

© Коллектив авторов, 1998
УДК 611.346.2.018.72:612.4.001

С.В.Костюкевич, А.А.Пузырев и В.Ф.Иванова

ЭНДОКРИННЫЙ АППАРАТ ЭПИТЕЛИЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЧЕРВЕОБРАЗНОГО ОТРОСТКА ЧЕЛОВЕКА (червеобразный отросток — эндокринная железа, функционирующая в эмбриональный период?)

Кафедра медицинской биологии и общей генетики (зав. — проф. А.А.Пузырев) Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И.Мечникова

Значительным достижением современной теоретической и экспериментальной гастроэнтерологии является формирование концепции о гастроэнтеропанкреатической (ГЭП) системе, эндокринные клетки которой диффузно рассеяны в эпителии пищеварительного тракта и находятся в панкреатических островках поджелудочной железы [41, 63, 66]. Гормоны, продуцируемые эндокриноцитами ГЭП-системы, оказывают эндокринное, паракринное и экзокринное действие, проявляя, тем самым, ведущую роль в регуляции пищеварительных процессов и других функций организма [23, 79, 81, 86, 91].

Благодаря широкому использованию методов электронной микроскопии и иммуноцитохимии, достигнуты значительные успехи в исследовании клеток, участвующих в синтезе и секретируемых гормонов [14, 39—41, 80, 86, 127, 129]. О прогрессе в изучении клеток ГЭП-системы можно судить по классификациям входящих в нее клеток. Первая классификация, принятая в 1969 г. в Висбадене, включала 7 типов эндокриноцитов [77], вторая, принятая в 1973 г. в Болонье, — 10 типов [125], третья — в Лозанне в 1977 г. — основывалась на различиях в структуре секреторных гранул эндокриноцитов и характере секрета и включала 15 типов эндокриноцитов [126]. Последняя, четвертая классификация, принятая в 1980 г. в Санта-Монике, основываясь на предыдущей Лозаннской классификации, включает 19 типов эндокриноцитов [127]. Данные классификации не выделяют червеобразный отросток (ЧО), рассматривая его, по-видимому, как составную часть толстой кишки.

1. ЧО человека как объект исследования

Многочисленные исследования в последние 10—15 лет, имеющие целью изучение строения и топографических особенностей ГЭП-системы позвоночных, редко затрагивали в качестве объекта наблюдения ЧО. В историческом плане

это можно объяснить тем, что ЧО человека многие рассматривают не более как рудимент, отражающий филогенетическую связь человека с зоологическими предками [16, 42, 65]. В противоположность этому ряд исследователей рассматривают ЧО как филогенетически новое образование, появившееся лишь у антропоидных обезьян и человека [21, 48, 62].

Значительные трудности в проведении исследования ЧО вызваны тем обстоятельством, что неоднократно оправдывавший себя филогенетический подход, дающий широкую биологическую основу трактовке полученных результатов, не может быть применен к решению данной проблемы. Вопрос о наличии ЧО у позвоночных животных является предметом дискуссий. Так, согласно И.И.Шмальгаузену [65], у многих грызунов (кролик, заяц), некоторых хищных и непарнокопытных, а также полуобезьян имеется орган, аналогичный ЧО человека. В то же время такой крупнейший специалист по сравнительной анатомии как В.Н.Желенов [16] отмечает, что ЧО человека представляет собой образование, аналог которого может быть выявлен только у узконосых обезьян, преимущественно антропоидов. Подавляющее число специалистов придерживаются этой точки зрения [21, 31]. Многие авторы, изучавшие анатомию животных, считали данное положение само собой разумеющимся и не упоминали о наличии ЧО у животных, выделяя лишь такую анатомическую структуру как слепую кишку [2, 17, 61].

Наряду с этим, в литературе появляются сообщения [7, 10, 13, 18, 33, 34, 57, 58], авторы которых, экспериментируя на слепой кишке кошки, собаки, крысы и ЧО кролика, не объясняя критериев выбора объекта исследования, полностью экстраполируют полученные результаты на человека, отождествляя тем самым его ЧО с изучаемыми структурами. Однако показано, что ЧО кролика является своеобразным придатком слепой кишки, выполняющим роль лимфоидного органа [53], и его нельзя прирав-

нивать к ЧО приматов, образующимся в результате редукции большей части самой слепой кишки (дистальная часть эмбриональной слепой кишки перестает увеличиваться в объеме, тогда как проксимальная продолжает расти) при неодинаковой функции [15, 31]. Имеются работы по изучению организации лимфоидной ткани слепой кишки мышей [4, 35], на основании результатов которых авторы рассматривают ее дистальную часть как морфофункциональный эквивалент ЧО человека и предлагают использовать в качестве экспериментальной модели при изучении заболеваний ЧО.

Еще С.М.Рубашёв [48] отмечал: «само собой разумеется, нашим главным руководителем могут быть только наблюдения на человеке, ибо положение ЧО у него совершенно своеобразно, и с этой точки зрения, опыты на животных могут давать только повод для некоторых аналогий» (стр. 29). В этой связи Б.М.Хромов [62] указывал, «что многочисленные эксперименты на кроликах и собаках с моделированием так называемого ЧО не внесли (да и не могли внести) какой-либо ясности в этиологию и патогенез аппендицита у человека именно из-за особенностей ЧО человеческого организма» (стр. 66).

Исходя из приведенных данных, следует, что для изучения эндокринного аппарата ЧО может быть избран таковой только человека или антропоидных обезьян.

2. Гистотопография эндокриноцитов в эпителии слизистой оболочки ЧО человека

Эндокринный аппарат ЧО в пренатальном периоде представлен системой эндокриноцитов, распределенных диффузно в составе эпителия, иногда группами по 2—3 клетки; у взрослых эндокриноциты располагаются преимущественно в нижней трети крипт среди эпителиоцитов, как правило, одиночно [25, 26, 122].

Первые эндокриноциты в эпителии слизистой оболочки ЧО выявляются на 11-й неделе внутриутробного развития [25, 43, 122]. Вначале они идентифицируются в проксимальном отделе ЧО, в то время как в дистальном — отсутствуют [25], что, по-видимому, связано с наличием в последнем зоны роста и бурным развитием ЧО в этот период [8]. Появление дифференцирующихся эндокриноцитов наблюдается на фоне индифферентного эпителиального пласта, т.е. еще до выявления специализированных экзокринных элементов, что позволяет сделать предположение об участии эндокриноцитов (а именно, их гормонов) в регуляции механизмов эмбрионального гистогенеза [27].

На 11-й неделе эмбриогенеза эндокриноци-

ты выявляются только в половине случаев, имеются наблюдения, когда они отсутствуют даже на 12-й неделе плодного периода [25]. С целью более точной диагностики срока эмбриогенеза была предпринята попытка установить зависимость между длиной ЧО и сроком внутриутробного развития. Полученные данные показали, что из-за индивидуального разброса строгой зависимости между этими показателями нет и использовать длину ЧО для определения возраста плода нецелесообразно. Это подтверждают выводы О.В.Волковой и М.И.Пекарского [8], которые подчеркивают, что описание развития ЧО, вследствие значительных колебаний, трудно уложить в какие-то строгие временные рамки. Во все исследованные сроки эмбриогенеза количество эндокриноцитов в ЧО сильно варьирует [25], что, вероятно, связано с разницей в степени дифференцировки этого органа и с функциональной лабильностью его эндокринного аппарата. Существенная индивидуальная разница количественного содержания эндокриноцитов в ЧО характерна и для взрослого организма [26], особенностью которого является развитие в этом органе процессов склероза и облитерации, время наступления и степень выраженности последних весьма индивидуальны [12, 49]. Индивидуальный разброс количественных показателей эндокриноцитов отмечен и в других отделах пищеварительного тракта, находящихся в различных функциональных состояниях [92, 115, 118].

В период появления первых эндокриноцитов, на 11—12-й неделе, имеет место значительное различие их количественного содержания в ЧО и в толстой кишке (рис. 1). Это отражает органоспецифичность эндокринного аппарата ЧО. Конечно, впоследствии необходимо провести статистическое изучение данного наблюдения. С 11-й по 13-ю неделю внутриутробного развития выявлено значительное увеличение количества эндокриноцитов (с 174 до 439 клеток на 1 мм²). В дальнейшем (до 27-й недели), при значительном индивидуальном разбросе количества эндокриноцитов, среднее значение этого показателя остается постоянным (в среднем 350 клеток на 1 мм²) [25]. Индивидуальные колебания их содержания свидетельствуют о функциональной лабильности эндокринного аппарата ЧО. Максимальная численная плотность эндокриноцитов в нем в эмбриональный период в 2 раза больше таковой в двенадцатиперстной кишке [122].

Значительный интерес представляют данные соотношения аргирофильных (суммарно все типы эндокриноцитов, исключая D-клетки [83, 84]) и аргентаффиновых (энтерохромаффиновые или ЕС-клетки [123]) эндокриноцитов на

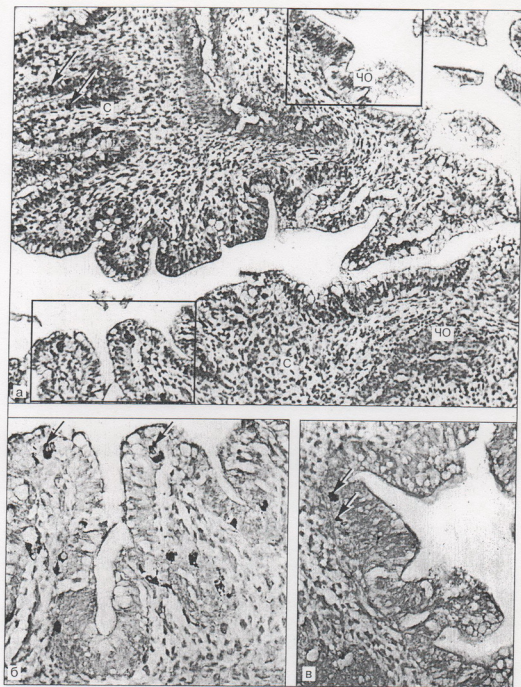


Рис. 1. Эндокриноциты (стрелки) эпителия слизистой оболочки цеко-аппендикулярного перехода у плода человека 12 нед (а). б — участок слизистой оболочки слепой кишки (С), выделенный рамкой; в — участок слизистой оболочки червеобразного отростка (ЧО), выделенный рамкой. Импрегнация нитратом серебра по Гримелиусу. а — об. 10, ок. 8; б, в — об. 20, ок. 8.

Fig. 1. Endocrinocytes (arrows) from mucosal epithelium of ceco-appendicular region in human 12 wks foetus (a).

б — area of cecal mucosa (C), (framed); в — area of appendicular mucosa (ЧО), (framed). Grimelius silver nitrate impregnation. а — об. 10, ок. 8; б, в — об. 20, ок. 8.

протяжении онтогенеза. После появления первых эндокриноцитов наблюдается тенденция к увеличению доли аргентаффинных клеток, уже с 13—14-й недели отмечается их преобладание, которое в последующем увеличивается [25]. Известно, что преобладание ЕС-клеток над другими типами эндокриноцитов — характерный признак диффузной эндокринной системы эпителия пищеварительного тракта взрослых организмов, в связи с чем выявленную в эмбриогенезе динамику содержания ЕС-клеток можно рассматривать в качестве одного из показате-

телей дифференцировки эндокринного аппарата ЧО. С этих позиций можно сделать заключение о наступлении его ранней структурно-функциональной зрелости.

Распределение эндокриноцитов в эпителии по отделам ЧО на протяжении онтогенеза постоянно. У плода наибольшее число аргирофильных клеток содержится в дистальном отделе ЧО и уменьшается к проксимальному [25]. У взрослых их распределение имеет обратный характер, наибольшее количество клеток в проксимальном отделе ЧО и уменьшается к дис-

тальному [26]. Это, по-видимому, связано с развитием у взрослых процессов склероза и облитерации ЧО преимущественно в дистальном отделе [49]. Аналогичная возрастная инверсия наблюдается и при распределении в нем лимфатических узлов [50].

Количество эндокриноцитов в ЧО взрослого человека в норме составляет $12,3 \pm 2,02$ клеток на 1 мм^2 слизистой оболочки [26], что, видимо, является минимальной величиной на протяжении всего пищеварительного тракта в данный период онтогенеза.

3. Идентификация типов эндокриноцитов в эпителии слизистой оболочки ЧО человека

По классификации, принятой в 1980 г. в Санта-Монике, выделяют 19 типов эндокриноцитов ГЭП-системы, из них в толстой кишке 4 типа: ЕС, D, D₁, L [127]. Основными критериями различия клеток является строение и в меньшей степени величина гранул [126, 127], реальный размер которых может не совпадать с изображением, полученным при электронной микроскопии из-за фиксации в глутаральдегиде [116].

В эпителии слизистой оболочки ЧО человека во внутриутробный период выявлены 7 типов эндокриноцитов [27], самые многочисленные из них — ЕС-клетки (рис. 2, а, б), локализацию которых описал P.Gorgollon [82]. Иммуноцитохимически были также идентифицированы в эпителии ЧО человека серотонин и субстанция P [88, 96], которые секретируются этим типом клеток [127]. ЕС-клетки характеризуются полиморфизмом эндокринных гранул и высокой электронной плотностью их содержимого, окружённого гладкой непрерывной мембраной. Диаметр гранул варьирует от 150 до 300 нм. Апоикальная поверхность большинства ЕС-клеток контактирует с просветом ЧО, в базальной части сосредоточена основная масса гранул. Располагаясь на базальной мембране, ЕС-клетки нередко образуют вдоль неё длинные цитоплазматические отростки, заполненные секреторным материалом [27].

2-й тип — неоднородная по функциональным свойствам группа D₁-клеток (см. рис. 2, в), объединённых на основании общности строения секреторных гранул [127]. Они имеют округлые гранулы средних размеров (168,9 нм) разнообразной электронной плотности с хорошо различимой окружающей их мембраной [27]. Клетки со сходной ультраструктурой в эпителии ЧО человека описаны P.Gorgollon [82]. Н.Höfler et al. [88] в результате иммуноцитохимического исследования обнаружили в эпителии слизистой оболочки ЧО вазоактив-

ный интестинальный пептид (VIP), который наряду с другими компонентами содержится в D₁-клетках [127].

3-й тип представлен D-клетками с округлыми или овальными, крупными (279 ± 17 нм) секреторными гранулами, низкой или умеренной электронной плотности, занимающими значительную часть цитоплазмы. У более электронно-плотных гранул мембрана просматривается на всем её протяжении, в менее плотных — трудно различима или вообще не видна [27]. Соматостатин, локализующийся в D-клетках [127] эпителиа слизистой оболочки ЧО человека выявлен рядом исследователей [88, 96].

4-й тип составляют L-клетки (рис. 3, в), отличительной особенностью которых является крупный размер гранул (295 ± 23 нм) округлой формы, высокой электронной плотности содержимого, отделенной от мембраны узким электронно-прозрачным промежутком [27]. Энтероглюкагон, содержащийся в L-клетках пищеварительного тракта [127], выявлен иммуноцитохимически и в эпителии ЧО человека [88, 96].

5-й тип — P-клетки (см. рис. 2, г), имеющие обычно веретеновидную форму, содержат самые мелкие округлые гранулы (112 ± 6 нм) средней электронной плотности, между их сердцевиной и мембраной виден значительный просвет. Количество гранул в цитоплазме P-клеток невелико [27], их гормональный профиль до настоящего времени не выяснен [127].

К 6-му типу эндокриноцитов относятся I-клетки с электронно-плотными гранулами среднего размера ($154,2 \pm 2,2$ нм), мембрана вокруг которых, как правило, не выявляется. Гранулы, сосредоточенные в базальной части клетки, располагаются плотно друг к другу [27]. Е.Л.Работникова [43] высказала предположение о возможном наличии в эпителии ЧО человека эндокриноцитов, подобных I-клеткам, однако ультраструктура исследованных ею элементов не соответствует таковым.

Помимо эндокриноцитов рассмотренных типов, идентифицированных по международной классификации клеток ГЭП-системы [127], в ЧО плода человека обнаружены эндокриноциты 7-го типа [27], которые без иммуноцитохимического исследования невозможно отнести к какому-либо определенному типу. Они содержат небольшие (133 ± 17 нм) гранулы округлой или овальной формы, высокой или средней электронной плотности. Ограничивающей сердцевины мембраны нет. Количество гранул в клетках невелико.

Большинство эндокриноцитов в ЧО плодов человека представлены ЕС-клетками, многочисленны также D₁-клетки, значительно реже встречаются D-, L- и P-клетки, эндокриноциты же 1-го и 7-го типа единичны [27]. Как видно

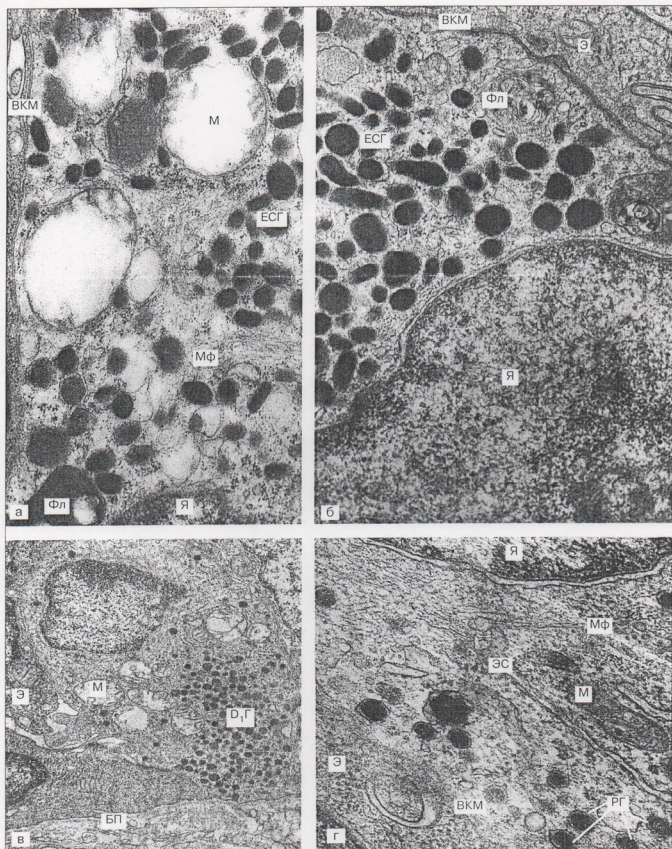


Рис. 2. Эндокриноциты ЕС (а, б), D₁ (в), P (r) в эпителии слизистой оболочки червеобразного отростка человека при флегмонозном воспалении.

БП — базальная пластинка; М — митохондрия; Мф — микрофиламенты; ВКМ — внешняя клеточная мембрана; Фл — фаголизосома; Э — эпителиоцит; ЭС — эндоплазматическая сеть; Я — ядро, D₁Г — D₁-гранулы; ЭСГ — ЕС-гранулы; РГ — P-гранулы. Ув.: а, б — 28 000; в — 8400; г — 44 000.

Fig. 2. EC (a, б), D₁ (в), and P (r) endocrinocytes from human appendicular mucosal epithelium in phlegmonous inflammation. БП — basal lamina; М — mitochondria; Мф — microfilaments; ВКМ — plasma membrane; Фл — phagolysosome; Э — epitheliocyte; ЭС — endoplasmic reticulum; Я — nucleus; D₁Г — D₁-granules; ЭСГ — EC-granules; РГ — P-granules. Magn.: а, б — 28000; в — 8400; г — 44000.

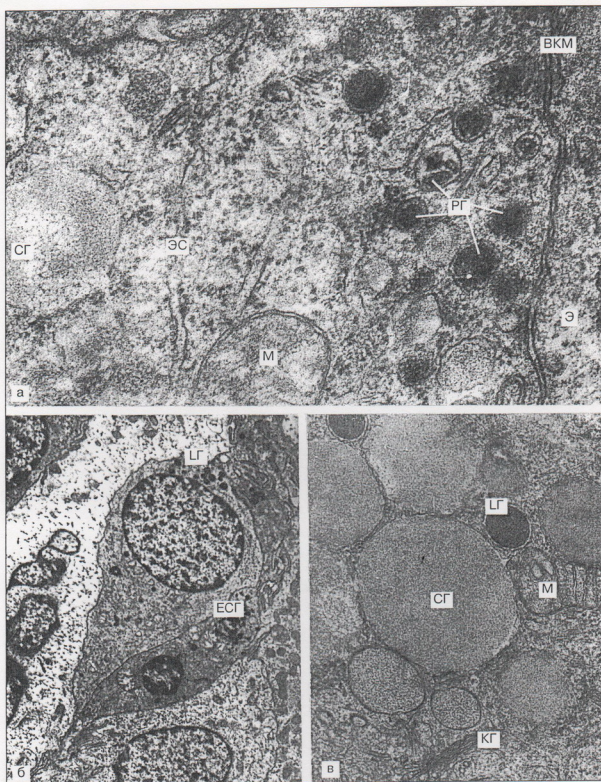


Рис. 3. Эндокриноциты и смешанные клетки эпителия слизистой оболочки червеобразного отростка плодов человека 21 нед (а), 25 нед (б) и 24 нед (в).

а — смешанная клетка, содержащая слизистые и Р-гранулы; б — эндокриноциты L и ЕС; в — смешанная клетка, содержащая слизистые и L-гранулы. КГ — комплекс Гольджи; ЛГ — L-гранулы; СГ — слизистые гранулы. Остальные обозначения те же, что на рис. 2. Ув.: а — 56 000; б — 8400; в — 28 000.

Fig. 3. Endocrinocytes and mixed cells from appendicular mucosal epithelium in human 21 (a), 25 (b) and 24 (v) wks embryos.

а — mixed cell containing mucoid granules and P-granules; б — L and EC endocrinocytes; в — mixed cell containing mucoid granules and L granules; КГ — Golgi complex; ЛГ — L-granules; СГ — mucosal granules. Other designations are the same as in Fig. 2. Magn.: а — 56 000; б — 8400; в — 28 000.

из приведенных данных, ЧО по составу эндокриноцитов отличается от толстой кишки, в которой выделяют лишь 4 типа клеток [127]. Это еще раз подтверждает специфичность этого органа и необходимость при классификации эн-

докриноцитов ГЭП-системы отдельно рассматривать его эндокринный аппарат.

Давно замечено, что кроме эндокриноцитов, входящих в состав эпителия кишки, инкреторные клетки могут встречаться в собственной

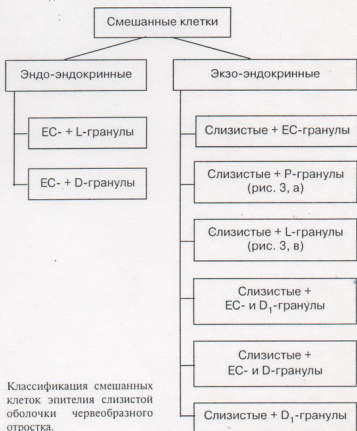
пластинке слизистой оболочки [101]. Наиболее часто они наблюдаются в патологически измененных ЧО [101, 105], гораздо реже в других отделах пищеварительного тракта, в частности, в желудке [131], тонкой [121] и толстой кишке [117]. Эндокриноциты в собственной пластинке слизистой оболочки ЧО находятся в составе так называемых нейроэндокринных [115] или энтерохромаффинно-клеточных нервно-волокнистых комплексов [69], которые, кроме эндокриноцитов, содержат нейроны, шванновские клетки, многочисленные нервные отростки, иногда контактирующие с эндокриноцитами при помощи синапсов. Весь комплекс окружает мембрана [69, 92, 104, 105, 115].

О происхождении эндокриноцитов собственной пластинки слизистой оболочки нет единого мнения. Некоторые авторы рассматривают их образование как результат так называемого почкования и отщуривывания кишечного эпителия [92, 105, 124]. Процессу почкования предшествует пролиферация ядер в области основания крипт. Из таких участков возникают «плазматические почки», проникающие через базальную мембрану в подлежащую соединительную ткань и затем отделяющиеся от эпителия крипт. Другие исследователи, основываясь на тесной связи эндокриноцитов с нервной системой и отсутствии количественной корреляции между эндокринными клетками эпителия и субэпителиальными эндокриноцитами, пришли к заключению о их нейродермальном происхождении [69, 94, 114, 115, 120]. В связи с этим, отождествлять эндокриноциты эпителия и собственной пластинки слизистой оболочки на данном этапе исследований нецелесообразно. Все же интересно отметить эндокриноцитарный состав нейроэндокринных комплексов собственной пластинки слизистой оболочки ЧО человека: Тем более, что J.Rode et al. [115] отметили идентичность ЕС-клеток эпителия слизистой оболочки и ее собственной пластинки. L.Paradaki et al. [109], на основании электронно-микроскопических данных, в нейроэндокринных комплексах выделили четыре типа эндокриноцитов. Первый тип клеток значительно преобладает. Эти клетки содержат в цитоплазме большие, электронно-плотные, полиморфные гранулы в диаметре около 280 нм с гранулярной сердцевиной. Они морфологически неотличимы от энтерохромаффинных (ЕС) клеток эпителия ЧО [104, 109, 115]. Клетки трех других типов имели в своей цитоплазме круглые гранулы, различные по электронной плотности и диаметру. Клетки второго типа содержат гранулы с электронно-плотной сердцевиной, диаметром от 75 до 175 нм; третьего типа — гранулы с сердцевиной различной электронной плотно-

сти, диаметром от 80 до 120 нм; четвертого типа — гранулы также различной электронной плотности, но малого диаметра от 50 до 90 нм. Идентификацию 2–4-го типов эндокриноцитов по классификации клеток ГЭП-системы авторы не проводили.

В эпителии ЧО плода человека наряду с типичными эндокриноцитами выявлены клетки, содержащие в цитоплазме гранулы нескольких типов, слизистые и эндокринные в различных сочетаниях (схема) [27]. Ранее в панкреатических островках поджелудочной железы и в двенадцатиперстной кишке они условно были названы смешанными эндокриноцитами [36, 37, 40]. Наиболее полная классификация данных клеток эпителия пищеварительного тракта дана [40] на примере двенадцатиперстной кишки. Авторы обнаружили, что в смешанных эндо-эндокринных клетках постоянно присутствуют D-гранулы. Ранее это было показано для смешанных клеток панкреатических островков поджелудочной железы позвоночных животных [9]. В то же время, из приведенной схемы видно, что в смешанных клетках ЧО, содержащих два типа эндокринных гранул, один из них обязательно был представлен типом ЕС.

Данных об идентификации типов эндокриноцитов в эпителии ЧО у взрослых людей в норме в литературе не обнаружено, что, по-видимому, связано с относительной сложностью получения материала для исследования. Вместе с тем при воспалении ЧО в его эпителии выявлены 5 типов эндокриноцитов: ЕС, D₁, L, I, P [28].



4. Дифференцировка эндокриноцитов эпителия слизистой оболочки ЧО человека

Источником образования всех типов эндокриноцитов ЧО являются эпителиальные камбиальные клетки [29]. Они характеризуются небольшим размером, светлой цитоплазмой, высоким ядерно-цитоплазматическим отношением, слабым развитием всех мембранных оргanelл, значительным количеством свободных рибосом. У взрослых с усилением воспалительной реакции при аппендиците, наряду с увеличением количества эндокриноцитов [26], отмечено возрастание в эпителии крипт количества камбиальных элементов, что свидетельствует об интенсивной клеточной репродукции в данных условиях.

Первые выявляемые малодифференцированные эндокриноциты во внутриутробном периоде наблюдаются с 11-й недели [27] на фоне недифференцированного эпителиального пласта; отличительной их особенностью является наличие в цитоплазме отдельных эндокринных гранул, не имеющих еще признаков типовой специализации. В процессе дифференцировки эндокриноцитов, а именно развития мембранных структур, снижения содержания свободных рибосом, накопления и созревания секреторных гранул, становится возможна их идентификация по типам [29].

Встречаются в эпителии также малодифференцированные смешанные клетки, которые уже на раннем этапе дифференцировки содержат два типа секреторных гранул: экзо- и эндокринные. Развитие этих клеток из камбиальных элементов теоретически может иметь несколько путей: из камбиальной клетки, из малодифференцированных мукоцитов, из малодифференцированных эндокриноцитов. Дифференцировка экзо-эндокриноцитов, через ряд переходных форм, идет путем изменения содержания оргanelл общего значения: уменьшения количества свободных рибосом, развития гранулярной эндоплазматической сети и комплекса Гольджи. Малодифференцированные эндокриноциты выявляются во все исследованные сроки эмбриогенеза и при воспалении [29].

Присутствие смешанных клеток в составе эпителия свидетельствует в пользу единого генеза экзо- и эндокриноцитов пищеварительного тракта [40, 41, 74, 76, 108].

Некоторые экзокриноциты, достигая определенного уровня развития, сохраняют способность к дифференцировке в клеточные типы различной гормональной функции, это проявляется в появлении эндокринных гранул на фоне слизистого секрета [29, 40, 108]. Образование эк-

зо-эндокриноцитов путем редифференцировки эндокриноцитов теоретически возможно, хотя недостаточно обоснованно. Вместе с тем отмечена продукция экзокринных гранул в комплексе Гольджи при наличии в цитоплазме эндокринных гранул [29]. H.Cheng [73], исследуя тонкую кишку мыши, описывал исчезновение эндокринных гранул из бокаловидных клеток при их продвижении по направлению к верхней части ворсинок. Трансформация эндокриноцитов в экзокриноциты через переходные стадии все же остается под вопросом. Более подробно описано развитие эндокриноцитов через ряд переходных форм из экзо-эндокриноцитов [29]. Последние являются, по-видимому, малодифференцированными, в пользу чего свидетельствует сохранение ими жизнеспособности в поджелудочной железе при посмертном аутолизе дольше дифференцированных эндокриноцитов [19]. Некоторые авторы [38, 76], изучая другие органы, проследили направление дифференцировки эндокриноцитов из эпителиальных клеток. Возможно этот процесс может протекать и в ЧО.

Этапы развития эндо-эндокриноцитов из-за очень редкой их встречаемости не выявлены [29]. В этом случае теоретически возможны 2 варианта: или происхождение от определенного смешанного предшественника каждого типа этих эндокриноцитов, или приобретение новой функции каким-либо типом дифференцированных эндокриноцитов.

Вопрос об энтодермальном происхождении клеток ГЭП-системы на данном этапе исследования не вызывает серьезных возражений [41, 68, 110]. Однако среди исследователей, являющихся сторонниками этого положения, нет единого мнения относительно конкретных источников образования эндокриноцитов. Обсуждаются, главным образом, три возможных способа генеза [41]: 1) дифференцировка камбиальных элементов; 2) митотическое деление эндокриноцитов; 3) трансформация в составе эпителия экзокриноцитов в эндокриноциты. Положение о том, что все типы эндо- и экзокриноцитов ЧО развиваются из камбиальных клеток эпителия, согласуется с данными, полученными рядом авторов [72, 74, 95] при исследовании других отделов пищеварительного тракта. Имеет место также и дифференцировка экзокриноцитов ЧО в эндокринные клетки [29]. Митотически делящихся эндокриноцитов в ЧО не выявлено [29].

Таким образом, секреторный аппарат эпителия ЧО, представленный различными типами экзокрино- и эндокриноцитов, можно рассматривать как структурно-функциональную организацию, имеющую единую гистогенетическую основу.

5. Эндокринный аппарат ЧО в условиях патологии

Значение ГЭП-системы в регуляции гомеостаза организма обусловило интерес к изучению ее при патологии и, в первую очередь, при заболеваниях органов пищеварения.

Исследованию реакции эндокринного аппарата плода человека на патологические внутриутробные изменения или заболевания матери уделено весьма незначительное внимание. Вместе с тем, описанный в литературе один случай наблюдения иллюстрирует актуальность работ в данном направлении. Так, у плода 23 нед, взятого от матери с синдромом Штейна—Левентала (синдром склерокистозных яичников), наблюдалось резкое увеличение содержания эндокриноцитов в ЧО (720 кл/мм^2) (рис. 4), последний на гистологических препаратах по числу инкреторных клеток напоминает скорее эндокринную железу, нежели пищеварительную трубку [25].

В пищеварительном тракте взрослого человека минимальная концентрация серотонина (продукт ЕС-клеток) наблюдается в ЧО [111, 112]. По-видимому, это, прежде всего, связано с процессами склероза и облитерации, свойственными этому органу у человека [12, 49]. О причинах данного процесса в литературе нет

единого мнения. Некоторые авторы считают облитерацию просвета ЧО следствием физиологической инволюции [12, 56], другие — ее причиной считают воспаление [104]. Структурные изменения в нем отмечаются после 15—16 лет и проявляются в относительно уменьшении толщины стенки ЧО, появлении признаков атрофии слизистой оболочки и склерозе подслизистой основы, снижении количества и величины желёз, утолщении стенки сосудов и соединительнотканной прослойки в мышечной оболочке. С возрастом данные изменения усиливаются и может наблюдаться частичная или полная облитерация просвета отростка. Характерной чертой этого процесса является то, что время наступления и выраженность изменений весьма индивидуальны [11, 49, 64]. По данным некоторых авторов, субэпителиальные эндокриноциты в ЧО обладают важной нейрогенной функцией, вызывающей гиперплазию нервов в подслизистой основе с образованием нейроматозных структур и облитерацией просвета [92, 104]. Указано на участие тучных клеток в процессе облитерации ЧО, так как в пищеварительном тракте наибольшее их количество содержится в ЧО [132, 133].

Субэпителиальные (стромальные) эндокриноциты являются также источником карциноидных опухолей в ЧО [69, 78, 88, 94, 99, 119, 120,

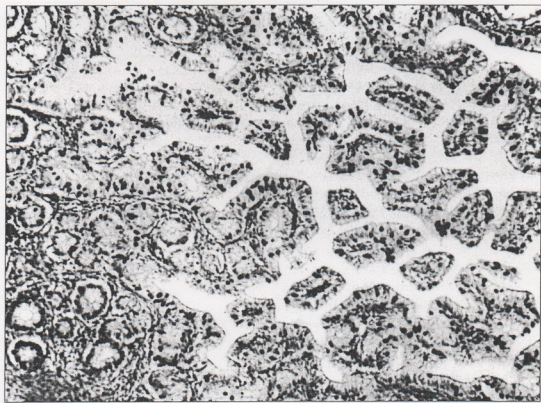


Рис. 4. Червеобразный отросток плода человека 23 нед развития, взятого от матери с синдромом Штейна—Левентала. Видно очень большое количество эндокриноцитов в виде черных пятен. Импрегнация нитратом серебра по Гримелиусу. Об. 3.7, ок. 8.

Fig. 4. Appendix of human 23 wks embryo from mother with Stein—Leventhal syndrome. Large number of endocrinocytes (seen as black patches). Grimelius silver nitrate impregnation. Ob. 3.7, oc. 8.

134]. При минимальном количестве ЕС-клеток в пищеварительном тракте в аппендиксе взрослого человека наблюдается максимальное число карциноидов (до 90%) [21, 30, 32, 128]. Средний возраст больных при карциноидах ЧО около 25–27 лет [21, 30], тогда как при карциноидах другой локализации — около 55–57 лет [21]. Карциноиды средних отделов пищеварительного тракта (в частности и ЧО) — это наиболее типичные в морфологическом отношении опухоли, секретирующие серотонин [21, 97, 98]. В подавляющем большинстве карциноиды располагаются в дистальном отделе ЧО (до 85%), гораздо реже — в теле и его основании [30, 97]. Дистальная половина или треть ЧО является также излюбленной локализацией при остром аппендиците [54]. Эту же локализацию имеют процессы склероза и облитерации ЧО, тогда как в проксимальной части в это время просвет еще свободен [1, 49]. W.L.Kinsey и P.A.V.Shaw [94] отметили, что плотность распределения субэпителиальных эндокриноцитов не равномерна по длине ЧО, они более многочисленны в дистальном отделе, чем у основания. Их количество у новорожденных небольшое и достигает своего максимума в подростковом возрасте [94, 120]. Таким образом, представленные гистотопография и возрастное распределение субэпителиальных эндокриноцитов находятся в прямой связи с распределением карциноидов ЧО [21, 94, 120], что позволяет сделать вывод о происхождении карциноидных опухолей ЧО из субэпителиальных эндокриноцитов [78, 88, 99, 100].

Для понимания функции ЧО важно отметить лишь относительную безопасность аппендикстомии у взрослых людей [70, 90]. Этому положению противопоставляются данные J.R.McVay [102], который обнаружил, что аппендикстомия в анамнезе имела у 18,3% умерших от рака толстой кишки, у 12,6% — от рака другой локализации. Аналогичные данные получены и другими исследователями [67, 71, 78, 85, 113]. Однако имеются работы, показывающие отсутствие данной зависимости [70, 89, 90, 93, 106].

Наибольшее внимание изменениям эндокриноцитов ГЭП-системы уделено при обследовании больных язвой желудка и двенадцатиперстной кишки, а также различными формами гастрита [5, 20, 46, 128, 130]. Состояние эндокриноцитов при других заболеваниях, в особенности толстой кишки и ЧО, изучено менее подробно.

Развитие воспалительной реакции в ЧО сопровождается значительной перестройкой его эндокринного аппарата. Это проявляется как в количественных, так и в качественных изменениях эндокриноцитов. Содержание последних в составе эпителия при остром простом аппендиците возрастает в 1,5 раза и составляет, в сред-

нем, 18,3 кл/мм² слизистой оболочки [26]. Начальная фаза флегмонозного аппендицита характеризуется еще более демонстративной гиперплазией эндокриноцитов, количество которых увеличивается в 2 раза [26, 45]. Однако в противовес этому некоторые авторы указывают на тенденцию к уменьшению количества эндокриноцитов при остром простом аппендиците [35, 103] и особенно при флегмонозном. Данные расхождения трудно объяснить. Развитие глубоких деструктивных процессов в слизистой оболочке приводит к резкому снижению количества эндокриноцитов [104], которое составляет при флегмонозно-язвенном аппендиците 4,6 клеток на 1 мм² [26], а при остром гангренозном аппендиците — 0–1 энтерохромаффинную клетку на крипту [45].

Такая схема ответа эндокринного аппарата ЧО характерна и для других форм патологии. Наблюдается увеличение количества эндокриноцитов в 4–5 раз по сравнению с таковым в норме при острой форме лейкозов, раке органов пищеварительного тракта, раке легкого без метастазов и значительное уменьшение при хронической или деструктивных процессах: хронической форме лейкозов, раке органов пищеварительного тракта и легких с метастазами [44].

Корреляция количественного содержания эндокриноцитов с отделами ЧО при воспалении в отличие от нормы не выявлено [26], что может быть объяснено разнообразной локализацией очага воспаления и разницей в выраженности воспалительной реакции.

В эпителии ЧО больных аппендицитом, на основании ультраструктурных характеристик секреторных гранул [126, 127], идентифицированы 5 типов эндокриноцитов: ЕС-, P-, D₁-, L- и I-клетки [28]. Самыми многочисленными, так же как у плода [28], являются ЕС-клетки. Последние у больных характеризуются значительно меньшей вариабельностью размеров гранул (180–250 нм), чем у плодов человека (от 150 до 300 нм) [27, 28]. Остальные типы клеток у больных аппендицитом не отличаются по структуре от таковых у плодов человека [27]. Меньшее количество обнаруживаемых типов эндокриноцитов при воспалении, по сравнению с таковым во внутриутробном периоде, по-видимому, связано с тем, что у взрослых людей меньше эндокринных клеток (в среднем 12,3 кл/мм² — [26]), чем у плодов (в среднем 350 кл/мм² — [25]); поэтому клетки редких типов (D, L, P, I и 7-й) либо не обнаруживаются, либо вообще отсутствуют.

Наряду с типичными эндокриноцитами в эпителии ЧО у людей, больных аппендицитом, выявлены смешанные клетки двух видов: содержащие слизистые и ЕС-гранулы; ЕС- и L-гранулы [28]. У плодов человека выявлены 8

вариантов смешанных клеток [27]. Меньшее число вариантов смешанных эндокриноцитов у больных аппендицитом, по-видимому, связано с тем (как было показано выше), что у взрослых людей количество эндокринных клеток резко уменьшается по сравнению с таковым во внутриутробном периоде, поэтому клетки редких типов не обнаруживаются или отсутствуют.

Для эндокриноцитов эпителия ЧО у больных аппендицитом характерны признаки, свидетельствующие об их высокой функциональной активности: впячивание ядерной оболочки, нарушение структуры митохондрий, вакуолизация цитоплазмы, значительное увеличение количества фаголизосом (см. рис. 2, а, б), интенсивная продукция секреторного материала в комплексе Гольджи или в гранулярной эндоплазматической сети, интенсивное выведение секреторного материала путем растворения секреторных гранул и диффузии секрета через внешнюю клеточную мембрану [28]. При более выраженных воспалительных изменениях, в частности при флегмонозном аппендиците, появляются эндокриноциты с небольшим количеством секреторных гранул и оргanelл, что свидетельствует об усиленном выведении секрета из клеток. Наряду с этим, выявляется большое количество агранулярных и малодифференцированных эндокриноцитов, для которых характерны единичные секреторные гранулы в цитоплазме, многочисленные полисомы, вакуолярно расширенные каналы гранулярной эндоплазматической сети и хорошо развитый комплекс Гольджи. С увеличением степени воспаления, т.е. при переходе острого простого аппендицита к флегмонозному и в последующем к флегмонозно-язвенному, наблюдается усиление всех перечисленных выше деструктивных процессов, вплоть до гибели эндокриноцитов и прилегающих к ним экзокринных клеток [28].

Таким образом, у человека при воспалении ЧО обнаруживается активация функционального состояния эндокринного аппарата последнего, выражающаяся в увеличении числа эндокриноцитов, перестройке их оргanelл и деградации, увеличении количества агранулярных и малодифференцированных эндокринных клеток.

Общие механизмы восстановительных процессов в ГЭП-системе при нарушении гомеостаза многокомпонентны и осуществляются путем: 1) увеличения числа эндокриноцитов, происходящего за счет митоза, передифференцировки экзокриноцитов в эндокриноциты, интенсивной дифференцировки комитированных предшественников в эндокриноциты; 2) перехода большинства ГЭП-эндокриноцитов от состояния функционального покоя к активной секреции; 3) реализации дополнительного ме-

ханизма образования гормонов в гранулярной эндоплазматической сети без участия комплекса Гольджи. При регенерации всех отделов ГЭП-системы характерно развитие эндокриноцитов из экзокринного эпителия и перестройка ультраструктуры большинства эндокриноцитов, свидетельствующая об их повышенной функциональной активности [41].

6. Функция ЧО с точки зрения морфолога

Вопрос о функциональной роли ЧО на сегодняшний день остается открытым. На основании анализа литературы, можно выделить в данном плане три аспекта: 1) наличие в ЧО мощного нервного аппарата, превосходящего по степени своего развития любую другую часть пищеварительного тракта [22, 24]; 2) обильное кровоснабжение ЧО [21, 49, 87]; 3) развитость лимфоидной ткани ЧО, которая позволила сделать предположение о принадлежности его к иммунной системе [6, 51, 52, 55, 65], вплоть до выдвигания гипотезы об аналогичности лимфоидной ткани ЧО таковой сумки Фабрициуса [3, 6, 75], что вызвало большую дискуссию и было в конечном счете экспериментально опровергнуто [55, 59, 60]. Все изложенное выше не позволяет считать этот орган, как предположилось ранее [16, 42, 47], рудиментарным. Однако существующие гипотезы на этот счет не объясняют в полной мере сложности строения ЧО.

Результаты наших исследований и анализ имеющейся литературы позволяют считать ЧО эндокринной железой внутриутробного периода развития человека. Эндокринная функция ЧО уменьшается в процессе постнатального развития человека после становления специализированных эндокринных желез. Подтверждением этому служат следующие факты. 1. Дефинитивного развития эндокринный аппарат эпителия ЧО приобретает в первой трети внутриутробного периода, что проявляется наибольшим количеством эндокриноцитов в этот срок, идентификацией в нем 7 типов эндокринных элементов, находящихся в высоко дифференцированном состоянии по сравнению с другими компонентами эпителиального пласта [25—29]. 2. Численная плотность эндокриноцитов ЧО в плодный период в два раза больше, чем в любом отделе кишечника [122]. 3. Секреторная активность эндокриноцитов в эмбриональный период с момента их появления в ЧО на 11-й неделе [27] высокая, в то время, когда другие отделы пищеварительного тракта еще не дифференцированы. 4. Функциональная лабильность эндокринного аппарата ЧО (разброс количественных показателей; пример плода 23 нед от матери с синдромом Штейна—Левенталя) [25]. 5. Резкое

уменьшение количества эндокриноцитов у взрослых (в 30 раз) по сравнению с таковым во внутриутробном периоде [25, 26]. 6. Наличие процессов склероза и облитерации в ЧО, развивающихся с 15—16 лет [11, 49, 64].

Ранее аналогичное предположение (о наличии существенной эндокринной функции) выдвигалось в отношении толстой кишки [79, 107]. По-видимому, учитывая органоспецифичность эндокринного аппарата ЧО, в пользу которой свидетельствуют полученные результаты, в частности — разница в количестве и в составе типов эндокриноцитов между этими отделами пищеварительного тракта [25, 27, 127], будущие исследования проведут более четкую грань между эндокринными функциями этих органов. Ещё С.М.Рубашёв [48], на основании развивающейся в ЧО возрастной инволюции, которая обычна в отношении ряда желез внутренней секреции, предполагал, что ЧО обладает эндокринной деятельностью. Однако он же отмечал, что в этом вопросе «мы находимся в области чистых гипотез» [48, с. 27]. На сегодняшний день можно сказать, что получены морфологические основания данного предположения.

ЛИТЕРАТУРА

- Абрикосов А.И. и Струков А.И. Патологическая анатомия. Т. 2. М., Медгиз, 1954.
- Акаевский А.И., Юдичев Ю.Ф., Михайлов Н.В. и др. Анатомия домашних животных. М., Колос, 1984.
- Александр Д.У. и Гуд Р.А. Иммунология для хирургов. М., Медицина, 1974.
- Али-Риза А.Э., Грунько В.А. и Пархоменко Ю.Г. Сравнительная гистология слепой кишки и червеобразного отростка. В кн.: Актуальные вопросы современной гистопатологии. М., изд. Ин-та морфологии человека АМН СССР, 1988, с. 79.
- Аруин Л.И., Зверков И.В. и Виноградова В.А. Эндорфин-, гастрин- и соматостатинсодержащие клетки в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки при язвенной болезни желудка и хроническом гастрите. Клиническая медицина, 1986, т. 64, № 9, с. 84—88.
- Афанасьев Ю.И., Ноздрин В.И. и Субботин С.М. Лимфатический узелок аппендикса (обзор). Архив анатомии, 1983, т. 85, вып. 8, с. 73—82.
- Бачурин В.И. и Платаш В.И. Влияние сверхвысокочастотных электромагнитных волн на течение экспериментального аппендицита. Клиническая хирургия, 1978, № 4, с. 71.
- Волкова О.В. и Пекарский М.И. Эмбриогенез и возрастная гистология внутренних органов человека. М., Медицина, 1976.
- Герловин Е.Ш., Иванова В.Ф. и Пузырёв А.А. Электронно-микроскопическое изучение D-клеток островков Лангерганса поджелудочной железы некоторых позвоночных. Цитология, 1974, т. 16, № 5, с. 555—558.
- Гикавий В.И. и Мухин Е.А. Влияние фенотиамина и его сочетания с этироном на микроциркуляцию. Фармакология и токсикология, 1983, т. 46, № 4, с. 49—54.
- Глейberman С.Е. К возрастной морфологии червеобразного отростка человека. Архив анатомии, 1962, т. 43, вып. 11, с. 45—51.
- Давыдовский И.В. Патологическая анатомия и патогенез болезней человека. Т. 2. М., Медгиз, 1958.
- Есеев Е.П. Острый аппендицит (морфологические и экспериментальные данные о роли сосудисто-нервных факторов в его патогенезе). Труды Таджикского государственного университета, 1962, т. 56.
- Елецкий Ю.К. и Яглов В.В. Эволюция структурной организации эндокринной части поджелудочной железы позвоночных. М., Наука, 1978.
- Жеденов В.Н. Общая анатомия домашних животных. М., Советская наука, 1958.
- Жеденов В.Н. Сравнительная анатомия приматов (включая человека). М., Высшая школа, 1962.
- Западнюк И.П., Западнюк В.И., Захария Е.А. и др. Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте. Киев, Вища школа, 1983.
- Зеленова И.Г. Адренергические структуры лимфоидной ткани червеобразного отростка кошки. В кн.: Морфофизиология нервной и сердечно-сосудистой системы в норме и патологии. Чебоксары, изд. Чувашского государственного университета, 1974, с. 30—33.
- Иванова В.Ф. и Пузырёв А.А. Ультраструктура эндокриноцитов поджелудочной железы плодов человека при посмертном аутолизе. Морфология, 1993, т. 105, вып. 7—8, с. 7—14.
- Иванова В.Ф., Пузырёв А.А. и Соколова М.И. Эндокринный аппарат эпителия двенадцатиперстной кишки при хроническом гастродуодените у детей. Архив патологии, 1987, т. 49, вып. 5, с. 29—35.
- Калитевский П.Ф. Болезни червеобразного отростка. М., Медицина, 1970.
- Кирик М.Ф. Нормальная и патологическая гистология нервных элементов червеобразного отростка. В кн.: Сбор трудов ВИЭМ «Морфология автономной нервной системы». М., Л., Медгиз, 1939, с. 179—199.
- Климов П.К. Пептиды и пищеварительная система. Л., Наука, 1983.
- Кондратьев М.С. Нервная система червеобразного отростка и слепой кишки у человека. Медицинский журнал, 1941, т. 11, № 1, с. 215—226.
- Костюкевич С.В. Гистотопография и дифференцировка эндокриноцитов эпителия червеобразного отростка плода человека. Морфология, 1992, т. 103, вып. 11—12, с. 101—108.
- Костюкевич С.В. Распределение эндокриноцитов слизистой оболочки червеобразного отростка у человека в норме и при воспалении. Морфология, 1993, т. 105, вып. 7—8, с. 144—150.
- Костюкевич С.В. Ультраструктура эндокриноцитов эпителия слизистой оболочки червеобразного отростка плода человека. Цитология, 1995, т. 37, № 3, с. 187—192.
- Костюкевич С.В. Ультраструктура эндокриноцитов эпителия слизистой оболочки червеобразного отростка больных аппендицитом. Цитология, 1996, т. 38, № 2, с. 115—118.
- Костюкевич С.В. Дифференцировка эндокриноцитов эпителия слизистой оболочки червеобразного отростка человека. Цитология, 1996, т. 38, № 10, с. 1069—1074.

30. Макаренко Т.П. и Брусиловский М.И. Карциноидные опухоли желудочно-кишечного тракта. М., Медицина, 1966.
31. Мельман Е.П. К функциональному значению червеобразного придатка человека в свете его филогенетического развития. Вестн. зоол., 1969, № 2, с. 3—9.
32. Меньшиков В.В., Бассальс Л.С. и Шапиро Г.А. Карциноидный синдром. М., Медицина, 1972.
33. Ноздрин В.И., Бахшиян М.З. и Субботин С.М. Влияние аппендактомии на противопухольный эффект ALL-трансаметилретината. Бюл. exper. биол., 1982, т. 93, № 1, с. 66—68.
34. Пархоменко Ю.Г., Али-Риза А.Э. и Бархина Т.Г. Морфологическая характеристика слепой кишки и ее лимфоидной ткани у мышей BALB/C. Арх. анат., 1991, т. 100, вып. 3, с. 50—55.
35. Пархоменко Ю.Г., Али-Риза А.Э., Лозовская Л.С. и др. Иммуноморфологическая характеристика червеобразного отростка при вирусно-бактериальном его поражении у детей с аппендицитом. Арх. пат., 1991, т. 53, № 5, с. 33—38.
36. Пузырёв А.А. Электронно-микроскопическое изучение образования эндокринных А-клеток поджелудочной железы из ацинарного эпителия в норме и эксперименте. Цитология, 1975, т. 17, № 1, с. 30—34.
37. Пузырёв А.А. Ультраструктура секреторных клеток панкреатических островков у плодов человека. Цитология, 1975, т. 17, № 9, с. 1027—1031.
38. Пузырёв А.А. Образование эндокринных клеток поджелудочной железы человека из эпителия протоков и ацинусов. Арх. анат., 1979, т. 76, вып. 1, с. 20—25.
39. Пузырёв А.А. и Иванова В.Ф. Субмикроскопическое изучение гранулообразования и секреции в инсулярных клетках поджелудочной железы при действии тестостерон-пропионата. Арх. анат., 1974, т. 67, вып. 8, с. 69—73.
40. Пузырёв А.А. и Иванова В.Ф. "Смешанные" гландулоциты эпителия двенадцатиперстной кишки некоторых позвоночных животных и человека. Арх. анат., 1986, т. 90, вып. 4, с. 48—54.
41. Пузырёв А.А. и Иванова В.Ф. Гастроэнтеропанкреатическая система (развитие, строение, регенерация). Морфология, 1992, т. 102, вып. 1, с. 5—28.
42. Пэттен Б.М. Эмбриология человека. М., Медгиз, 1959.
43. Работникова Е.Л. Эндокринологию аппендикса плода человека. Арх. анат., 1988, т. 95, вып. 8, с. 78—81.
44. Райхлин Н.Т. и Кветной И.М. Динамика изменений энтерохромаффинных клеток при опухолевом росте. Вопр. онкол., 1976, т. 22, № 1, с. 53—59.
45. Райхлин Н.Т., Кветной И.М., Смирнова Е.А. и др. Мелатонин и «АПУД-система» в норме и патологии. В кн.: Актуальные вопросы современной эндокринологии (нейробиологические аспекты). М., Наука, 1981, с. 124—140.
46. Райхлин Н.Т., Кветной И.М. и Соломатина Т.М. АПУД-система и гормональные основы деятельности желудочно-кишечного тракта. Сов. мед., 1983, № 6, с. 53—59.
47. Рогольский Б.А. Об инволюции червеобразного отростка. Вестник хирургии и пограничных областей, 1928, т. 12, кн. 35—36, с. 38—72.
48. Рубашёв С.М. Аппендицит и его влияние на заболевания других органов брюшной полости. Минск, изд. Наркомздрава БССР, 1928.
49. Рязанцев В.П. Возрастная морфология червеобразного отростка. Труды Саратовск. мед. ин-та, 1970, т. 71, с. 200—204.
50. Сакимбаев Э.Р. Возрастная анатомия групповых лимфатических узлов червеобразного отростка человека. Арх. анат., 1984, т. 87, вып. 8, с. 60—64.
51. Сапин М.Р. Анатомия лимфоидных (лимфатических) узлов тонкой и толстой кишки, а также червеобразного отростка у человека. Актуальные проблемы развития человека и млекопитающих. Труды Крымск. мед. ин-та, 1983, т. 101, с. 191—194.
52. Сапроненко П.М. Иммунология желудочно-кишечного тракта. Л., Наука, 1987.
53. Синельников Е.И. Физиологическое значение червеобразного отростка кролика. Труды Одесск. ун-та, 1950, т. 3, вып. 2 (63), с. 33—39.
54. Струков А.И. Патологическая анатомия. М., Медицина, 1971.
55. Сыкало А.И. К проблеме аналога сумки Фабрициуса у человека. В кн.: Актуальные проблемы развития человека и млекопитающих. Труды Крымск. мед. ин-та, 1983, т. 101, с. 204—205.
56. Толчибаев И.М. и Гусейнов А.С. Хронический аппендицит. Баку, 1970.
57. Фомин А.Н. Модель острого аппендицита, воспроизведенная с помощью феномена Шварцмана. Пат. физиол., 1985, № 1, с. 59—61.
58. Фомин Н.Н. Операция А.А. Вишневого для изучения физиологии и патологии червеобразного отростка у животных. Экспер. хир., 1964, № 4, с. 46—48.
59. Хлыстова З.С. и Работникова Е.Л. Структурная и иммуноморфологическая характеристика червеобразного отростка плода человека. Бюл. exper. биол., 1983, т. 96, № 10, с. 116—119.
60. Хлыстова З.С., Работникова Е.Л., Барышев Б.Б. и др. Эмбриональное развитие лимфоэпителиальных органов у плода и человека. Вестн. АМН СССР, 1986, № 1, с. 42—48.
61. Хромов Б.М., Короткевич Б.М., Павлова А.Ф. и др. Анатомия собаки. Л., Наука, 1972.
62. Хромов Б.М. Физиологическая роль червеобразного отростка. Клин. хир., 1978, № 4, с. 65—69.
63. Шахламов В.А. и Макаръ В.И. Энтерозндокринные клетки, их структура и функция. Арх. анат., 1985, т. 89, вып. 9, с. 7—17.
64. Шехтер А.Б. К вопросу об инволюционных изменениях в червеобразном отростке и хроническом аппендиците. В кн.: Науч. работы тульских врачей. 1962, с. 139—149.
65. Шмальгаузен И.И. Основы сравнительной анатомии позвоночных животных. М., Сов. наука, 1947.
66. Яглов В.В. Актуальные проблемы биологии диффузной эндокринной системы. Арх. анат., 1989, т. 96, вып. 1, с. 14—29.
67. Amtrup F. Incidence of earlier appendectomy in patients with cancer of the colon. Nord. Med., 1969, v. 81, № 4, p. 115—116.
68. Andrew A., Kramer V. and Randon V.B. The embryonic origin of endocrine cells of the gastrointestinal tract. Gen. Comp. Endocrinol., 1982, v. 47, № 2, p. 249—265.
69. Aubock L. and Ratzenhofer M. «Extraepithelial enterochromaffin cell-nerve-fibre complexes» in the normal human appendix and in neurogenic appendicopathy. J. Pathol., 1982, v. 136, p. 217—226.

70. Berndt H. Is appendectomy followed by increased cancer risk? *Digestion*, 1970, v. 3, № 3, p. 187—191.
71. Bierman H.R. Human appendix and neoplasia. *Cancer*, 1968, v. 21, № 1, p. 109—118.
72. Bjerknes M. and Cheng H. The stem-cell zone of the small intestinal epithelium: III. Evidence from columnar, enteroendocrine, and mucous cells in the adult mouse. *Amer. J. Anat.*, 1981, v. 160, № 1, p. 77—91.
73. Cheng H. Origin, differentiation and renewal of the four main epithelial cell types in the mouse small intestine. II. Mucous cells. *Amer. J. Anat.*, 1974, v. 141, № 4, p. 481—502.
74. Cheng H. and Leblond C.P. Origin, differentiation and renewal of the four main epithelial cells types in the mouse small intestine. V. Unitarian theory of the origin of the four epithelial cells types. *Amer. J. Anat.*, 1974, v. 141, № 4, p. 537—561.
75. Cooper M.D., Perey D.Y., McKeenally M.F. et al. A mammalian equivalent of the avian bursa of Fabricius. *Lancet*, 1966, v. 1, № 7452, p. 1388—1391.
76. Corriveau M., Devroede G. and Hugon J.S. Ultrastructural differences along the colonic mucosa of the mouse. *Z. Anat. Entwickl. Gesch.*, 1974, v. 144, № 1, p. 75—83.
77. Creutzfeldt W. Origin, chemistry, physiology, and pathophysiology of the gastrointestinal hormones. *Schattauer*, Stuttgart, New York, 1970.
78. Cross S.S., Hughes A.D., Williams G.T. et al. Endocrine cell hyperplasia and appendiceal carcinoids. *J. Pathol.*, 1988, v. 156, № 4, p. 325—329.
79. Debas H.T. The colon as an endocrine organ. *Dig. Dis. Sci.*, 1981, v. 26, № 3, p. 193—194.
80. Forssmann W.G., Helmstaedter V., Metz J. et al. Immunohistochemistry and ultrastructure of somatostatin cells with special reference to the gastroenteropancreatic (GEP) system. *Metabolism*, 1978, v. 27, № 9, suppl. 1, p. 1179—1191.
81. Fujita T. and Kobayachi S. The cells and hormones of the GEP endocrine system. In: *Gastro-entero-pancreatic endocrine system*. Tokyo, Georg Thieme Publishers Stuttgart Igaku Shoin Ltd., 1974, p. 1—16.
82. Gorgollon P. The normal human appendix: a light and electron microscopic study. *J. Anat.*, 1978, v. 126, № 1, p. 87—101.
83. Grimelius L. A silver nitrate stain for L2 cells in human pancreatic islets. *Acta Soc. Med. Upsal.*, 1968, v. 73, № 5—6, p. 243—270.
84. Grimelius L. and Wilander E. Silver stains in the study of endocrine cells of the gut and pancreas. *Invest. Cell Pathol.*, 1980, v. 3, p. 3—12.
85. Gross L. Incidence of appendectomies and tonsillectomies in cancer patients. *Cancer*, 1966, v. 19, № 6, p. 849—852.
86. Grube D. The endocrine cells of the digestive system: amines, peptides, and modes of action. *Anat. Embryol.*, 1986, v. 175, № 2, p. 151—162.
87. Hashimoto S. and Ogata T. Blood vascular organization of the human appendix: a scanning electron microscopic study of corrosion casts. *Tohoku J. Exp. Med.*, 1988, v. 154, № 3, p. 271—283.
88. Höfler H., Kasper M. and Heitz P.U. The neuroendocrine system of normal human appendix, ileum and colon, and in neurogenic appendicopathy. *Virch. Arch. Abt. A, Path. Anat.*, 1983, v. 399, № 2, p. 127—140.
89. Howie J.G. and Timperley W.R. Cancer and appendectomy. *Cancer*, 1966, v. 19, № 8, p. 1138—1142.
90. Hyams L. and Wynder E.L. Appendectomy and cancer risk: an epidemiological evaluation. *J. Chron. Dis.*, 1968, v. 21, № 6, p. 391—415.
91. Jaffe B.M. The gastrointestinal tract as an endocrine organ. *J. thorac. cardiovasc. Surg.*, 1984, v. 88, № 5, pt. 2, p. 880—883.
92. Kazzaz B.A. Argentaffin and argyrophil cells in the appendix. *J. Pathol.*, 1971, v. 104, p. 206—209.
93. Kessler I.I. Lymphoid tissues in neoplasia. *Cancer*, 1970, v. 25, № 3, p. 510—522.
94. Kinsey W.L. and Shaw P.A.V. On the histogenesis of carcinoid tumours: evidence from the distribution of neuroendocrine cells in the normal appendix. *J. Pathol.*, 1990, v. 161, № 4, p. 356A.
95. Lee E.R. and Leblond C. Dynamic histology of the antral epithelium in the mouse stomach: II. Ultrastructure and renewal of isthmal cells. *Amer. J. Anat.*, 1985, v. 172, № 3, p. 205—224.
96. Lehy T. and Cristina M.L. Ontogeny and distribution of certain endocrine cells in the human fetal large intestine. *Cell Tiss. Res.*, 1979, v. 203, № 3, p. 415—426.
97. Lenriot J.P. and Huguier M. Adenocarcinoma of the appendix. *Am. J. Surg.*, 1988, v. 155, № 3, p. 470—475.
98. Lluis F. and Thompson J.C. Neuroendocrine potential of the colon and rectum. *Gastroenterology*, 1988, v. 94, № 3, p. 832—844.
99. Lundqvist M. and Wilander E. Subepithelial neuroendocrine cells and carcinoid tumours of the human small intestine and appendix. A comparative immunohistochemical study with regard to serotonin, neuron specific enolase and S100 protein reactivity. *J. Pathol.*, 1986, v. 148, p. 141—147.
100. Lundqvist M. and Wilander E. A study of the histopathogenesis of carcinoid tumors of the small intestine and appendix. *Cancer*, 1987, v. 60, № 2, p. 201—206.
101. Masson P. Appendicite neurogène en carcinoides. *Ann. Anat. Path.*, 1924, v. 1, p. 3.
102. McVay J.R. The appendix in relation to neoplastic disease. *Cancer*, 1964, v. 17, № 7, p. 929—937.
103. Millikin P.D. Eosinophilic argentaffin cells in the human appendix. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 1974, v. 98, № 6, p. 393—395.
104. Millikin P.D. Extraepithelial enterochromaffin cells and Schwann cells in the human appendix. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 1983, v. 107, № 4, p. 189—194.
105. Millikin P.D. On the possible origin of extra-epithelial enterochromaffin cells by budding from the crypts of Lieberkuhn. *J. Pathol.*, 1984, v. 143, № 1, p. 51—56.
106. Moertel C.G., Nobrega F.T., Elveback L.R. et al. A prospective study of appendectomy and predisposition to cancer. *Surg. Gynec. Obstet.*, 1974, v. 138, № 4, p. 549—553.
107. Moxey P.C. Is the human colon an endocrine organ? *Gastroenterology*, 1978, v. 75, № 1, p. 147—149.
108. Nabeyama A. Presence of cell combining features of two different cell types in the colonic crypts and pyloric glands of mouse. *Amer. J. Anat.*, 1975, v. 142, № 4, p. 471—484.
109. Papadaki L., Rode J., Dhillon A.P. et al. Fine structure of a neuroendocrine complex in the mucosa of the appendix. *Gastroenterology*, 1983, v. 84, № 3, p. 490—497.
110. Pearse A.G.E. The diffuse neuroendocrine system: falsification and verification of a concept. In: *Cellular basis of chemical*

- messengers in the digestive system. New York, San Francisco, London, Acad. Press, 1981, p. 13—19.
111. Penttilä A. and Lempinen M. Enterochromaffin cells and 5-hydroxytryptamine in the human intestinal tract. *Gastroenterology*, 1968, v. 54, № 3, p. 375—381.
 112. Resnick R.H. and Gray S.J. Distribution of serotonin (5-HT) in the human gastrointestinal tract. *Gastroenterology*, 1961, v. 41, № 2, p. 119—121.
 113. Robinson E. The incidence of appendectomies, tonsillectomies, and adenoidectomies in cancer patients. *Brit. J. Cancer*, 1968, v. 22, № 2, p. 250—252.
 114. Rode J., Dhillon A.P., Papadaki L. et al. Neurosecretory cells of the lamina propria of the appendix and their possible relationship to carcinoids. *Histopathology*, 1982, v. 6, p. 69—79.
 115. Rode J., Dhillon A.P. and Papadaki L. Serotonin-immunoreactive cells in the lamina propria plexus of the appendix. *Hum. Pathol.*, 1983, v. 14, № 5, p. 464—469.
 116. Rombout Y. and Reinecke M. Immunohistochemical localization of (neuro)peptide hormones in endocrine cells and nerves of the gut of a stomachless teleost fish *Barbus conehonius* (Cyprinidae). *Cell Tiss. Res.*, 1984, v. 237, p. 57—65.
 117. Schofield G.C. and Silva D.G. The fine structure of enterochromaffin cells in the mouse colon. *J. Anat.*, 1968, v. 103, № 1, p. 1—13.
 118. Shaw P.A.V. The innervation and neuroendocrine cell population of the appendix in total colonic aganglionosis. *Histopathology*, 1990, v. 17, № 2, p. 117—121.
 119. Shaw P.A.V. Carcinoid tumours of the appendix are different (editorial). *J. Pathol.*, 1990, v. 162, № 3, p. 189—190.
 120. Shaw P.A.V. The topographical and age distributions of neuroendocrine cells in the normal human appendix. *J. Pathol.*, 1991, v. 164, № 3, p. 235—239.
 121. Sherman S.P., Li C.-Y. and Carney J.A. Microproliferation of enterochromaffin cells and the origin of carcinoid tumors of the ileum. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 1979, v. 103, № 12, p. 639—641.
 122. Singh I. The prenatal development of enterochromaffin cells in the human gastro-intestinal tract. *J. Anat.*, London, 1963, v. 97, № 3, p. 377—387.
 123. Singh I. A modification of the Masson-Hamperi method for staining of argentaffin cells. *Anat. Anz.*, 1964, Bd. 115, H. 1, S. 81—82.
 124. Soga J., Hohro T., Tazawa K. et al. Argyrophil cell microneoplasia in the mastoy's stomachian observation on early carcinoid formation. *J. Nat. Cancer Inst.*, 1975, v. 55, p. 1001.
 125. Solcia E., Pearse A.G.E., Grube D. et al. Revised Wiesbaden classification of gut endocrine cells. *Rendic Gastroenterol.*, 1973, v. 5, № 1, p. 13—16.
 126. Solcia E., Polak J.M., Pearse A.G.E. et al. Lausanne 1977 classification of gastroenteropancreatic endocrine cells. In: Gut hormones. Edinburgh, London, New York, Churchill Livingstone, 1978, p. 40—48.
 127. 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. New York, San Francisco, London, Acad. Press, 1981, p. 159—165.
 128. Solcia E., Capella C., Buffa R. et al. The diffuse endocrine-paracrine system of the gut in health and disease: ultrastructural features. *Scand. J. Gastroent.*, 1981, v. 16, suppl. 70, p. 25—36.
 129. Solcia E., Capella C., Buffa R. et al. Endocrine cells of the digestive system. Physiology of the gastrointestinal tract. New York, Raven Press, 1987, v. 1, p. 39—58.
 130. Solcia E., Capella C., Fiocca R. et al. The gastroenteropancreatic endocrine system and related tumors. *Gastroenterol. Clin. North. Am.*, 1989, v. 18, № 4, p. 671—693.
 131. Stachura J., Krause W.J. and Ivey K.J. Ultrastructure of endocrine-like cells in lamina propria of human gastric mucosa. *Gut*, 1981, v. 22, № 7, p. 534—541.
 132. Stead R.H., Franks A.J., Bienenstock J. et al. Mast cell number and nerve density are related in fibrotic appendices. *Gastroenterology*, 1989, v. 96, № 5(2), p. A489.
 133. Stead R.H., Franks A.J., Goldsmith C.H. et al. Mast cells, nerves and fibrosis in the appendix: a morphological assessment. *J. Pathol.*, 1990, v. 161, № 3, p. 209—219.
 134. Wilander E., Lunqvist M. and Movin T. S-100 protein in carcinoid tumors of the appendix. *Acta Neuropathol.*, 1985, v. 66, p. 306—310.

* Поступила в редакцию 22.04.97

ENDOCRINE APPARATUS OF EPITHELIUM IN HUMAN APPENDICULAR MUCOSA (the appendix as an endocrine gland)

S.V. Kostukevich, A.A. Puzryov and V.F. Ivanova

Based on the concept on gastroenteropancreatic system, endocrinocytes of which are diffusely scattered throughout the digestive tract epithelium and are found in pancreatic islets, an analysis of endocrine apparatus of epithelium in human appendicular mucosa was performed at different stages of ontogenesis. The response of appendicular endocrinocytes to clinical pathology of both this organ and the entire organism was studied. On the base of the analysis of the appendix function from morphological view, the authors proposed a hypothesis postulating it to be an organ equal to an actively functioning endocrine gland and its unique role on early stages of embryogenesis.

Department of Medical Biology and Gross Genetics,
I.I. Mechnikov State Medical Academy, St. Petersburg.