

## ГИСТОТОПОГРАФИЯ ЭНДОКРИННЫХ КЛЕТОК ЭПИТЕЛИЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ТОЛСТОЙ КИШКИ У МЛЕКОПИТАЮЩИХ ЖИВОТНЫХ И ЧЕЛОВЕКА

© С. В. Костюкевич

С.-Петербургская государственная медицинская академия им. И. И. Мечникова;  
электронный адрес: KSV@SK2945.spb.edu

Методом световой микроскопии исследована гистотопография эндокриноцитов эпителия слизистой оболочки толстой кишки взрослых особей кролика, белой крысы и человека. У кролика и человека в толстой кишке отмечено увеличение количества эндокриноцитов в направлении к прямой кишке, что отражает общую тенденцию у млекопитающих. В аппендиксе исследованных представителей выявлены существенные различия в содержании эндокринных клеток. Так, у половозрелого кролика в данном органе наблюдается максимальное количество эндокриноцитов ( $135 \pm 15$  кл./мм<sup>2</sup>) по сравнению с другими отделами толстой кишки (исключая прямую кишку), в то время как у взрослого человека червеобразный отросток содержит минимальное число данных клеток ( $13 \pm 3$  кл./мм<sup>2</sup>). Во всех отделах слепой кишки кролика и крысы содержание эндокриноцитов сходно с таковым в близлежащем отделе ободочной кишки, т. е. слепая кишка по данному показателю не проявляет органоспецифичности.

Ключевые слова: млекопитающие, толстая кишка, эпителий, эндокринные клетки, гистотопография.

Накопленные к настоящему времени многочисленные данные по эндокринной гастроэнтеропанкреатической (ГЭП) системе, клетки которой находятся в панкреатических островках поджелудочной железы и диффузно рассеяны в эпителии слизистой оболочки желудка и кишки, представляют значительный интерес, так как гормоны, продуцируемые эндокриноцитами, играют важную роль в регуляции процессов общего и местного гомеостаза (Пузырев, Иванова, 1992). Однако первоначально внимание исследователей было сосредоточено на изучении ГЭП-системы человека, и лишь в последующем обратились к более детальному исследованию данной системы у животных. Вместе с тем в литературе отсутствуют работы по гистотопографии эндокриноцитов в различных отделах толстой кишки позвоночных. В связи с этим целью настоящего исследования явилось изучение распределения эндокринных клеток во всех отделах толстой кишки некоторых представителей млекопитающих животных и человека.

### Материал и методика

Исследована слизистая оболочка толстой кишки 10 взрослых кроликов, 5 белых крыс и 7 взрослых людей. У животных материал получен непосредственно после декапитации. У самцов кроликов (2.0—2.5 кг) образцы ткани взяты из десяти отделов (рис. 1): червеобразный отросток — дистальный (1а), средний (1б) и

проксимальный (1в) отделы; слепая кишка — дистальный (2а), средний (2б) и проксимальный (2в) отделы; ободочная кишка — большая ободочная (3а), малая ободочная (3б), предректум (3в) и прямая кишка (3п). У самцов белых крыс (160—180 г) материал взят из шести отделов (рис. 2): слепая кишка — дистальный (1), средний (2) и проксимальный (3) отделы; ободочная кишка — начальный (4) и средний (5) отделы; прямая кишка (6). Также исследована слизистая оболочка толстой кишки 7 взрослых мужчин в возрасте 28—60 лет, погибших от случайных причин, не связанных с поражением органов пищеварения и других органов, расположенных в брюшной полости. Материал брали не позже 24 ч после смерти из шести отделов (рис. 3): средний отдел червеобразного отростка (1), восходящая ободочная (2), поперечная ободочная (3), нисходящая ободочная (4), сигмовидная (5), прямая кишка (6). Для светооптического изучения материал фиксировали в забуференном растворе 10 %-ного нейтрального формалина и заливали в парафин, ориентируя для получения срезов поперечно стенке кишки. На срезах толщиной 5 мкм помимо обзорных гистологических методик проводили реакцию по Гримелиусу (Grimelius, Wilander, 1980), которая выявляет общую популяцию эндокриноцитов. Эндокриноциты подсчитывали с помощью окулярной морфометрической сетки в 100 полях зрения и относили к 1 мм<sup>2</sup> поверхности среза слизистой оболочки. Статистическую обработку количественных показателей проводили с учетом значимости различий по *t*-критерию Стьюдента при  $P \leq 0.05$ .

Рис. 1. Схема, отражающая участки забора материала для исследования толстой кишки кролика.

Червеобразный отросток: 1а — дистальный, 1б — средний и 1в — проксимальный отделы; слепая кишка: 2а — дистальный, 2б — средний и 2в — проксимальный отделы; ободочная кишка: 3а — большая ободочная, 3б — малая ободочная, 3в — предректум и 3н — прямая кишка.

Fig. 1. Schematic representation of the sites of rabbit intestine, from which the material was taken for examination.

Appendix: 1а — distal, 1б — middle, and 1в — proximal part; caecum: 2а — distal, 2б — middle, and 2в — proximal part; colon: 3а — proximal, 3б — middle, and 3в — distal part, and 3н — rectum.

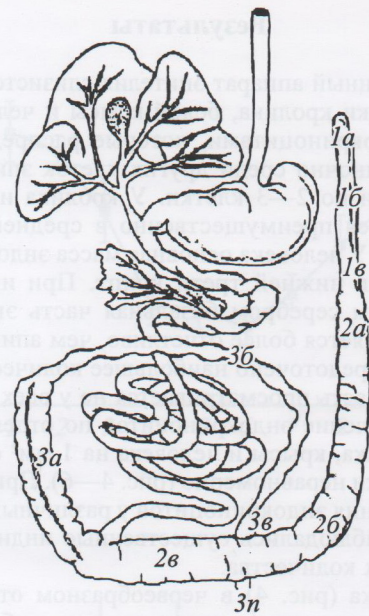


Рис. 2. Схема, отражающая участки забора материала для исследования толстой кишки крысы.

Слепая кишка: 1 — дистальный, 2 — средний и 3 — проксимальный отделы; ободочная кишка: 4 — начальный и 5 — средний отделы; б — прямая кишка.

Fig. 2. Schematic representation of the sites of rat intestine, from which the material was taken for examination.

Caecum: 1 — distal, 2 — middle, and 3 — proximal part; colon: 4 — proximal and 5 — middle; б — rectum.

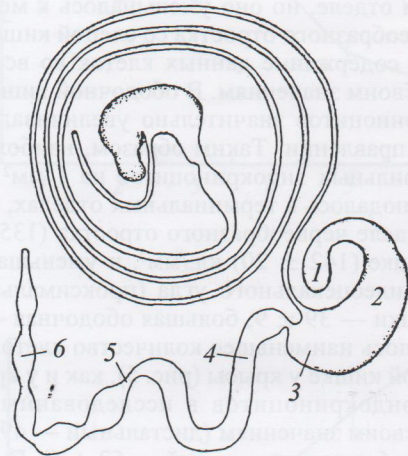
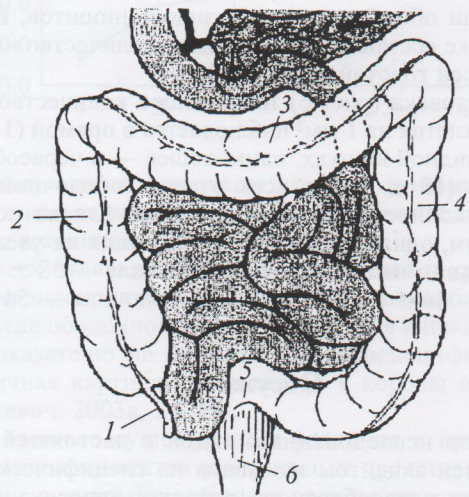


Рис. 3. Схема, отражающая участки забора материала для исследования толстой кишки человека.

1 — червеобразный отросток, 2 — восходящая ободочная, 3 — поперечная ободочная, 4 — нисходящая ободочная, 5 — сигмовидная, б — прямая кишка.

Fig. 3. Schematic representation of the sites of human intestine, from which the material was taken for examination.

1 — appendix, 2 — ascending colon, 3 — transverse colon, 4 — descending colon, 5 — sigmoid and б — rectum.



## Результаты

Эндокринный аппарат эпителия слизистой оболочки толстой кишки кролика, белой крысы и человека представлен эндокриноцитами, которые распределены, как правило, одиночно среди других клеток эпителия, иногда группами по 2—3 клетки. У кролика и крысы они располагаются преимущественно в средней и нижней трети крипт. У человека основная масса эндокриноцитов содержится в нижней трети крипт. При импрегнации азотнокислым серебром базальная часть эндокринных клеток выявляется более отчетливо, чем апикальная, так как в ней сосредоточено наибольшее количество гранул; апикальная часть просматривается не у всех клеток.

Распределение эндокриноцитов по отделам толстой кишки кролика, крысы и человека на 1 мм<sup>2</sup> среза слизистой оболочки неравномерно (рис. 4—6). При исследовании содержания эндокриноцитов у различных особей одного вида наблюдались существенные индивидуальные колебания их количества.

У кролика (рис. 4) в червеобразном отростке наибольшее количество эндокриноцитов наблюдалось в дистальном отделе, но оно уменьшалось к месту соединения червеобразного отростка со слепой кишкой. В слепой кишке содержание данных клеток во всех отделах близко по своим значениям. В ободочной кишке популяция эндокриноцитов значительно увеличивалась в дистальном направлении. Таким образом, наибольшее число аргирофильных эндокриноцитов на 1 мм<sup>2</sup> в толстой кишке наблюдалось в терминальных отделах, т. е. в дистальном отделе червеобразного отростка ( $135 \pm 15$ ) и в прямой кишке ( $142 \pm 20$ ) кл./мм<sup>2</sup>, и уменьшалось в направлении илеоцекального угла (проксимальный отдел слепой кишки —  $39 \pm 9$ , большая ободочная —  $56 \pm 9$ ), где отмечалось наименьшее количество клеток.

В слепой кишке у крысы (рис. 5), как и у кролика, количество эндокриноцитов в исследованных отделах близко по своим значениям (дистальный —  $49 \pm 5$ , средний —  $52 \pm 6$  и проксимальный —  $52 \pm 6$ ). В ободочной же кишке наблюдается уменьшение в дистальном направлении общей популяции эндокриноцитов, и в прямой кишке составляет наименьшее количество на протяжении всей толстой кишки ( $25 \pm 4$ ).

У человека (рис. 6) наибольшее количество эндокринных клеток на 1 мм<sup>2</sup> наблюдается в прямой ( $111 \pm 15$ ) и сигмовидной кишках, наименьшее — в червеобразном отростке ( $13 \pm 3$ ). Во всех отделах ободочной кишки среднее количество эндокриноцитов близко по своим значениям, однако отмечается тенденция их увеличения в дистальном направлении (восходящая —  $38 \pm 8$ , поперечная —  $44 \pm 8$  и нисходящая ободочная —  $54 \pm 8$ ).

## Обсуждение

Выбор исследованных видов в настоящей работе обусловлен акцентом внимания на специфических особенностях червеобразного отростка человека. Кролик в данном случае выступает как доступное лабораторное животное, часто используемое в подобных исследованиях (Фомин, 1985; Nilsson et al., 1991) и имеющее аппендикс. Крыса — классическое лабораторное животное, дистальный отдел слепой кишки которого часто сравнивают с червеобразным отростком (Ноздрин и др., 1982).

Возрастные различия показателей у человека в статье не обсуждались, так как в литературе сообщается об отсутствии такой зависимости. В частности, отмечено, что содержание эндокриноцитов в эпителии кишки человека не зависит от возраста (от 20 до 69 лет) (Sandstrom, El-Salhy, 1999), и это косвенно подтверждается и постоянством концентрации гормонов, секретируемых эндокриноцитами (соматостатина, энтероглюкагона, пептида YY) в различные возрастные периоды человека (Koch et al., 1988; Calam et al., 1989). Аналогичные выводы получены и при исследовании эндокриноцитов толстой кишки телят разных возрастных групп и взрослых животных (Rizzotti, Domeneghini, 1976).

У всех изученных представителей обращают на себя внимание существенные индивидуальные колебания количества эндокриноцитов у особей одного вида, что документировано значительной величиной средней ошибки средней арифметической. Данное положение было отмечено и у других представителей млекопитающих животных (Костюкевич, 2003а, 2003б). Это еще раз указывает на функциональную лабильность эндокринного аппарата, в данном случае — толстой кишки.

Гистотопография эндокриноцитов по отделам толстой кишки кролика описана впервые. Выявленное распределение эндокринных клеток в толстой кишке крысы в общих чертах подтверждает литературные данные (Мутовкина, Иванова, 1987; Миронова, Шапкина, 1992), однако в этих работах исследовались лишь два отдела толстой кишки (начальный отдел и прямая кишка); таким образом, представленное исследование дает более подробную картину плотности распределения эндокринных клеток по отделам толстой кишки крысы.

О существовании описанного каудокраниального градиента распределения эндокринных клеток в толстой кишке человека (уменьшение количества эндокриноцитов от прямой кишки к слепой) хорошо известно, хотя исследователи в своих комплексных работах не затрагивали червеобразный отросток (Lluis, Thompson, 1988), рассмотрение которого вместе с другими отделами в настоящей работе носит оригинальный характер. Описанное ранее нами распределение эндокриноцитов по отделам аппендикса человека соответствует общей тенденции, т. е. наибольшее число клеток содержится в проксимальном отделе (примыкающем к слепой кишке) ( $15.3 \pm 2.3$ ) и наименьшее — в дистальном (терминальном отделе) ( $9.6 \pm 2.1$ ) (Костюкевич, 1993). Таким образом, каудокраниальный градиент распределения эндокриноцитов является общей закономерностью для всех отделов толстой кишки человека, однако отдельные авторы считают, что существенных различий по количеству эндокринных клеток в разных отделах толстой кишки нет (Arai, Kino, 1989).

Увеличение количества эндокриноцитов в толстой кишке в дистальном направлении (к прямой кишке) у кролика и человека, по-видимому, отражает общую тенденцию у млекопитающих, так как аналогичное наблюдение описано у свиньи и коровы (Kitamura et al., 1985; Ito et al., 1988; Костюкевич, 2003а, 2003б), хотя абсолютные цифры количества эндокринных клеток в прямой кишке имеют некоторую степень различия: у кролика —  $142 \pm 20$  кл./мм<sup>2</sup>, у свиньи —  $47 \pm 8$  (Костюкевич, 2003а), у коровы —  $126 \pm 8$  (Костюкевич, 2003б), у человека —  $111 \pm 15$  кл./мм<sup>2</sup>. Крыса в данном случае составляет исключение. Увеличение количества клеток в дистальном направлении указывает на повышенную потреб-

Рис. 4. Количество эндокриноцитов на 1 мм<sup>2</sup> поверхности среза слизистой оболочки толстой кишки кролика.

По оси абсцисс — червеобразный отросток: 1 — дистальный, 2 — средний и 3 — проксимальный отделы; слепая кишка: 4 — дистальный, 5 — средний и 6 — проксимальный отделы; ободочная кишка: 7 — большая ободочная, 8 — малая ободочная, 9 — предректум и 10 — прямая кишка. По оси ординат — количество эндокриноцитов на 1 мм<sup>2</sup> поверхности среза слизистой оболочки. Вертикальные отрезки — 95 %-ные доверительные интервалы средних значений.

Fig. 4. The number of endocrinocytes per 1 mm<sup>2</sup> in mucous membrane surface on the section of rabbit intestine.

Abscissa — appendix: 1 — distal, 2 — middle, and 3 — proximal part; caecum: 4 — distal, 5 — middle, and 6 — proximal part; colon: 7 — proximal, 8 — middle, and 9 — distal part, and 10 — rectum. Ordinate — the number of endocrinocytes per 1 mm<sup>2</sup> of mucous membrane surface. Vertical lines — 95 % confidence intervals.

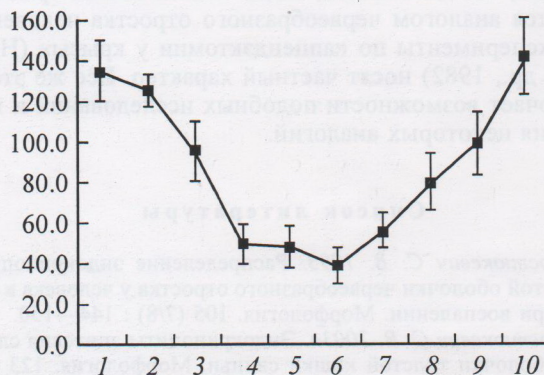


Рис. 5. Количество эндокриноцитов на 1 мм<sup>2</sup> поверхности среза слизистой оболочки толстой кишки крысы.

По оси абсцисс — слепая кишка: 1 — дистальный, 2 — средний и 3 — проксимальный отделы; ободочная кишка: 4 — начальный и 5 — средний отделы; 6 — прямая кишка. По оси ординат — количество эндокриноцитов на 1 мм<sup>2</sup> поверхности среза слизистой оболочки. Вертикальные отрезки — 95 %-ные доверительные интервалы средних значений.

Fig. 5. The number of endocrinocytes per 1 mm<sup>2</sup> in mucous membrane surface on the section of rat intestine.

Abscissa — caecum: 1 — distal, 2 — middle, and 3 — proximal part; 4 — proximal and 5 — middle, and 6 — rectum. Ordinate — the number of endocrinocytes per 1 mm<sup>2</sup> in mucous membrane mucous surface. Vertical lines — 95 % confidence intervals.

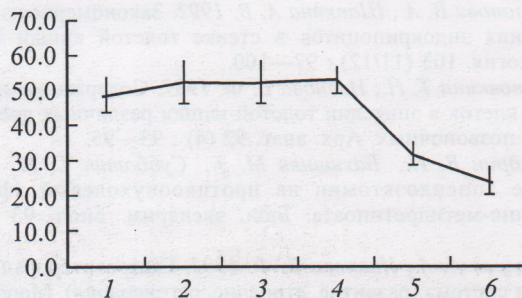
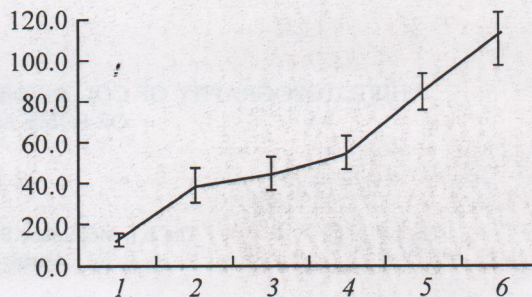


Рис. 6. Количество эндокриноцитов на 1 мм<sup>2</sup> поверхности среза слизистой оболочки толстой кишки взрослого человека.

По оси абсцисс: 1 — червеобразный отросток, 2 — восходящая ободочная, 3 — поперечная ободочная, 4 — нисходящая ободочная, 5 — сигмовидная, 6 — прямая кишка. По оси ординат — количество эндокриноцитов на 1 мм<sup>2</sup> поверхности среза слизистой оболочки. Вертикальные отрезки — 95 %-ные доверительные интервалы средних значений.

Fig. 6. The number of endocrinocytes per 1 mm<sup>2</sup> in mucous membrane surface on the section of human intestine.

Abscissa: 1 — appendix, 2 — ascending colon, 3 — transverse colon, 4 — descending colon, 5 — sigmoid, and 6 — rectum. Ordinate — the number of endocrinocytes per 1 mm<sup>2</sup> of mucous membrane surface. Vertical lines — 95 % confidence intervals.



ность организма в гормонах на заключительных этапах пищеварения, связанную с окончанием процесса переработки пищи, наличием открытой связи (ануса) внутренних органов с внешней средой и контактом эпителиев, развивающихся из различных эмбриональных зачатков.

В проксимальных отделах (слепая кишка и червеобразный отросток) наблюдается разноплановая картина, и это зависит прежде всего от различия в анатомическом строении кишки изученных представителей (см. рис. 1—3), так как червеобразный отросток есть только у кролика и человека. В аппендиксе исследованных представителей наблюдаются различия в содержании эндокринных клеток. Так, у половозрелого кролика в данном органе наблюдается максимальное количество эндокриноцитов (135 ± 15) по сравнению с другими отделами толстой кишки (исключая прямую кишку), в то время как у взрослого человека червеобразный отросток подвергается инволюции и содержит минимальное число эндокринных клеток на 1 мм<sup>2</sup> (13 ± 3). У кролика чер-

веобразный отросток является активно функционирующим органом; этим, видимо, и объясняется наблюдаемое различие в количестве эндокриноцитов.

Во всех отделах слепой кишки кролика и крысы содержание эндокриноцитов сходно с таковым в близлежащем отделе ободочной кишки, т. е. слепая кишка по данному показателю не проявляет органоспецифичности. Аналогичная картина наблюдается у коровы и свиньи (Костюкевич, 2003а, 2003б).

Выявленные существенные различия в гистотопографии эндокриноцитов у изученных представителей в сочетании с анатомическими и гистологическими особенностями строения кишечника кролика, крысы и человека ставят под сомнение предложение некоторых авторов (Nilsson et al., 1991) использовать толстую кишку кролика как модель для изучения эндокринных клеток и их гормонов у человека и требуют более осторожной экстраполяции данных экспериментального исследования аппендикса кролика на человека (Фомин, 1985).

Вместе с тем получен фактический материал, показывающий, что дистальный отдел слепой кишки крысы не является аналогом червеобразного отростка человека и что эксперименты по «аппендэктомии у крысы» (Ноздрин и др., 1982) носят частный характер. Все же это не исключает возможности подобных исследований и проведения некоторых аналогий.

#### Список литературы

- Костюкевич С. В. 1993. Распределение эндокриноцитов слизистой оболочки червеобразного отростка у человека в норме и при воспалении. Морфология. 105 (7/8) : 144—150.
- Костюкевич С. В. 2003а. Эндокриноциты эпителия слизистой оболочки толстой кишки свиньи. Морфология. 123 (1) : 59—64.
- Костюкевич С. В. 2003б. Эндокринные клетки эпителия слизистой оболочки толстой кишки коровы. Морфология. 123 (2) : 72—76.
- Миронова В. А., Шапкина А. В. 1992. Закономерности распределения эндокриноцитов в стенке толстой кишки крыс. Морфология. 103 (11/12) : 97—100.
- Мутовкина Т. Н., Иванова В. Ф. 1987. Содержание эндокринных клеток в эпителии толстой кишки различных представителей позвоночных. Арх. анат. 92 (4) : 93—95.
- Ноздрин В. И., Бахшиян М. З., Субботин С. М. 1982. Влияние аппендэктомии на противоопухолевый эффект ALL-транс-метилретиноата. Бюл. эксперим. биол. 93 (1) : 66—68.
- Пузырев А. А., Иванова В. Ф. 1992. Гастроэнтеропанкреатическая система (развитие, строение, регенерация). Морфология. 102 (1) : 5—28.
- Фомин А. Н. 1985. Модель острого аппендицита, воспроизведенная с помощью феномена Шварцмана. Патол. физиол. и эксперим. терапия. 1 : 59—61.
- Arai T., Kino I. 1989. Morphometrical and cell kinetic studies of normal human colorectal mucosa. Comparison between the proximal and the distal large intestine. Acta. pathol. jap. 39 : 725—730.
- Calam J., Ghatei M. A., Domin J., Adrian T. E., Myszor M., Gupta S., Tait C., Bloom S. R. 1989. Regional differences in concentrations of regulatory peptides in human colon mucosal biopsy. Dig. Dis. Sci. 34 : 1193—1198.
- Grimelius L., Wilander E. 1980. Silver stains in the study of endocrine cells of the gut and pancreas. Invest. Cell. Pathol. 3 : 3—12.
- Ito H., Hashimoto Y., Kitagawa H., Kon Y., Kudo N. 1988. Ontogeny of gastroenteropancreatic (GEP) endocrine cells in mouse and porcine embryos. Jap. J. Vet. Sci. 50 : 99—110.
- Kitamura N., Yamada J., Calingasan N. Y., Yamashita T. 1985. Histologic and immunocytochemical study of endocrine cells in the gastrointestinal tract of the cow and calf. Amer. J. Vet. Res. 46 : 1381—1386.
- Koch T. R., Carney J. A., Morris V. A., Go V. L. 1988. Somatostatin in the idiopathic inflammatory bowel diseases. Dis. Colon Rectum. 31 : 198—203.
- Lluis F., Thompson J. C. 1988. Neuroendocrine potential of the colon and rectum. Gastroenterology. 94 : 832—844.
- Nilsson O., Bilchik A. J., Goldenring J. R., Ballantyne G. H., Adrian T. E., Modlin I. M. 1991. Distribution and immunocytochemical colocalization of peptide YY and enteroglucagon in endocrine cells of the rabbit colon. Endocrinology. 129 : 139—148.
- Rizzotti M., Domeneghini C. 1976. Distribution of the enterochromaffin («EC») cells and those of the «APUD» series in the gastrointestinal tract of the calf. Riv. Istochim. Norm. Patol. 20 : 253—263.
- Sandstrom O., El-Salhy M. 1999. Human rectal endocrine cells and aging. Mech. Ageing Develop. 108 : 219—226.

Поступила 26 II 2004

### HISTOTOPOGRAPHY OF COLON ENDOCRINE CELLS IN THE MUCOSAL EPITHELIUM OF SOME MAMMALS AND IN MAN

S. V. Kostyouchevitch

The I. I. Mechnikov State Medical Academy, St. Petersburg;  
e-mail: KSV@SK2945.spb.edu

Histotopography of colon endocrine cells in the mucosal epithelium of adult rabbits, white rats and man was studied by light microscopy. The number of endocrinocytes in rabbit and human colon was seen to increase towards the rectum, which reflects a general tendency in mammals. In the appendices of the investigated subjects, essential distinctions in endocrine cell contents were revealed. So, in rabbits, the maximum quantity of endocrine cells ( $135 \pm 15$  cell/mm<sup>2</sup>) was observed in the appendix if compared to other parts of the colon (except rectum), whereas in the human appendix, the number of endocrine cells is minimal ( $13 \pm 3$  cell/mm<sup>2</sup>). In all parts of rabbit and rat caeca endocrine cell contents are similar to those in the nearby part of the colon, which suggested that according to the given parameter the caecum shows no specificity.

Key words: Mammals, colon, epithelium, endocrine cells, histotopography.