation. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Care.* 2002; 4: 391–395.
 53. Volante M., Rosas R., Ceppi P. et al. Obestatin in human neuroendocrine tissues and tumours: expression and effect on tumour growth. *J. Pathology.* 2009; 218 (4): 458–466.
 54. Wingate D. The eypeptide system, a general theory of gastrointestinal hormones. *Lancet.* 1976; 307 (7958): 529–532.
 55. Ugolev A.M. `Enterinovaya (kishechnaya gormonal'naya) sistema. L.: *Nauka, Leningradskoe otdelenie.* 1978. 315 s.
 56. Yaglov V.V., Ptashkas Yu.R. Reakcii `endokrinnih kletok zheludochno-kishechnogo trakta v otvet na vozdejstvie 3,6-dihlorpikolinovoy kisloty. *Byull. `eksper. biol. i med.* 1989; 6: 758–761.
 57. Steiner D., Terris S., Shu J., Rubinstein A. Chemical and biological aspects of insulin and proinsulin. In: *Insulin, islet pathology—islet function—islet treatment / R. Luft (ed.). Molndal, Sweden: Lindgren&Soner AB.* 1976. 245 p.
 58. Tr`ek N.S. `Evolyuciya mehanizmov sekrecii insulina. *V kn.: `Evolyucionnaya `endokrinologiya podzheludochnoj zhelezy.* L.: *Nauka.* 1977. 192–203 s.
 59. Creutzfeld W., Arnold R., Creutzfeld C. et al. Biochemical and morphological investigation of 30 human insulinomas. Correlation between the tumor content of insulin and proinsulin-like components and histological and ultrastructural appearance. *Diabetology.* 1973; 9: 217–231.
 60. Zetler G. The peptidergic neuron — a working hypothesis. *Biochem. Pharmacol.* 1978; 25: 1817–1818.
 61. Pollak Dzh. M., Blum S.R. Peptidergicheskaya innervaciya zheludochno-kishechnogo trakta. V kn. *Zheludochno-kishechnye gormony i patologiya pischevaritel'noj sistemy / Pod red. M. Grossmana i dr. Per. s angl. M.: Medicina.* 1981. 272 s.
 62. Thomas R., Hellmich M., Townsend C., Jr., Evers B. Role of gastrointestinal hormones in proliferation of normal and neoplastic tissues. *Endocrine Reviews.* 2003; 5 (24): 571–599.
 63. Fernandez-Martinez A., Bajo A., Sanchez-Chapado M., et al. Vasoactive intestinal peptide behaves as a pro-metastatic factor in human prostate cancer cells. *Prostate.* 2009; 69(7): 774–786.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Яглов Валентин Васильевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией развития эндокринной системы НИИ морфологии человека РАМН

Адрес: 117418, Москва, ул. Цюрупы, д. 3

Тел./факс: (499) 120-80-65

Яглова Наталья Валентиновна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории развития эндокринной системы НИИ морфологии человека РАМН

Адрес: 117418, Москва, ул. Цюрупы, д. 3

Тел.: (499) 120-80-65

E-mail: yaglova@mail.ru