

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ  
УЗБЕКИСТАН**

**САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ**

**С.А.БЛИНОВА**

**НЕЙРОЭНДОКРИННАЯ СИСТЕМА ЛЕГКИХ  
У ЧЕЛОВЕКА И ЖИВОТНЫХ В ПРОЦЕССЕ  
ОНТОГЕНЕЗА И В ПАТОЛОГИИ**

**САМАРКАНД – 2026**

## ПРЕДИСЛОВИЕ

Прогресс на пути решения сложных задач пульмонологии может быть достигнут с помощью новых подходов к изучению развития легких в онтогенезе и в процессе их адаптивной реакции при патологии. Одним из таких подходов явилось учение о диффузной нейроэндокринной системе. Принципиальная суть его состоит в том, что практически во всех органах человека и животных рассеяны эндокринные клетки, продуцирующие биогенные амины и полипептидные гормоны.

Нейроэндокринная система (НЭС) легких представлена одиночными нейроэндокринными клетками (НЭК) и нейроэпителиальными тельцами (НЭТ). Они синтезируют серотонин, допамин, бомбезин, гастрин-освобождающий пептид, кальцитонин, пептид, связанный с геном кальцитонина, лей-энкефалин и др. Благодаря этим биологически активным веществам нейроэндокринный аппарат легких осуществляет, главным образом, локальную, паракринную, регуляцию органов дыхания на всех этапах жизнедеятельности организма.

Исследования НЭС в органах дыхания до настоящего времени не потеряли своей актуальности. Установлено, что НЭС необходима для реализации гистогенетических процессов, так как некоторые пептиды, вырабатываемые эндокринными клетками легких способны усиливать пролиферацию клеток. В связи с этим, изучение морфофункциональных свойств НЭС в развивающихся легких человека и животных является весьма актуальным и перспективным. Решение этой проблемы, в первую очередь, важно в практическом плане. Дело в том, что в патогенезе некоторых болезней органов дыхания, в том числе хронических неспецифических воспалительных заболеваний легких, большое значение придаётся нарушению их развития в пре- и постнатальном периодах онтогенеза.

Изучение роли НЭС в развитии легких представляет большой интерес для теоретической гистологии. Как известно, в разработку учения о

гистогенезе значительный вклад внесен Н.Г.Хлопиным, В.В.Михайловым, А.А.Заварзиным, А.Г.Кнорре, Г.С.Катинасом, А.А.Клишовым и др. В связи с изучением о НЭС представления о гистогенезе усложнились, так как клеточный состав тканей вместе с НЭК приобретает генетическую мозаичность.

Общебиологические закономерности регуляции тканевых структур познаются не только в процессе изучения нормального гистогенеза, но и при анализе различных патологических состояний. Многие клинические наблюдения свидетельствуют о резком изменении морфофункционального состояния НЭС при патологии. Об этом говорят такие симптомы, возникающие при воспалительных заболеваниях легких, бронхоспазм, гемодинамические расстройства, избыточная пролиферация. Они могут быть обусловлены действием пептидных гормонов и биогенных аминов, продуцируемых апудоцитами. Это подтверждают также некоторые морфологические исследования НЭС при хронических заболеваниях легких у людей.

Некоторые аспекты морфофункционального состояния компонентов НЭС легких в процессе онтогенеза, при экспериментальной пневмонии, а также при патологии органов дыхания у людей представлены в настоящей монографии.

## СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О НЕЙРОЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЕ ЛЕГКИХ

Нейроэндокринные клетки в органах дыхания были идентифицированы позднее, чем в желудочно-кишечном тракте. Для них также характерна способность восстанавливать соли серебра, то есть, свойство аргирофилии. Эти клетки имеют трапецевидную, грушевидную или веретенообразную форму и располагаются на базальной мембране. От основания некоторых НЭК отходят отростки, которые, как считают, обеспечивают передачу гормонального продукта всем типам клеток многорядного эпителия бронхов, осуществляя в эпителии паракринную функцию. Электронномикроскопическими исследованиями подтверждено сходство строения НЭК слизистой оболочки бронхов с аргентафинными клетками Кульчицкого тонкой кишки. Для них также характерно наличие многочисленных секреторных гранул округлой формы диаметром 80-170 нм. Эти гранулы содержат электронно-плотную сердцевину, окружены светлым ободком и мембраной. В функциональном отношении среди НЭК легких обнаружены клетки, синтезирующие биогенные амины (серотонин, дофамин) и пептидные гормоны. В частности, в НЭК органов дыхания человека идентифицированы следующие пептидные гормоны: бомбезин и его аналог у млекопитающих – гастрин-освобождающий пептид (ГОП), кальцитонин, пептид, связанный с геном кальцитонина (ПСГК), лей-энкефалин.

Изучение НЭС в органах дыхания стимулировало исследование так называемых нейроэпителиальных телец (НЭТ). Они, в отличие от НЭК, расположены на всем протяжении воздухоносных путей, встречаются только в слизистой оболочке внутрилегочных бронхов, а также на месте перехода бронхиол в альвеолярные ходы. Это округлые комплексы клеток, которые нарушают многорядность эпителия слизистой оболочки в бронхах. Они обычно лежат в углублении, образованном базальной мембраной. НЭТ состоят из клеток цилиндрической, овальной или ромбовидной формы.

Отдельные из них достигают просвета дыхательных путей. Апикальная поверхность НЭТ имеет кратерообразное углубление, в которое выступают микроворсинки клеток. Для клеток НЭТ характерно наличие гранул с плотной сердцевиной. Большинство из них располагается в базальной части цитоплазмы. Клетки НЭТ тесно взаимодействуют с расположенными под базальной мембраной капиллярами. В этом месте цитоплазма эндотелиальных клеток тоньше, она имеет многочисленные фенестры, а базальная мембрана прерывиста. Морфология клеток НЭТ позволяет считать их сходными с НЭК. Эти структуры близки и в функциональном отношении. Установлено, что НЭТ являются продуцентами серотонина. Иммуногистохимически в клетках НЭТ определены такие гормоны, как бомбесин, кальцитонин, ГОП. В то же время лей-энкефалиновая иммунореактивность в них не обнаружена.

В клетках НЭТ так же, как и в НЭК, функционирует декарбоксилирующий механизм синтеза аминов. Действительно, после добавления предшественников аминов L-диоксифенилаланина (L-DOPA) и L-5-окситриптофана (L-5-HTP) флюоресценция цитоплазмы НЭТ усиливается. Это, а также морфологическое и гистохимическое сходство, унифицированная реакция на экзогенные стимулы явилось основанием для того, чтобы отнести НЭТ к диффузной эндокринной системе. Поэтому многие исследователи рассматривают НЭС и НЭТ как единый эндокринный аппарат. Однако не все единодушны в этом плане. Главное возражение базируется на том, что НЭТ имеют иннервацию. Она представляется в наличии синаптических контактов аксонов с клетками НЭТ. Кроме того, описана функциональная связь между ними. В то же время клетки диффузной эндокринной системы (АПУД-системы) легких, как и других органов, по данным ранних исследований не имеют структурно-функциональной связи с нервами.

Следовательно, указанный вопрос не лишен противоречий и поэтому исследования свойств НЭТ и НЭК продолжаются. Показано, например, что

становление НЭТ в эмбриональном легком практически не связано с процессом внутриэпителиального врастания чувствительных нервов. Отсюда следует, что, видимо, не все НЭТ обладают иннервацией. Вместе с тем, пересматриваются взгляды на иннервацию АПУД-системы. Действительно, в настоящее время обнаружены структурные связи между клетками АПУД-системы и нервными окончаниями в панкреатических островках, а также между эфферентными окончаниями автономной нервной системы и НЭК легких. Привлекательным является предположение о существовании функциональной связи между НЭК и нервами.

Обобщая указанные сведения, следует считать твердо установленным наличие единой диффузной эндокринной системы в органах дыхания. Этот эндокринный аппарат образован двумя видами структур НЭК и НЭТ, которые довольно подробно изучены в структурно-функциональном отношении. Вместе с тем, большой комплекс вопросов, имеющих важное теоретическое и практическое значение, еще не разработан и не привлечено должного внимания исследователей. Это, в первую очередь, касается изучения НЭС легких в пре- и постнатальные периоды развития и её роли в гистогенезе органов дыхания; сравнительно-видовых аспектов становления эндокринного аппарата лёгких; значение его при наиболее распространённой патологии дыхательной системы.

## **НЕЙРОЭНДОКРИННАЯ СИСТЕМА ЛЁГКИХ ЧЕЛОВЕКА В ОНТОГЕНЕЗЕ**

Развитие легких начинается с образования выпячивания стенки передней кишки. Эта стадия называется эмбриональной. Вслед за ней наступают стадии, во время которых происходят сложные гистогенетические процессы, а именно, железистая, канальцевая и альвеолярная.

Легкие плода человека 9-13 недель развития находится на железистой стадии гистогенеза, в течение которой развиваются воздухоносные пути. Уже к 11 неделе эмбрионального развития конечной их генерацией являются внутридольковые бронхи. Подобная же картина наблюдается у плодов 12 и 13 недель. Эти бронхи переходят в эпителиальные трубочки, слепо заканчивающиеся в мезенхиме. Хрящевые пластинки содержатся только в стенках долевых и сегментарных бронхов. Слизистая оболочка всех дыхательных путей таких плодов имеет многорядный призматический эпителий без ресничек, а во внутридольковых – однорядный призматический.

В легких у плодов 9-10 недель развития мы не обнаружили эндокринных клеток в эпителии бронхов и в эпителиальных трубочках. Что касается легких 11-13-недель, то у них среди клеток эпителиальной выстилки бронхов располагаются НЭК, многие из которых ориентированы вертикально. Нами установлено, что отростки клеток в крупных бронхах достигают поверхности эпителия (рис.1), тогда как в более мелких бронхах этого не наблюдается (рис.2). В слизистой оболочке на поперечном сечении бронха обычно располагается от 2 до 4 НЭК. Кроме одиночных НЭК в бронхах мы обнаружили и НЭТ, хотя и редко. Характерно, что в долевого бронхе НЭК содержатся меньше, чем в сегментарных, субсегментарных и междольковых. Меньше всего их определяется во внутридольковых бронхах (рис.4); в эпителиальных трубочках они нами не выявлены. Из таблицы видно, что указанное расположение эндокринных структур сохраняется на

протяжении исследуемых 11-13 недель эмбрионального развития легких. На 13 неделе число НЭК в крупных бронхах несколько уменьшается, но зато в этот период у них чаще определяются НЭТ.

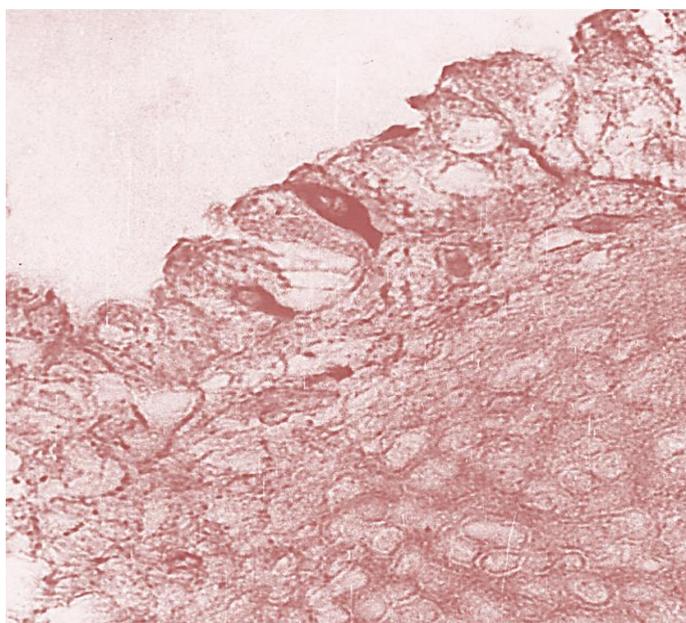


Рис. 1. НЭК открытого типа в сегментарном бронхе. Апикальный отросток апудоцита достигает просвета бронха. Легкое плода 11 недель. Импрегнация по Гримелиусу. Об.40, ок.10.

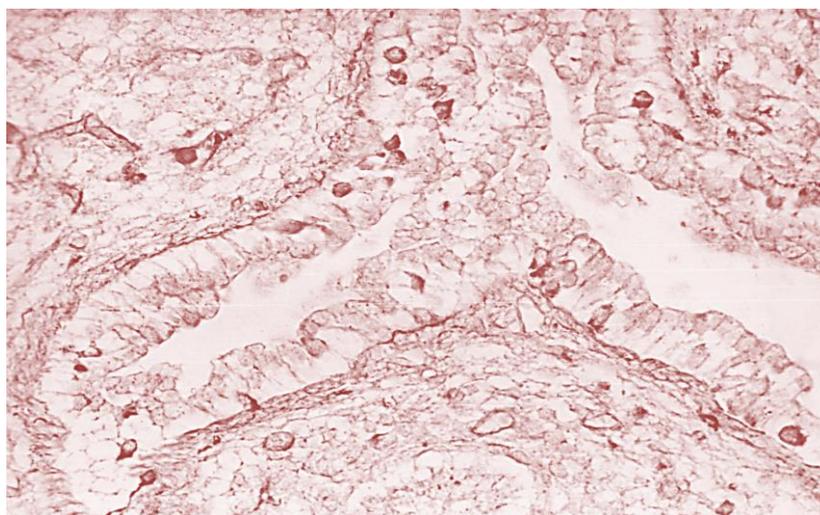


Рис.2. НЭК закрытого типа в базальной части междольковых бронхов. Легкое плода 11 недель. Импрегнация по Гримелиусу. а) Об.25, ок.10; б) Об.40, ок.10.

НЭК в легких у плода 11 недель имеют вполне развитую ультраструктуру, по сравнению с соседними эпителиоцитами. Они содержат митохондрии, короткие цистерны гранулярного эндоплазматического ретикулума и эндокринные гранулы. В клетке находится от 8 до 26 гранул. Обычно они располагаются в базальной части клеток. НЭК характеризуются различной электронной плотностью цитоплазмы; «тёмные» клетки встречаются чаще, чем «светлые». Основания апудоцитов, располагающиеся на базальной мембране, могут быть узкими или широкими.

По морфологии и размерам гранул НЭК отличаются друг от друга. В легких 11-недельного плода чаще всего встречаются эндокринные клетки  $P_1$  с двумя типами гранул (рис.1).

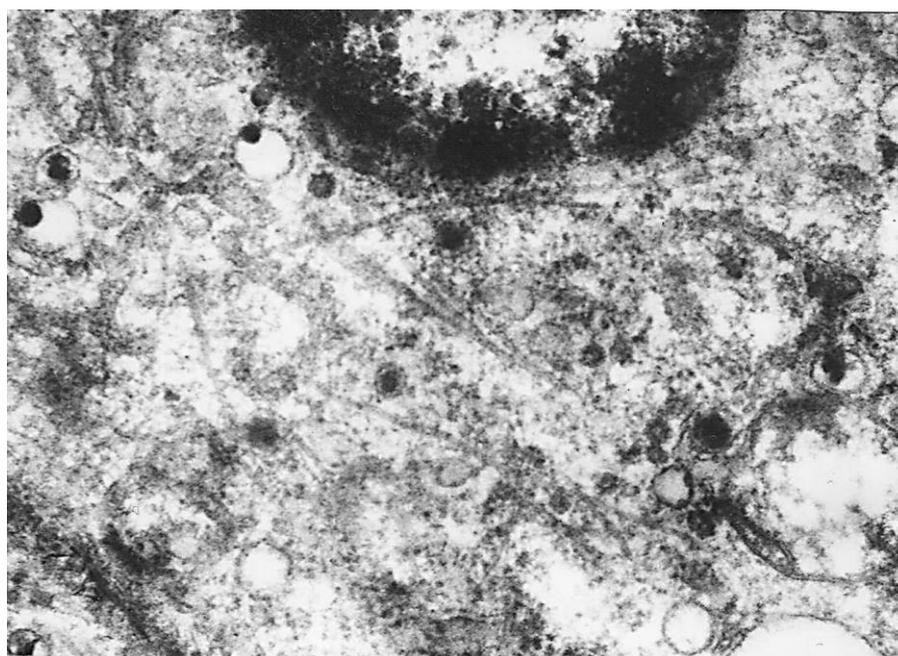


Рис. 3. Эндокринные гранулы первого и второго типов в НЭК  $P_2$  . Легкое плода 11 недель. Электронная микрофотография. Ув.20 000.

Гранулы типа I содержат круглую электронноплотную сердцевину и окружены узким ободком. Размеры гранул варьируют от 103 до 143 нм. В гранулах типа II сердцевина располагается эксцентрично, поэтому ободок между ней и окружающей мембраной широкий. В некоторых гранулах сердцевина отсутствует. Размеры гранул типа II в разных клетках колеблется

в пределах 100-193 нм. Гранулы типа I обычно более многочисленны, чем второго. По размерам гранул типа I можно выделить три подгруппы клеток  $P_1$ : клетки с малыми (103-113 нм), средними (120-124 нм) и крупными (140-143 нм) гранулами. Клетки в первой и второй подгруппах различаются размерами гранул типа II, которые также бывают малые, средние и крупные. Третья подгруппа состоит из более однородных клеток, которые содержат крупные гранулы типа II.

Эндокринные клетки  $P_2$  обладают гранулами одного типа с круглой сердцевинкой и узким ободком цитоплазмы. Средний размер гранул в клетках составляет 131-163 нм (рис.4).

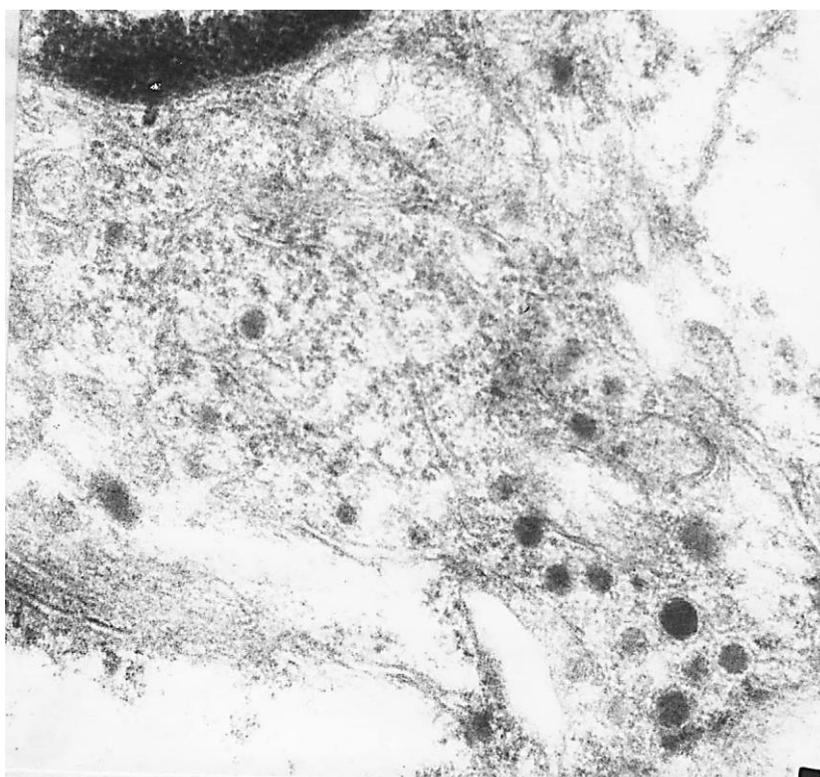


Рис. 4. Эндокринные гранулы одного типа в НЭК  $P_2$ . Легкое плода 11 недель. Электронная микрофотография. Ув.20 000.

НЭК  $P_3$  характеризуются еще более крупными гранулами с очень плотной сердцевинкой и узким ободком между ней и окружающей мембраной (рис.5).

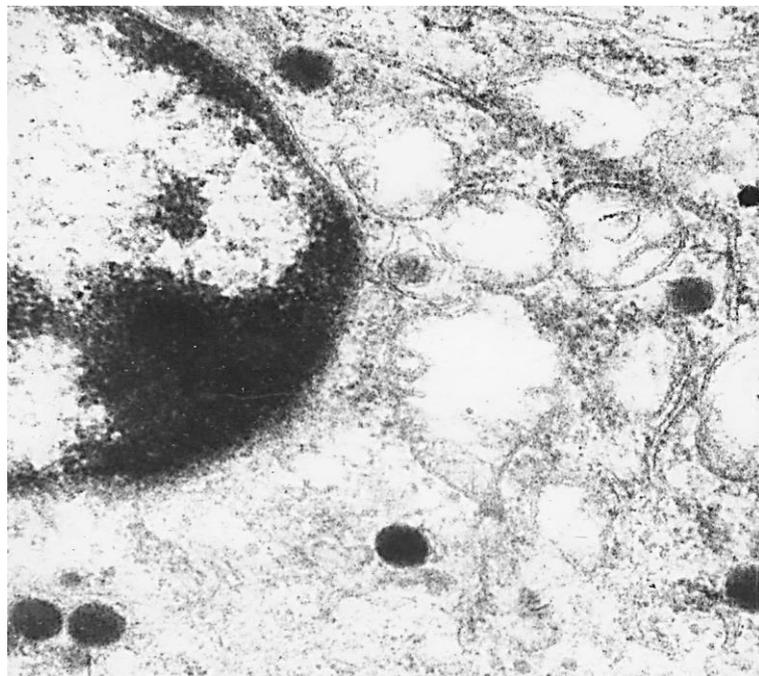


Рис.5. Крупные эндокринные гранулы в НЭК Р<sub>3</sub>. Легкое плода 11 недель. Электронная микрофотография. Ув.20 000.

Кроме одиночных НЭК в бронхиальном эпителии крупных бронхов обнаруживаются также группы, состоящие из эндокринных клеток трёх типов. Клетки располагаются на некотором расстоянии друг от друга и соединены между собой отростками, образуя синцитиальную структуру (рис.6,7).

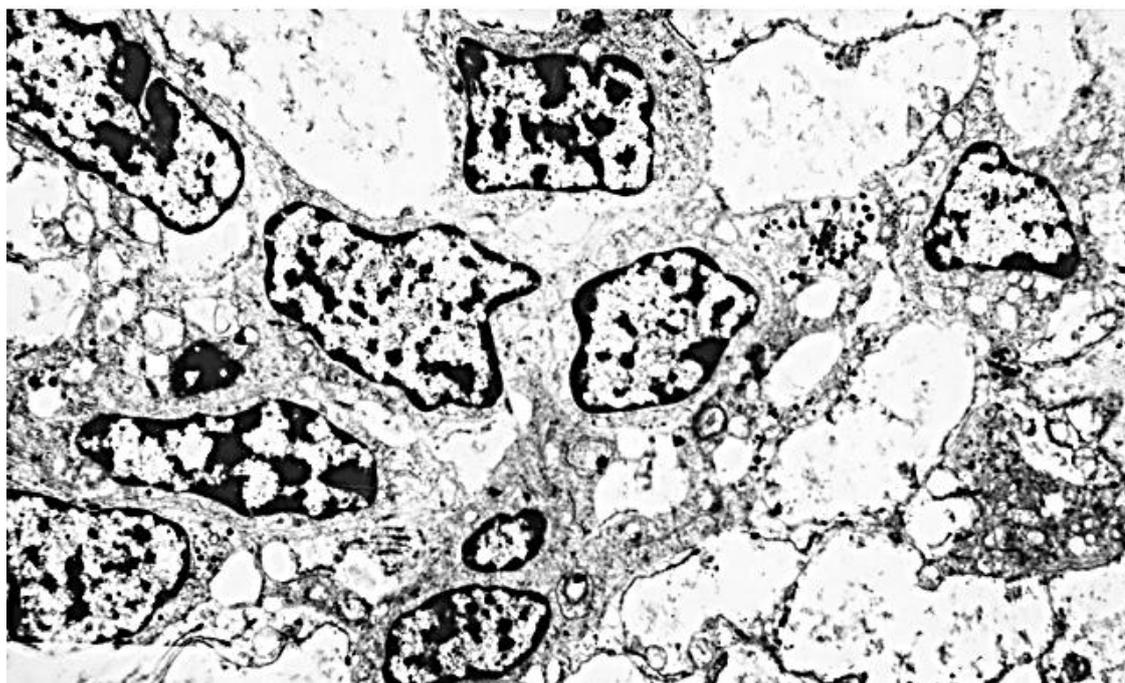


Рис.6. Синцитиальная структура, образованная эндокринными клетками. Легкое плода 11 недель. Электронная микрофотография. Ув. 3 000.

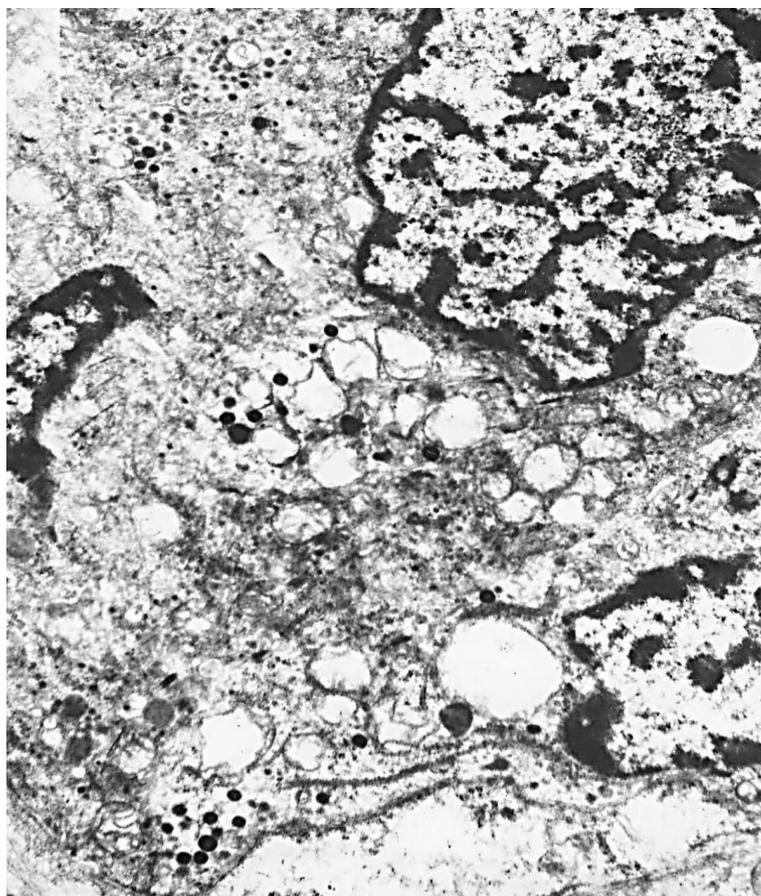


Рис. 7. НЭК P<sub>2</sub> и P<sub>3</sub> в составе синцитиальной группы клеток. Легкое плода 11 недель. Электронная микрофотография. Ув. 6 000.

Помимо описанных видов клеток среди них имеются клетки с очень крупными гранулами (375 нм), содержащими сердцевину слабой электронной плотности. Крупные гранулы похожи на гранулы клеток Д, которые содержат соматостатин (рис.8).

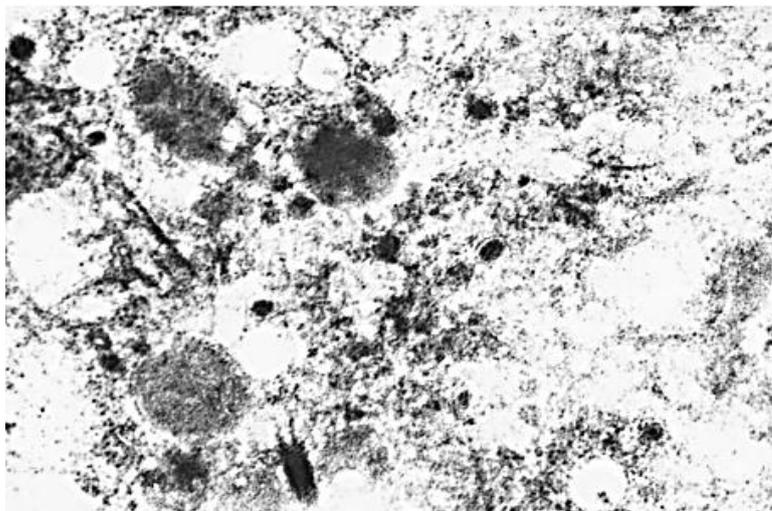


Рис. 8. Гранулы типа Д в НЭК Р<sub>2</sub>. Легкое плода 11 недель. Электронная микрофотография. Ув. 20 000.

У 13-недельного плода электронномикроскопически также удалось обнаружить большое число эндокринных клеток. Так, в крупном бронхе среди 69 эпителиоцитов (подсчитана по их ядрам) располагается 4 НЭК. Цитоплазма апудоцитов может быть светлой или темной. Многие клетки имеют треугольную форму, встречаются также веретенообразные клетки с узким основанием. Некоторые клетки длинной осью лежат параллельно базальной мембране. Клетки богаты митохондриями со светлым матриксом и короткими кристами, они содержат короткие цистерны гравнулярной эндоплазматической сети и растянутые каналцы гладкой. Число гранул в клетке – от 7 до 29. Встречаются НЭК Р<sub>1</sub> (рис.9) и отростки этих клеток (рис. 10).

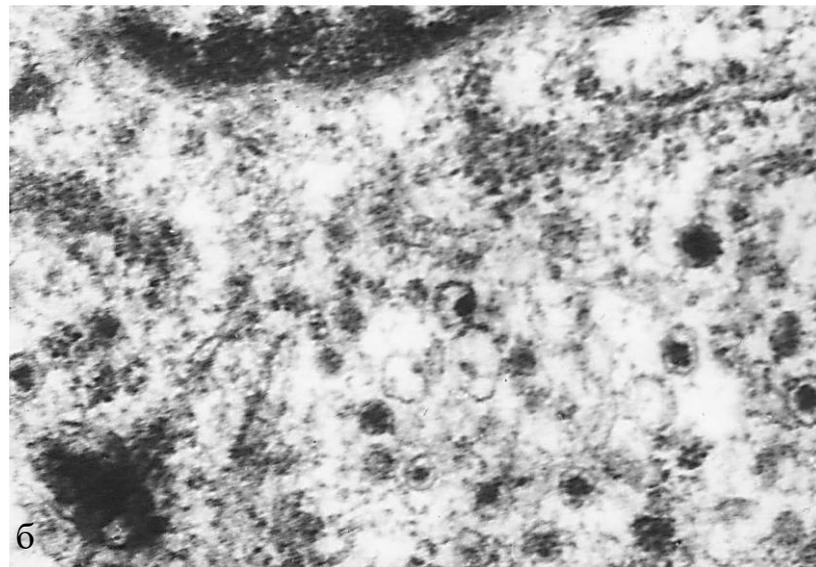
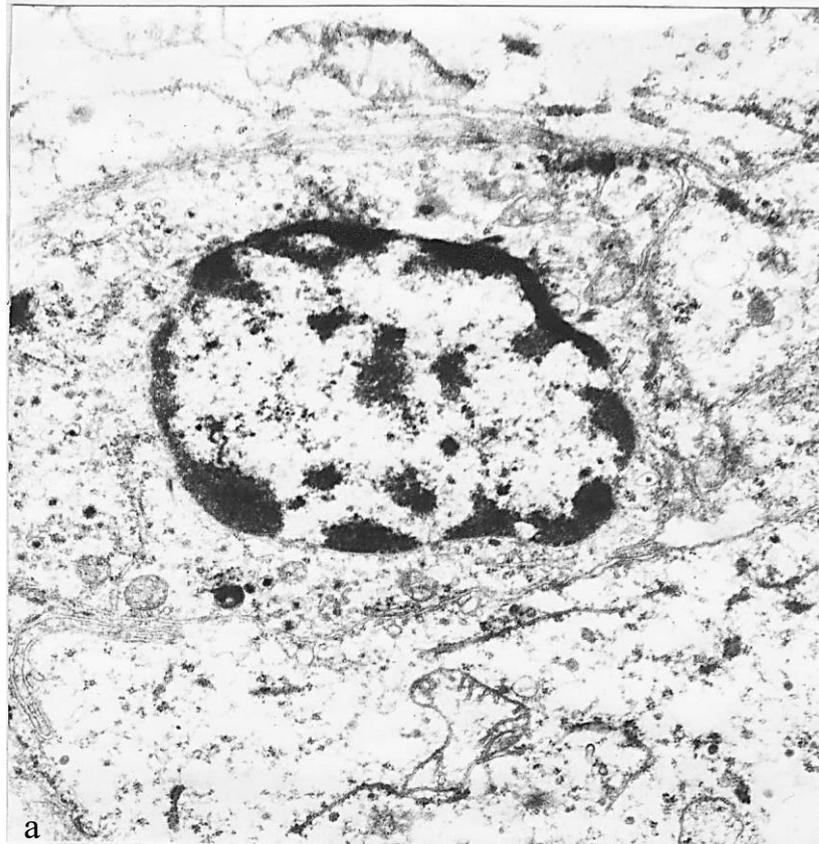


Рис.9. НЭК  $P_1$  с эндокринными гранулами двух типов. Легкое плода 13 недель. Электронная микрофотография. а) Общая морфология клетки. Ув. 8 000. б) Эндокринные гранулы апудоцита. Ув. 20 000.

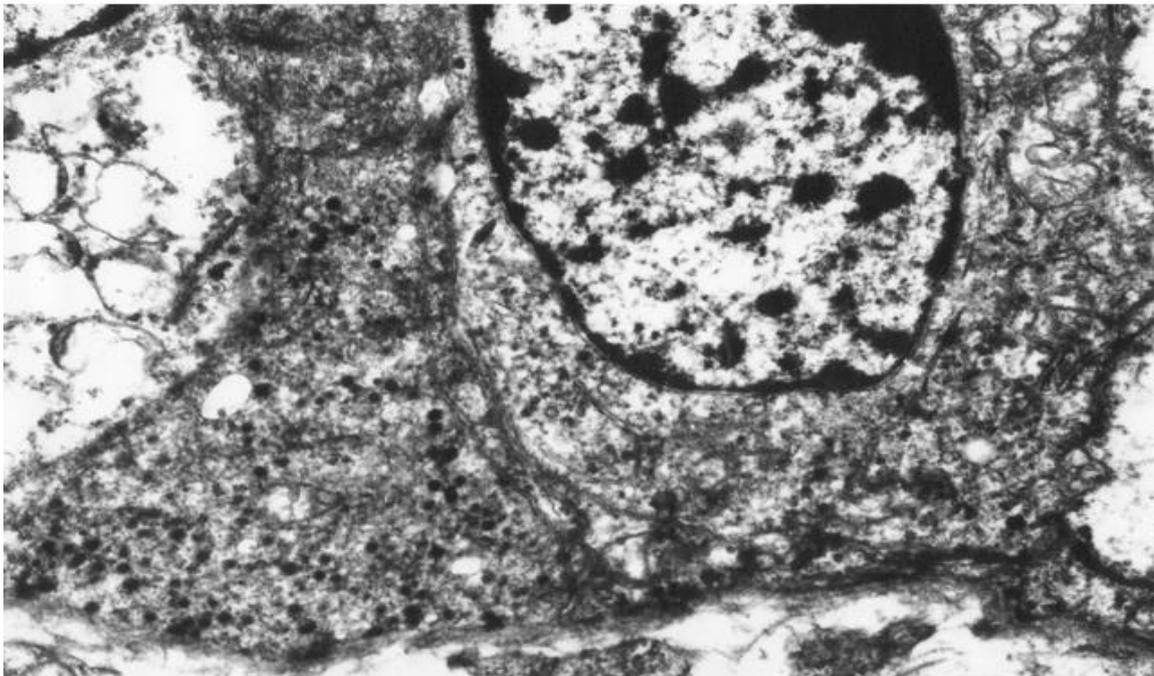


Рис.10. НЭК  $P_1$  со светлой гиалоплазмой и малым числом эндокринных гранул. Рядом с клеткой располагается отросток НЭК  $P_2$  с тёмной гиалоплазмой и большим числом эндокринных гранул. Легкое плода 13 недель. Электронная микрофотография. Ув. 8 000.

По размерам гранул они относятся к подгруппам клеток с гранулами средней и крупной величины. Между эпителиоцитами определяются также НЭК типа  $P_3$  (рис.11).

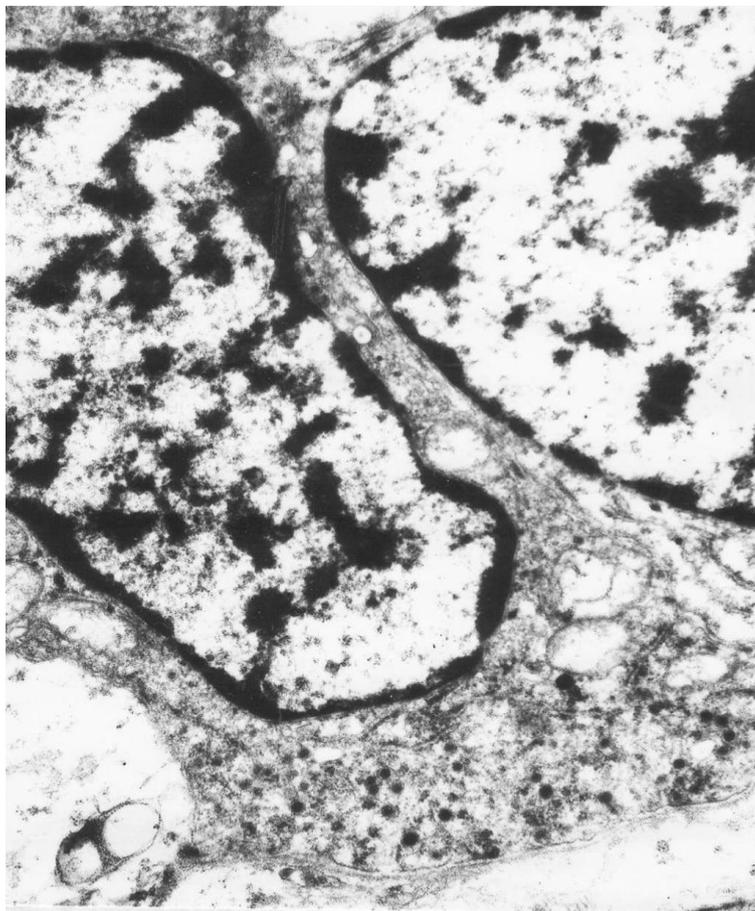


Рис. 11. НЭК Р<sub>3</sub> в контакте с эпителиоцитом. Легкое плода 13 недель.  
Электронная микрофотография. Ув. 10 000.

В некоторых случаях отмечается экзоцитоз гранул между цитолеммой и базальной мембраной.

Следовательно, в железистой стадии гистогенеза легких, начиная с 11 недели развития, среди малодифференцированных эпителиоцитов располагаются уже вполне сформированные в структурном и функциональном отношении эндокринные элементы, в основном, это НЭК и редко НЭТ. Причем число их в сегментарных, субсегментарных и междольковых бронхах больше, чем в долевых и внутридольковых. В междольковых и внутридольковых бронхах нами выявлены только НЭК. Нами отмечено, что в бронхах крупного диаметра большинство НЭК относятся к открытому типу, а в бронхах малого диаметра к закрытому. Определяются также «тёмные» и «светлые» эндокринные клетки. В состав эндокринного аппарата легких, находящихся на железистой стадии

гистогенеза, входят клетки типа  $P_1$ ,  $P_2$  и  $P_3$ . Среди них нами обнаружены клетки с крупными гранулами, похожими на гранулы клеток типа  $P_1$ , отличающихся друг от друга размерами эндокринных гранул. Это свидетельствует, по-видимому, об их высокой функциональной активности.

### **Канальцевая стадия гистогенеза легких**

На 15 неделе эмбриогенеза начинается канальцевая стадия гистогенеза легких, когда формируются респираторные бронхиолы. Число апудоцитов увеличивается в дистальном направлении. В разветвленных эпителиальных трубочках, являющихся зачатками респираторных бронхиол, НЭК встречаются чаще, чем в неразветвленных. В них НЭК обычно бывают овальной или треугольной формы, просвета трубочек они не достигают, т.е., относятся к закрытому типу (рис.12).

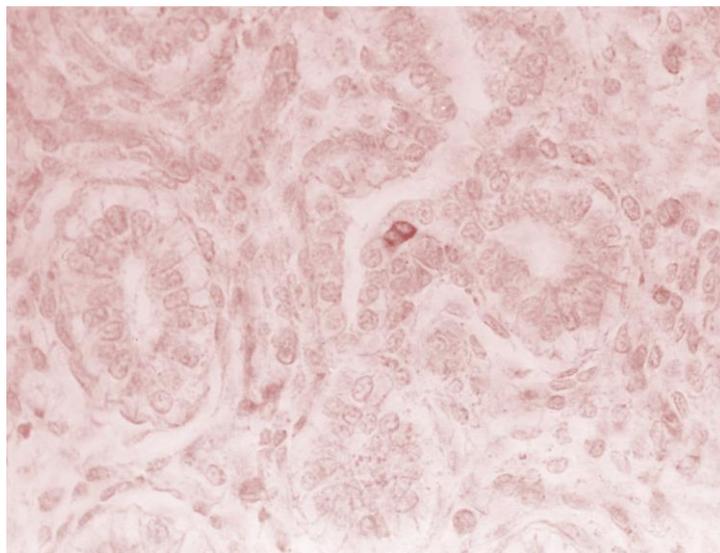


Рис. 12. Расположение НЭК в разветвленных эпителиальных трубочках. Легкое плода 15 недель. Импрегнация по Гримелиусу. Об.40, ок. 10.

В последующие сроки эмбриогенеза в легких плодов человека НЭК и НЭТ определяются в эпителии слизистой оболочки всех внутрилегочных бронхов. Одиночные НЭК имеют треугольную форму, их верхушечная часть

достигает просвета бронха, встречаются также НЭК закрытого типа. НЭТ состоят из 2-3 овальных клеток, они располагаются на базальной мембране в виде плотного образования. Редко определяются крупные НЭТ, состоящие из 6-7 клеток (рис.13).

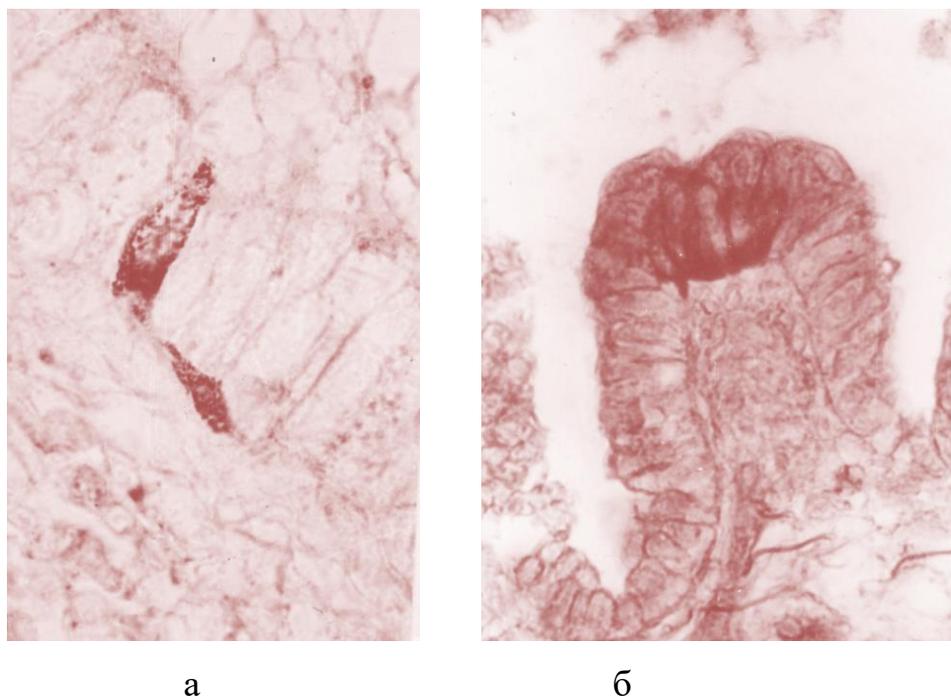


Рис.13. НЭК открытого и закрытого типов в эпителии субсегментарного бронха (а), НЭТ в междольковом бронхе (б). Легкое плода 18 недель. Импрегнация по Гримелиусу. а) Об.100, ок. 10, б) Об.40, ок. 10.

На 21-22 неделе внутриутробного развития продолжается дифференцировка бронхов и формирование респираторного отдела. Число НЭК и НЭТ к этому сроку продолжает увеличиваться (рис.14).

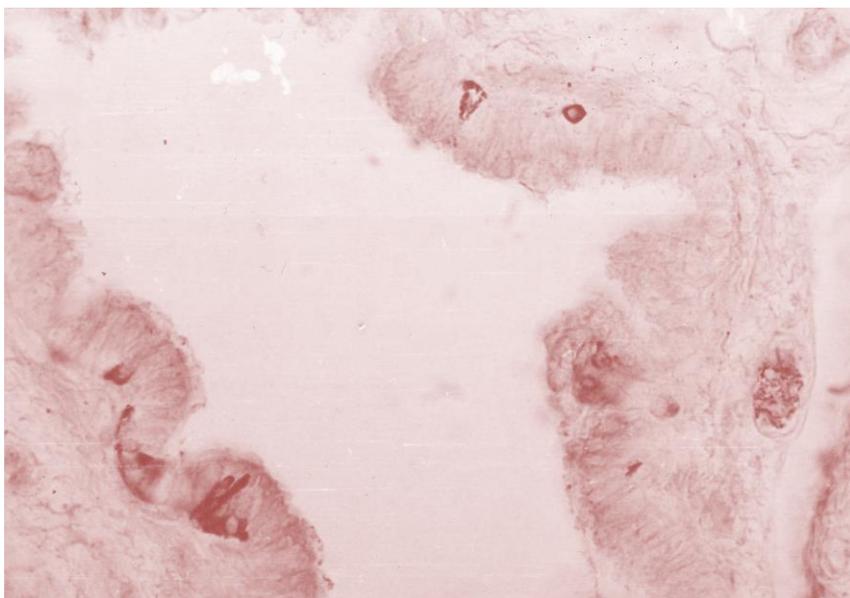


Рис. 14. Большое число НЭК и НЭТ в эпителии междолькового бронха. Легкое плода 22 недель. Импрегнация по Гримелиусу. Об.40, ок. 10.

В бронхиальном эпителии наряду с НЭК открытого типа велико число эндокринных клеток закрытого типа. Они распластаны на базальной мембране и их боковые отростки далеко распространяются по ней (рис.15).

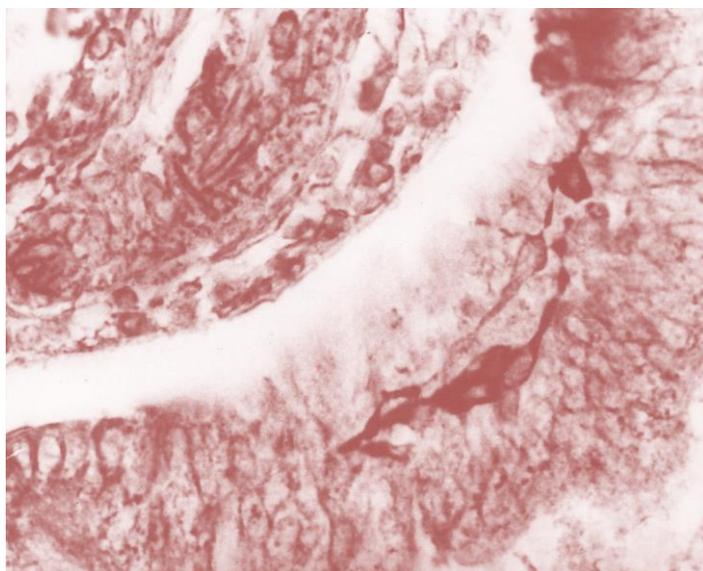


Рис. 15. НЭК закрытого типа с длинными отростками на тангенциальном срезе эпителиа междолькового бронха. Легкое плода 21 недель. Импрегнация по Гримелиусу. Об.100, ок. 10.

Электронномикроскопическое исследование эндокринных структур лёгких на канальцевой стадии развития позволило выявить НЭК типа  $P_3$  с крупными круглыми гранулами. Ободок между плотной сердцевиной гранул и их мембраной не просматривается (рис.16).

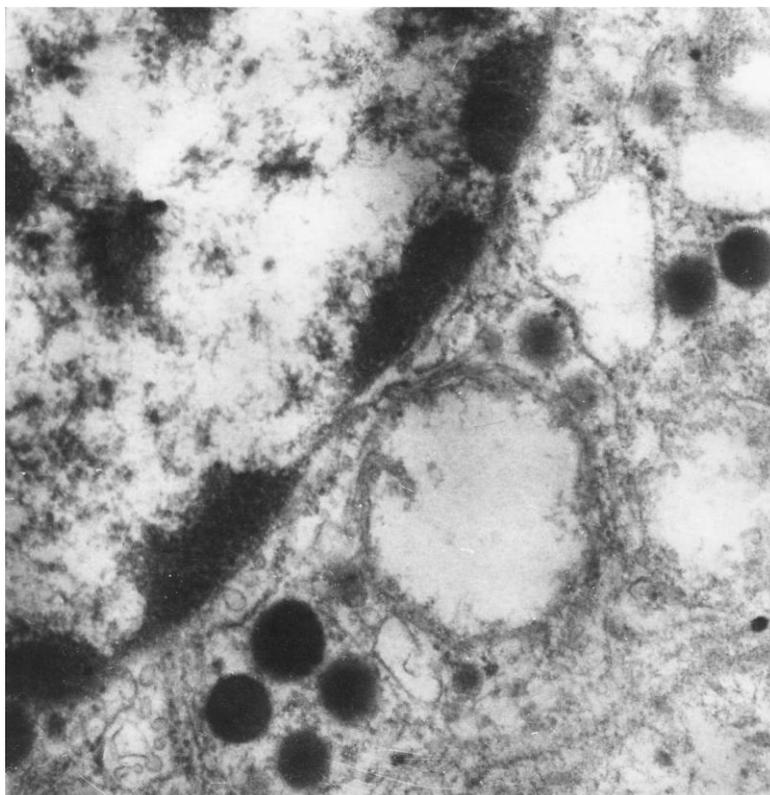


Рис. 16. НЭК типа  $P_3$  с немногочисленными гранулами. Легкое плода 22 недель. Электронная микрофотография.  
Ув. 20 000.

Кроме того, определяются НЭК  $P_2$  с круглыми гранулами средних размеров (рис.17).

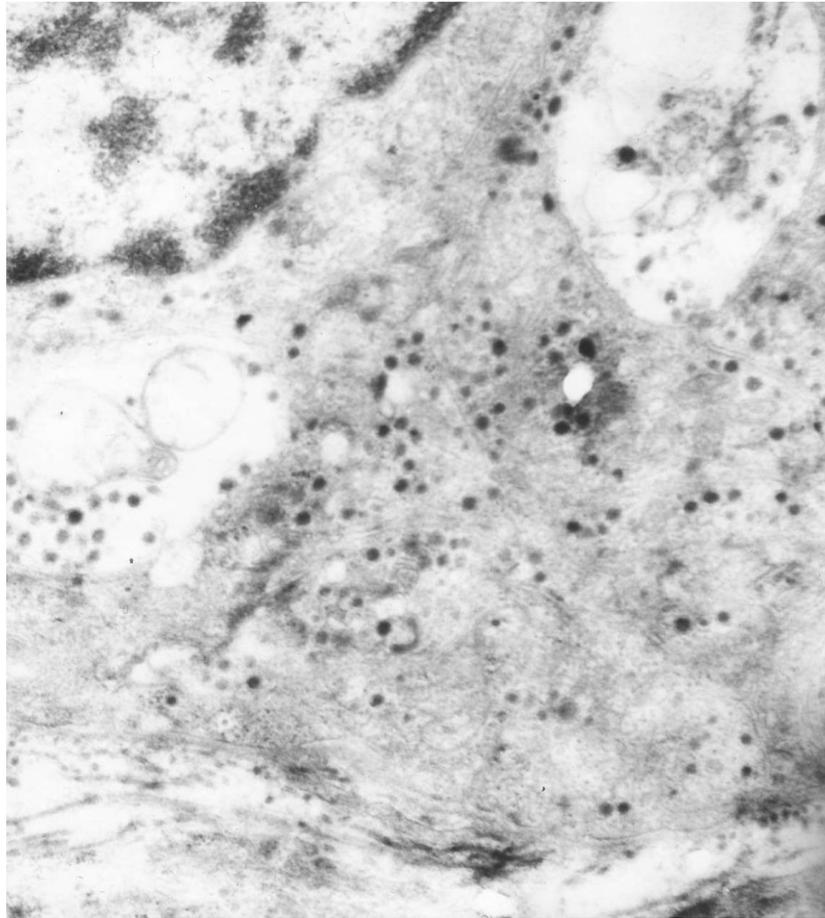


Рис. 17 НЭК Р<sub>2</sub> с круглыми эндокринными гранулами. Легкое плода 22 недель. Электронная микрофотография. Ув. 6 000.

В эпителии бронхов обнаруживаются также группа клеток с полиморфными гранулами, которые характерны для ЕС-клеток. Клетки лежат на базальной мембране. В цитоплазме содержатся единичные митохондрии. Клетки соединены между собой десмосомами (рис.18).



Рис.18. Эндокринные клетки с крупными полиморфными гранулами. Легкое плода 22 недель. Электронная микрофотография. Ув. 4 000.

В эпителии бронха, в месте углубления базальной мембраны обнаружена компактная группа клеток, представляющая собой НЭТ. С соседними клетками и между собой они соединены десмосомами. НЭТ состоит из клеток, содержащих полиморфные гранулы, характерные для ЕС-клеток. Гранулы имеют плотную сердцевину, окруженную узким светлым ободком и мембраной. В клетках содержится умеренное количество круглых и овальных митохондрий. Среди клеток НЭТ определяются нервные отростки, отличающиеся низкой плотностью, содержащие митохондрии и мелкие гранулы. Синаптические контакты между клетками и нервными отростками не обнаружены; между ними располагается очень узкая межклеточная щель (рис.19).

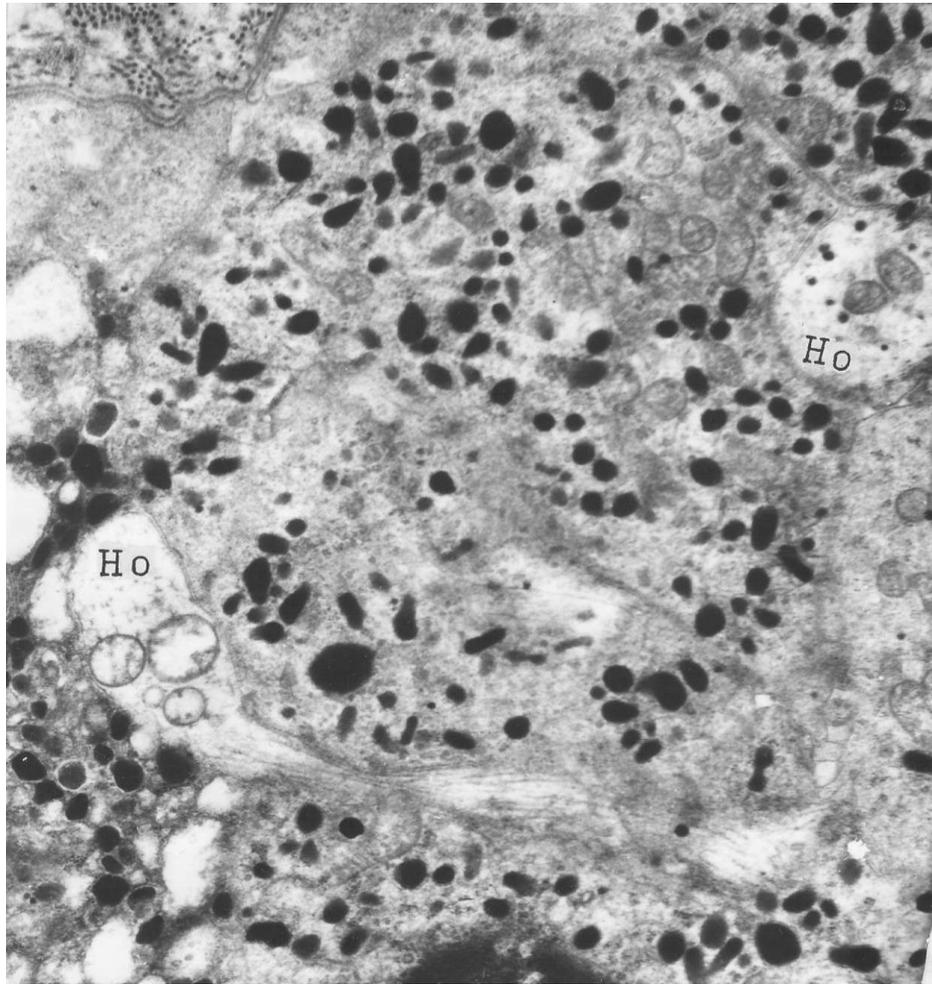


Рис.19. НЭТ, образованное ЕС-клетками и содержащее нервные отростки. Легкое плода 22 недель. Электронная микрофотография. Ув. 6 000. Но – нервный отросток.

В альвеолярной стадии гистогенеза легких плода человека развиваются альвеолярные ходы. У 26-недельного плода эндокринные элементы обнаруживаются во всех воздухоносных путях и в респираторном отделе (рис.20).

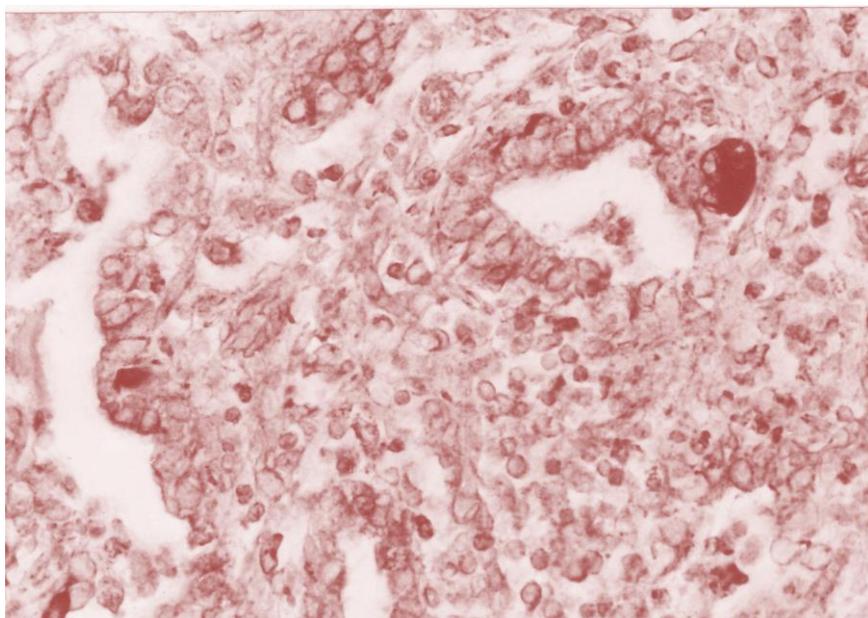
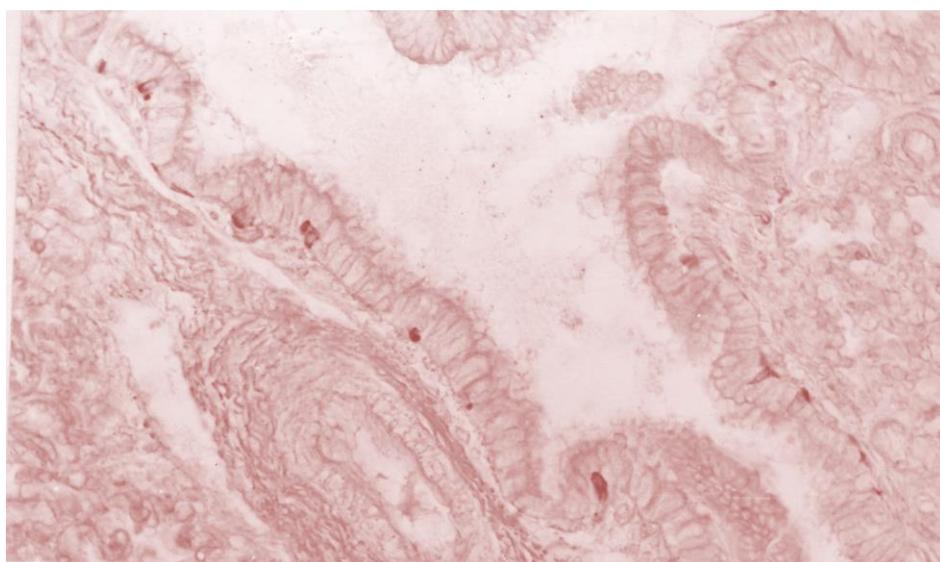
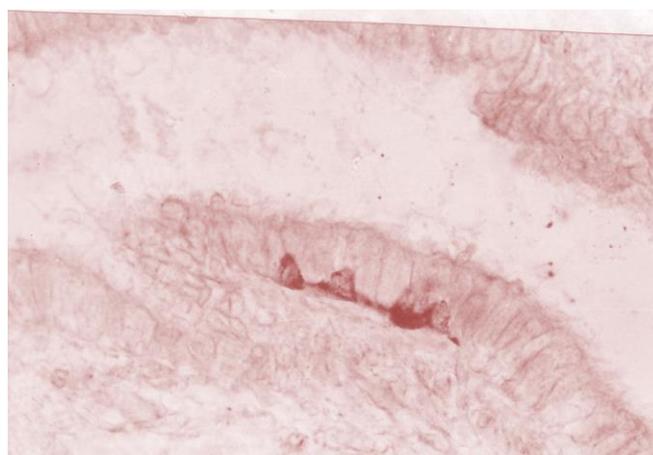


Рис.20. НЭТ небольших размеров в респираторном отделе. Легкое плода 26 недель. Импрегнация по Гримелиусу. Об.40, ок. 10.

У 27-28-недельных плодов человека НЭК и НЭТ располагаются в бронхах и в респираторном отделе. Многие НЭК имеют треугольную и веретенообразную форму, их апикальные отростки ориентированы по направлению к просвету. Некоторые НЭК соединяются между собой боковыми отростками (рис.21).



а



б

Рис.21. НЭК в эпителии междолькового бронха. а) Большое число НЭК на продольном срезе бронха. б) Соединение НЭК между собой базальными

отростками. Легкое плода 28 недель. Импрегнация по Гримелиусу. а) Об.25, ок. 10, б) Об.40, ок. 10.

Электронномикроскопическое исследование легких плода 27 недель позволило выявить несколько типов НЭК. По строению и величине гранул определяются НЭК типа P<sub>2</sub>.

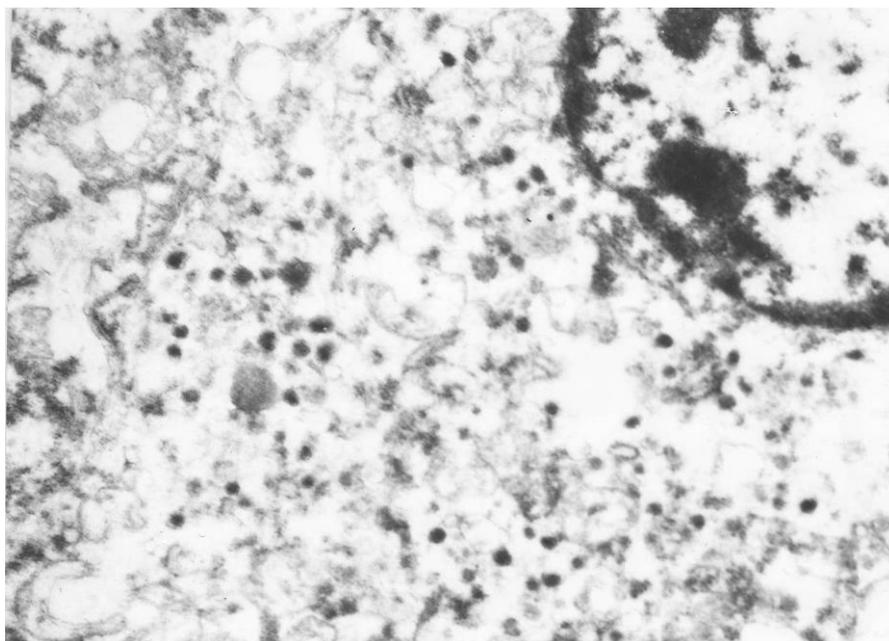


Рис.22. НЭК с однотипными гранулами. Легкое плода 27 недель.

Электронная микрофотография. Ув. 8 000.

Имеются клетки, как с большим, так и малым числом гранул (рис.23).

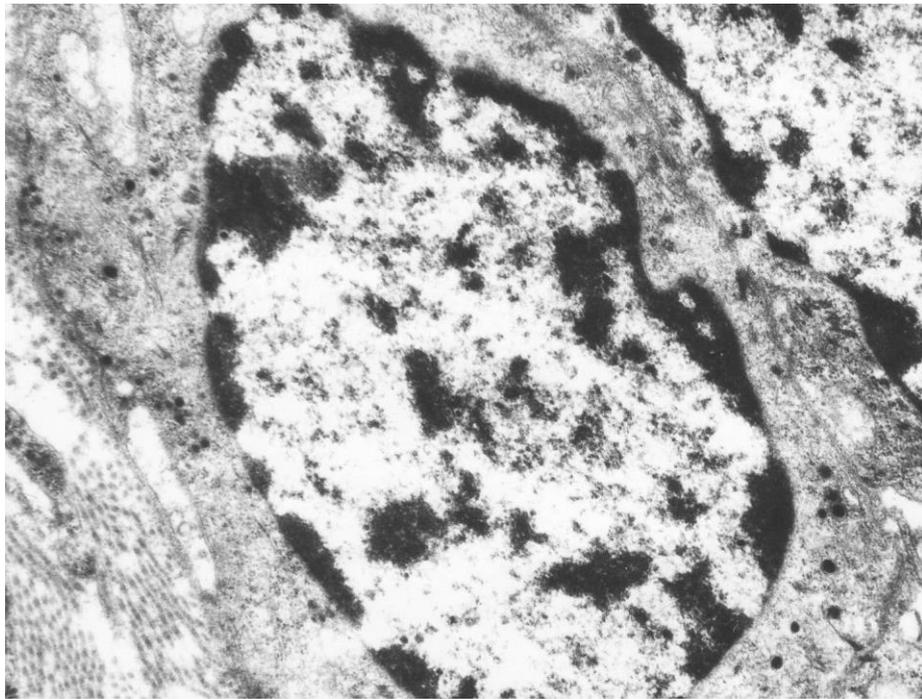


Рис. 23. Малое число эндокринных гранул в НЭК. Легкое плода 27 недель. Электронная микрофотография. Ув. 6 000.

В легких у новорожденных детей НЭК и НЭТ обнаруживаются как в бронхах, так и респираторном отделе. Форма НЭК различная: треугольная, веретенообразная, овальная. Некоторые клетки имеют отростчатую форму. Наибольшее количество эндокринных клеток определяется в субсегментарных и междольковых бронхах (рис.24).

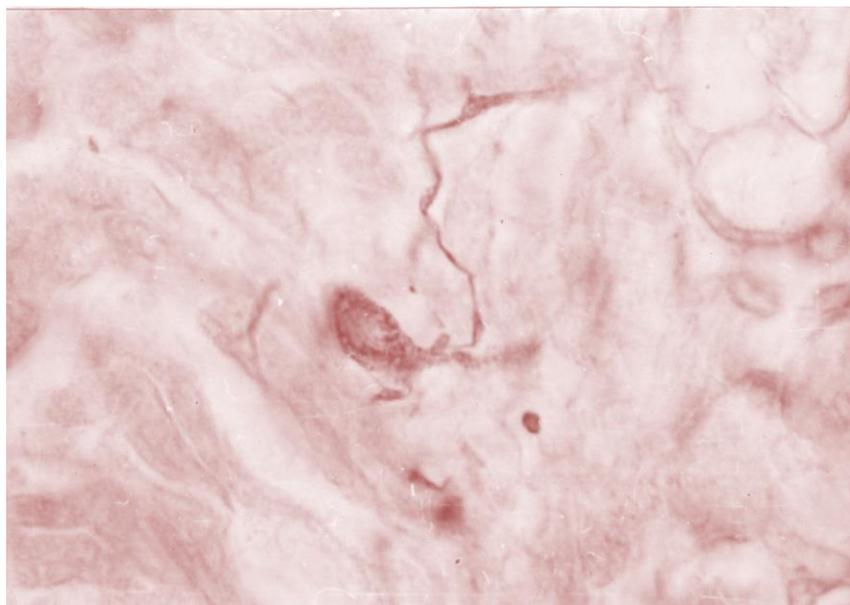


Рис.24. НЭК отростчатой формы в эпителии субсегментарного бронха. Легкое новорожденного ребенка. Импрегнация по Гримелиусу. Об.100,

ок. 10.

Большинство НЭК в легких новорожденных детей относится к типу P<sub>2</sub>. Определяются единичные ЕС-клетки. Резко уменьшается число НЭТ во всех бронхах.

В легких у взрослых людей НЭК встречаются очень редко. Важным условием их обнаружения является изучение большого числа импрегнированных срезов на разных уровнях бронхиального дерева. Обычно форма клеток треугольная (рис. 25).

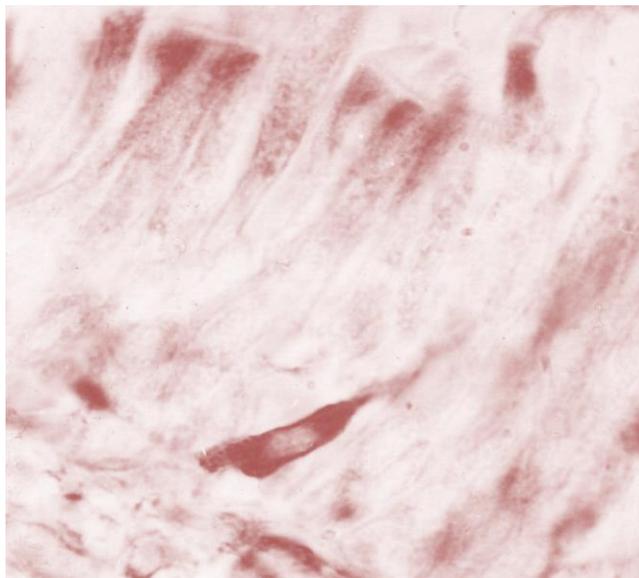


Рис. 25. НЭК треугольной формы в эпителии сегментарного бронха Легкое мужчины 53 лет. Импрегнация по Гримелиусу. Об.100, ок. 10.

Некоторые НЭК имеют овальную или округлую форму, располагаясь в самой глубине эпителиа на базальной мембране (рис.26).

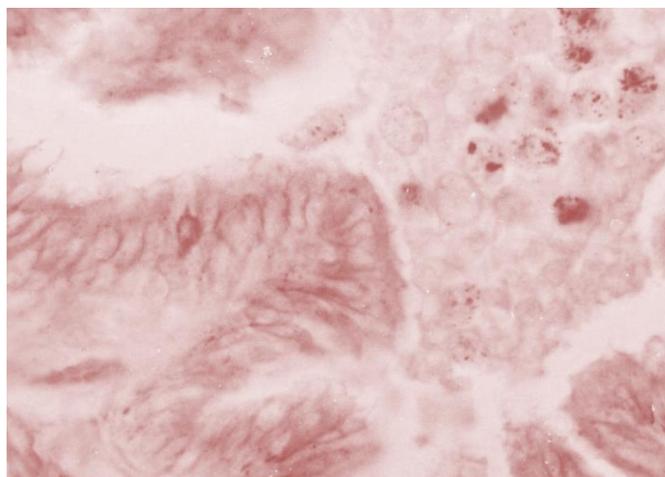


Рис.26. НЭК овальной формы в эпителии междолькового бронха. Легкое мужчины 20 лет. Импрегнация по Гримелиусу. Об.40, ок. 10.

Кроме одиночных НЭК на базальной мембране среди эпителиоцитов располагаются группы из 6-7 круглых клеток, представляющих собой НЭТ (рис.27).

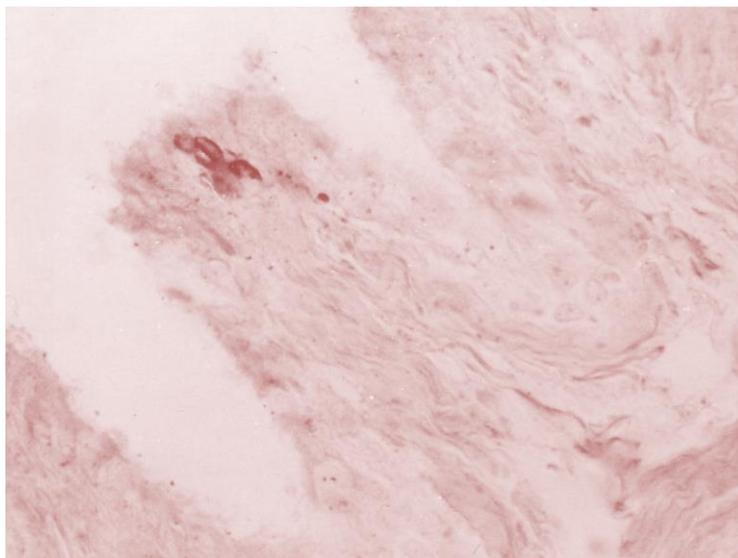


Рис.27. Группа эндокринных клеток, образующих НЭТ в эпителии междолькового бронха. Легкое мужчины 20 лет. Импрегнация по Гримелиусу. Об.40, ок. 10.

Электронномикроскопическое исследование позволило обнаружить в легких у взрослых людей эндокринные клетки в эпителии сегментарных и субсегментарных бронхов. Некоторые НЭК имеют отростчатую форму. Гранулы в клетках по своему строению соответствуют гранулам клеток Р<sub>2</sub>. НЭК содержат крупные митохондрии со светлым матриксом и небольшим числом коротких крист, а также фибриллы, которые образуют толстые пучки.

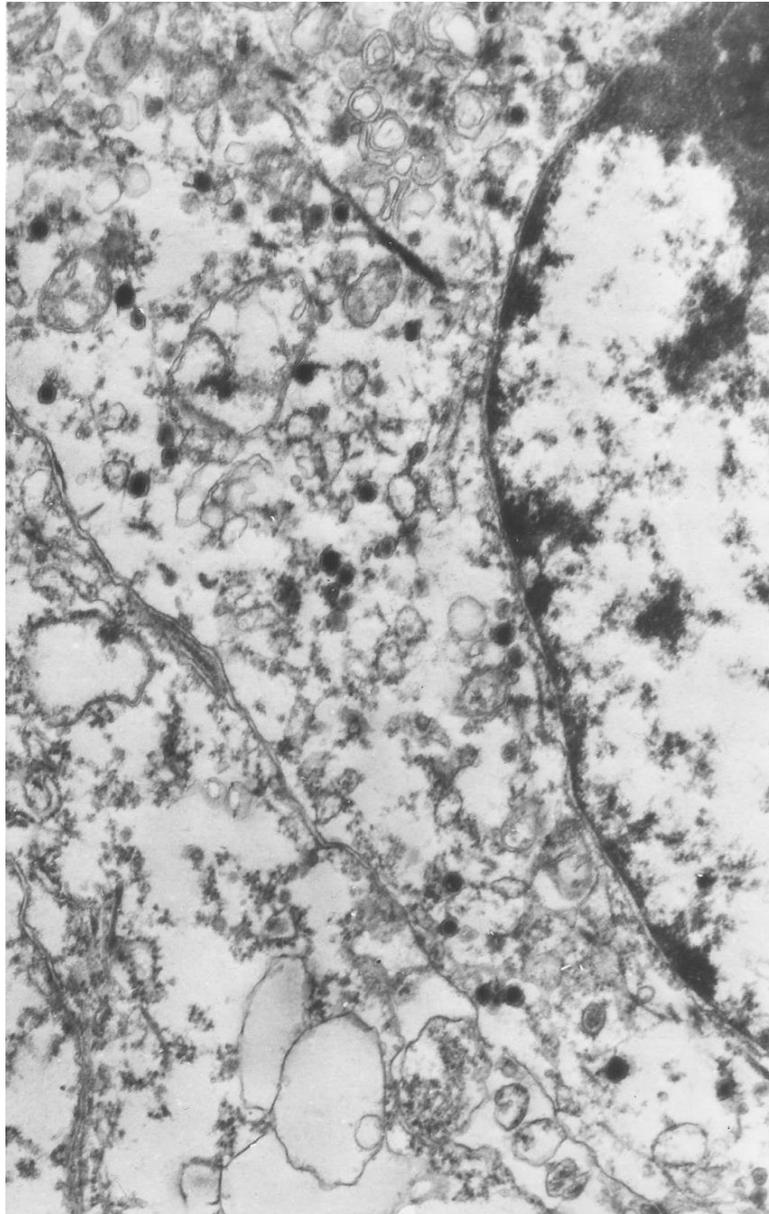


Рис.28. НЭК с небольшим числом мелких эндокринных гранул. Легкое мужчины 20 лет. Электронная микрофотография. Ув. 10 000.

### **Резюме.**

Нейроэндокринные клетки обнаружены в легких, начиная с 11 недели развития плода человека. В железистой стадии гистогенеза легких большинство эндокринных структур располагаются в сегментарных и междольковых бронхах. В канальцевой и альвеолярной стадиях гистогенеза число эндокринных структур возрастает в дистальных отделах бронхиального дерева. Причем в канальцевой стадии увеличение числа НЭК и НЭТ в значительной степени происходит во внутридольковых бронхах, а в

альвеолярной – НЭК и НЭТ с большим постоянством выявляются в терминальных бронхиолах. С началом альвеолярной стадии число НЭК увеличивается, а НЭТ, напротив, уменьшается. Ветвление бронхиального дерева опережает развитие в нем эндокринного аппарата. Однако дифференцировка НЭК и НЭТ наступает намного раньше, чем эпителиоцитов. Это свидетельствует об их ранней специфической функциональной активности в эмбриогенезе. В проксимальных отделах бронхиального дерева плодов человека обычно располагаются клетки открытого типа, тогда как в дистальных отделах – закрытого типа.

В легких у новорожденных детей наибольшее число НЭК располагается в субсегментарных и междольковых бронхах. Число их значительно меньше, чем у плодов. У взрослых людей число эндокринных структур невелико. Они обнаруживаются лишь в некоторых сегментарных, субсегментарных и междольковых бронхах. НЭТ в легких у взрослых людей определяются редко.

В онтогенезе человека в легких происходит появление одних типов НЭК и исчезновение других. Так, в железистой стадии гистогенеза мы обнаружили НЭК типа  $P_1$ ,  $P_2$  и  $P_3$ , в канальцевой –  $P_2$  и  $P_3$ , в альвеолярной стадии и у новорожденных –  $P_2$  и ЕС-клетки. Кроме того, в легких человека обнаружены НЭК, содержащие гранулы типа Д. В раннем онтогенезе в легких у плодов человека «темные» эндокринные клетки встречаются чаще, чем «светлые».

## **МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НЕЙРОЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ ЛЕГКИХ У ЖИВОТНЫХ**

НЭС у животных изучена значительно меньше, чем у людей. Ниже представлены результаты изучения эндокринного аппарата легких у крыс, морских свинок и кроликов. Следует подчеркнуть, что наибольшее число элементов НЭС в легких определяется у плодов и в ранний постнатальный период. Поэтому для сравнительной характеристики эндокринного аппарата предпочтение отдано молодым животным.

### **НЭС легких у крыс**

В эпителии бронхов и в респираторном отделе крыс обнаруживаются как НЭК, так и НЭТ. Они характеризуются слабой или умеренной степенью импрегнации. Одиночные апудоциты расположены между эпителиоцитами и имеют различную форму: ракеткообразную, треугольную, столбчатую и др. (рис. 29, 30).

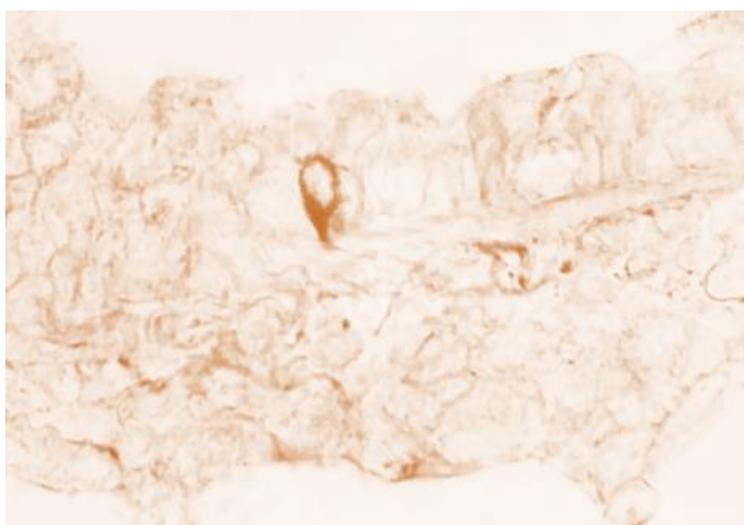


Рис. 29. Ракеткообразная форма НЭК в эпителии бронха. Легкое крысы.

Импрегнация по Гримелиусу. Об.40, ок. 10.

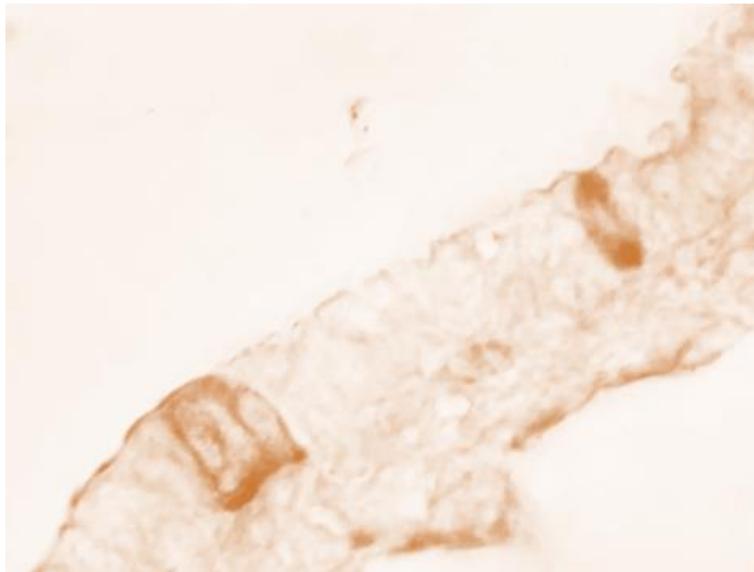


Рис.30. НЭК столбчатой формы и НЭТ из трёх клеток в бронхе. Легкое крысы. Импрегнация по Гримелиусу. Об.100, ок. 10.

Клетки имеют крупное, круглое ядро. В респираторном отделе выявлены эндокринные клетки круглой формы. Основание этих клеток, как правило, импрегнировано сильнее, чем апикальная часть. Аргирофильная зернистость в цитоплазме мелкая и с трудом просматривается из-за плотного расположения гранул. НЭТ представляют собой малые группы клеток или образуют большие скопления органного строения. Они лежат в углублении базальной мембраны, занимая всю толщу эпителиального пласта, и слегка выступают в просветы дыхательных путей. НЭТ могут иметь бобовидную форму или конфигурацию восьмерки, что было установлено при реконструкции серийных срезов. В ряде случаев (рис. 31) наблюдается проникновение нервных волокон вглубь тельца, а также разветвление их между его клетками. В отличие от бронхиального дерева НЭТ респираторного отдела образовано круглыми клетками.

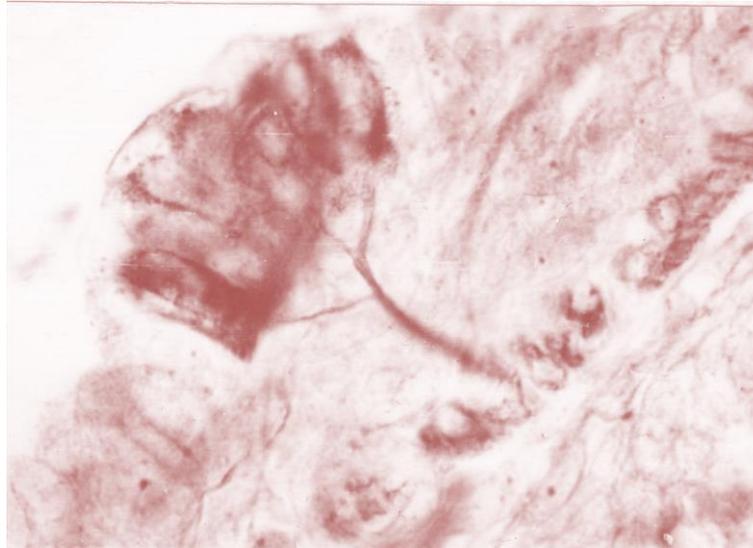


Рис.31. Проникновение разветвленного нервного волокна в НЭТ эпителия бронха. Легкое крысы. Импрегнация по Гримелиусу. Об.100, ок. 10.

В легких крыс реакция Массона-Гамперля была отрицательной. Не обнаружены эндокринные клетки, флуоресцирующие после инкубации в глиоксиловой кислоте, и которые давали положительную реакцию на ацетилхолинэстеразу.

В НЭЖ легких у крыс определяется ядро с крупными глыбками хроматина, удлинненные митохондрии с электронноплотным матриксом и эндокринные гранулы (рис. 32).

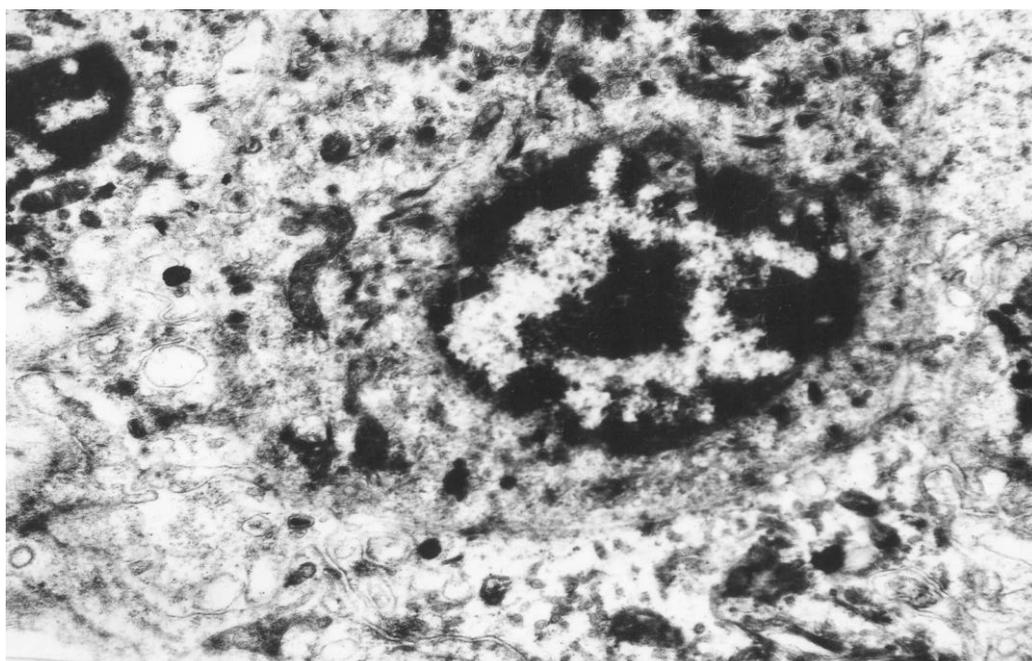


Рис.32. НЭЖ с небольшим числом эндокринных гранул малого размера. Легкое крысы. Электронная микрофотография. Ув. 10 000.

Плотность расположения гранул в цитоплазме невысокая. Гранулы круглые, между сердцевиной и мембраной определяются ободок различной ширины. Многие гранулы имеют сердцевину низкой электронной плотности, у некоторых – она умеренной плотности (рис. 33).

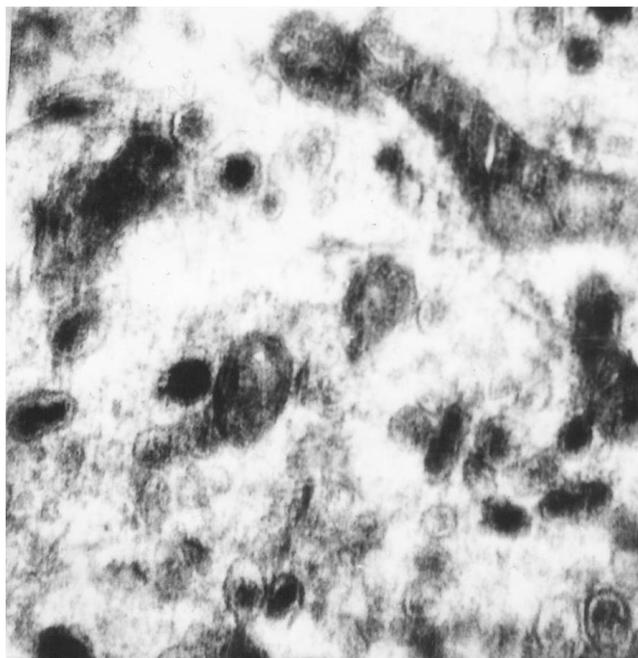


Рис. 33. Эндокринные гранулы с сердцевиной низкой и умеренной электронной плотности. Фрагмент рис. 32. Электронная микрофотография. Ув. 20 000.

НЭТ образованы группой клеток с эндокринными гранулами. Апикальная поверхность НЭТ прикрыта многоугольными клетками, но не полностью. Некоторые клетки НЭТ достигают просвета бронха и содержат микроворсинки. В состав НЭТ входят темные и светлые клетки. Эндокринные гранулы в клетках мелкие, круглые. Число гранул невелико, большинство из них располагается в базальной части клеток (рис. 34).

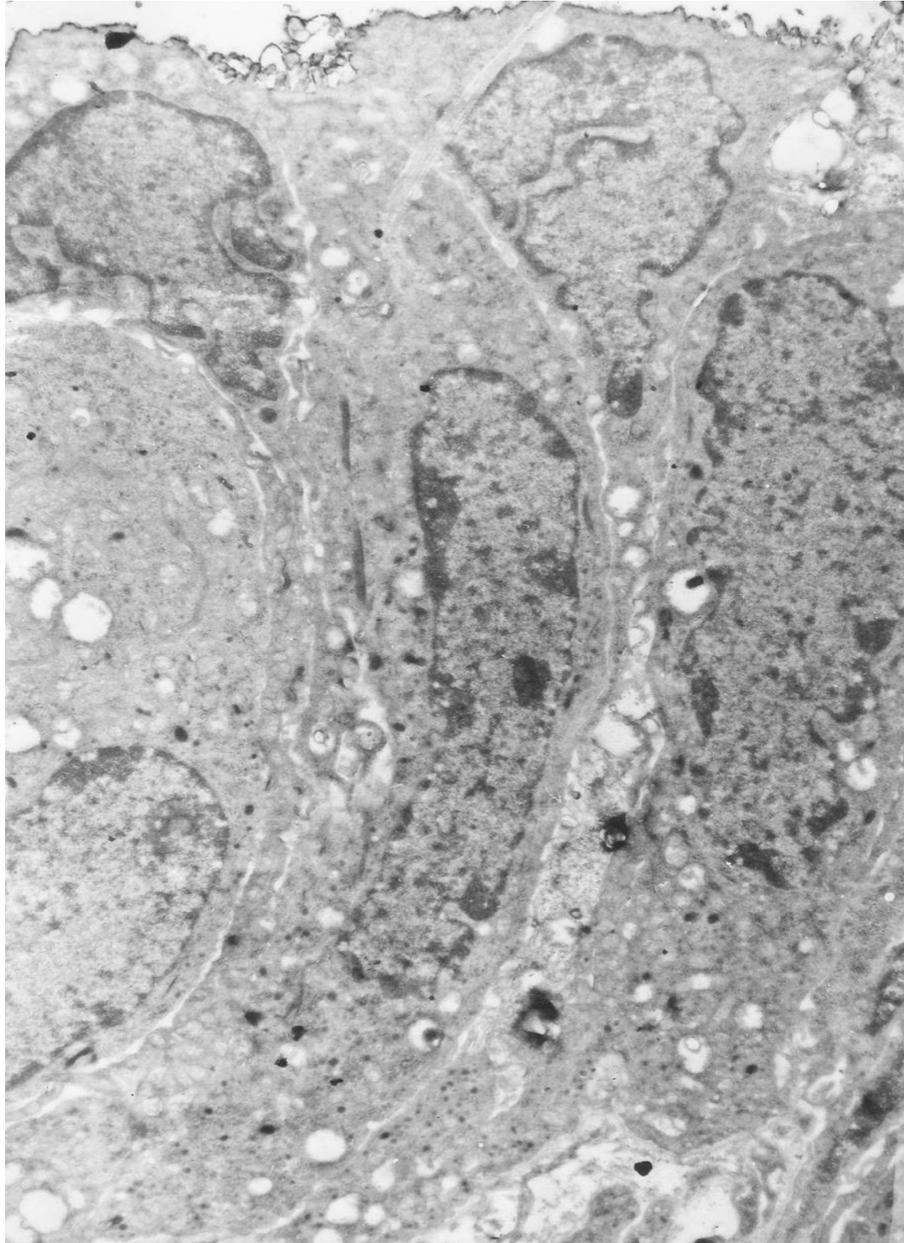


Рис. 34. Преимущественная локализация эндокринных гранул в базальных частях клеток НЭТ. Легкое крысы. Электронная микрофотография. Ув. 3000.

Центральная часть гранул имеет разную электронную плотность, которая варьирует от слабой до умеренной. Между мембраной и центральной частью гранул находится узкий светлый ободок.

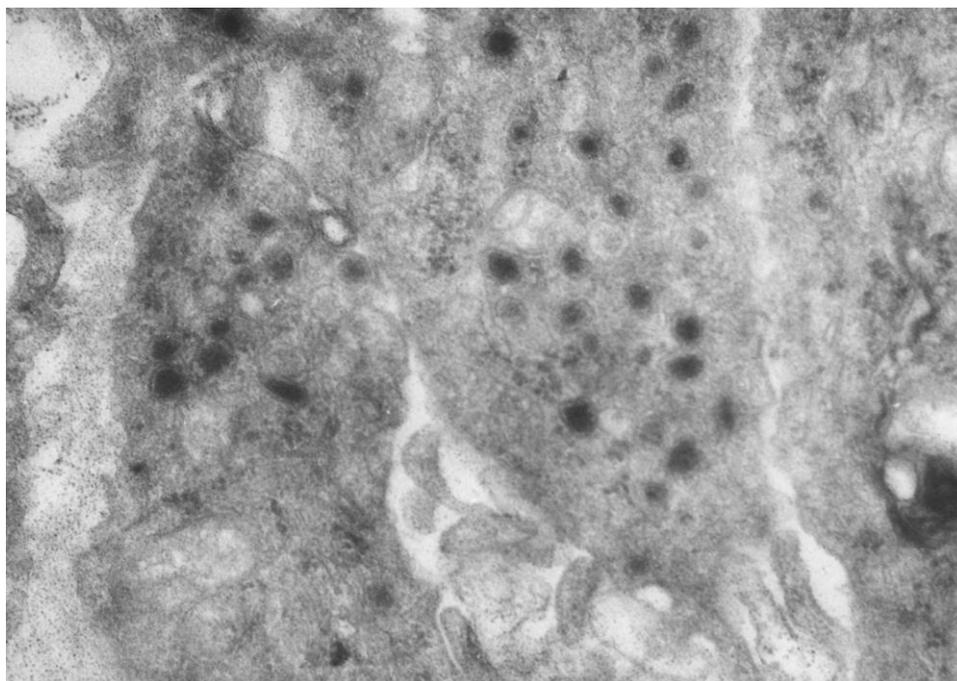


Рис. 35. Эндокринные гранулы клеток НЭТ с сердцевиной разной электронной плотности. Фрагмент предыдущего рисунка. Электронная микрофотография. Ув. 20 000.

Для выявления функционального состояния эндокринных клеток крыс вводили предшественник серотонина – 5-окситриптофан.



Рис. 36. Флюоресценция НЭК легкого крысы после введения 5-окситриптофана. Инкубация в 2% растворе глиоксиловой кислоты. Об. 40, гомаль 3.

При этом наблюдается слабая флюоресценция эндокринных клеток в легких. В тоже время аргентаффинная реакция после введения предшественника серотонина, по-прежнему, отрицательная.

Результаты изучения эндокринного аппарата у крыс показали, что морфология НЭК и клеток в НЭТ отвечает всем признакам, характерным для эндокринного аппарата. Однако для НЭК и НЭТ легких крыс характерно очень низкое содержание биогенных аминов, поэтому они обладают слабо или умеренно выраженной аргирофилией, а аргентаффинная реакция в них отрицательная. Моноамины в эндокринных клетках легких крыс выявлены флюоресцентным методом только после введения им предшественника серотонина. Ультраструктурные исследования свидетельствуют о наличии в НЭК и клетках НЭТ небольшого количества мелких гранул с умеренной и низкой электронной плотностью сердцевин.

### **Эндокринный аппарат легких у морских свинок**

В легких у морских свинок НЭК и НЭТ располагаются как в эпителии бронхов, так и в респираторном отделе. Большинство апудоцитов имеют овальную, круглую или конусовидную форму (рис. 37).

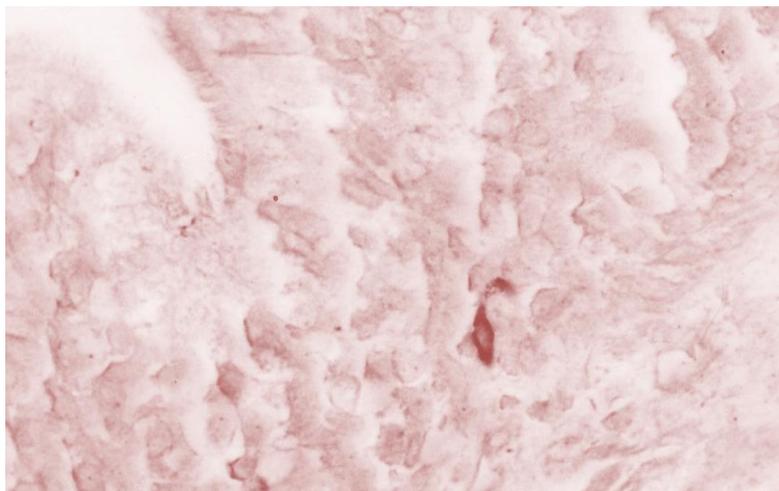


Рис. 37. Апудоцит овальной формы в эпителии среднего бронха. Легкое морской свинки. Импрегнация по Гримелиусу. Об.40, ок. 10.

Наряду с этим встречаются веретенообразные и треугольные апудоциты с вытянутым апикальным отростком, достигающим просвета дыхательных путей. НЭТ представляют собой скопление конусовидных или овальных клеток, которые располагаются рыхло (рис. 38).

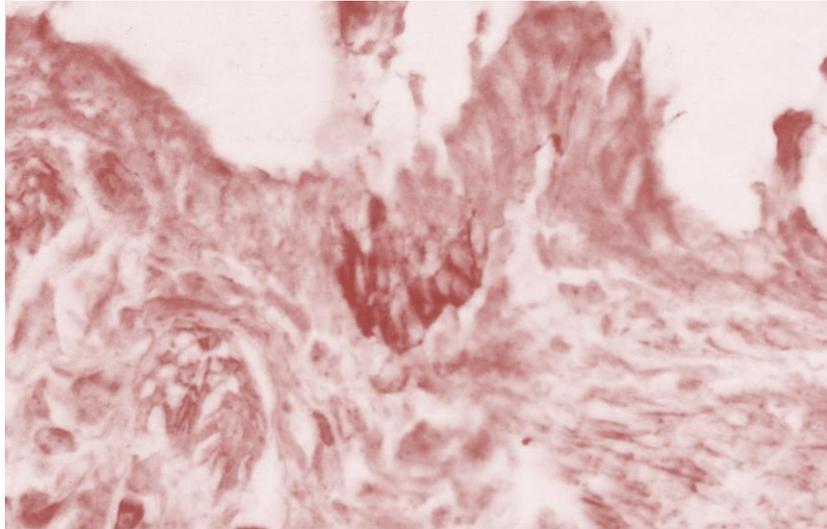


Рис.38. НЭТ в эпителии бронха. Легкое морской свинки. Импрегнация по Гримелиусу. Об.40, ок. 10.

Степень выраженности аргирофильной реакции в НЭК и НЭТ у этих животных неодинаковая. Аргентаффинная реакция в легких отрицательная. Не наблюдается свечения эндокринных структур после применения люминесцентно-гистохимической реакции. Вместе с тем, после введения предшественника серотонина наблюдается слабое свечение желтого цвета, присущее НЭК и НЭТ.

Таким образом, в морфологическом и гистохимическом отношении каких-либо специфических особенностей НЭК и НЭТ легких у морских свинок, по сравнению с крысами, не обнаруживаются. В функциональном отношении для них также характерен невысокий уровень моноаминов. В НЭК и НЭТ легких у этих животных, как у крыс, представлен декарбоксилирующий механизм синтеза моноаминов.

### **Эндокринный аппарат легких у кроликов**

Эндокринный аппарат в легких у кроликов также представлен НЭК и НЭТ (рис. 39). Они располагаются во всех генерациях бронхов, вплоть до бронхиолоальвеолярного перехода и в респираторном отделе. Форма апудоцитов треугольная, цилиндрическая, ракеткообразная, овальная.

Большинство апудоцитов слизистой оболочки бронхов относятся к открытому типу. НЭТ представляют собой компактные образования трапециевидной или округлой формы. Большинство НЭТ расположены в глубине эпителиального пласта и даже погружены в подлежащую соединительную ткань, прогибая базальную мембрану. НЭТ образованы клетками треугольной или цилиндрической формы. Обращает на себя внимание массивная базальная часть клеток и узкая апикальная. В базальной части сосредоточено преобладающее число аргирофильных гранул.

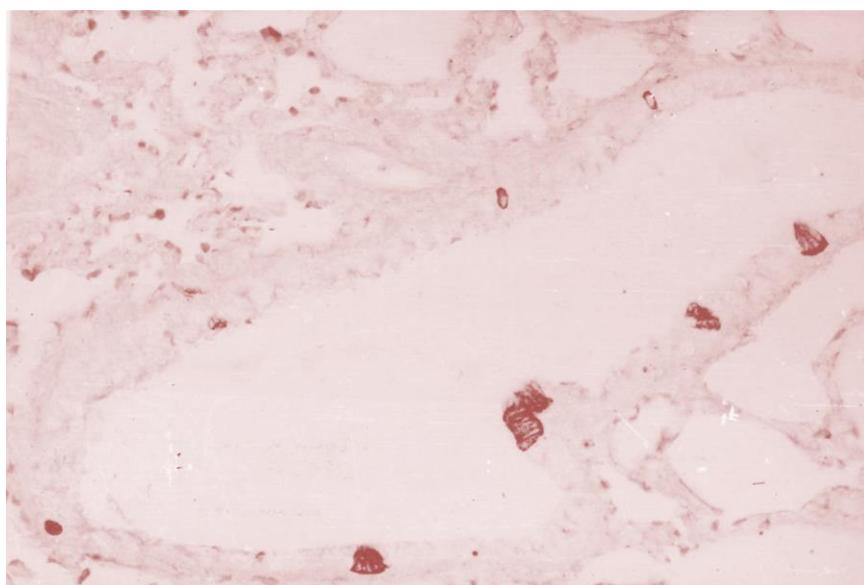


Рис. 39. Большое число апудоцитов и НЭТ в эпителии бронха. Легкое кролика. Импрегнация по Гримелиусу. Об.25, ок. 10.

При окраске гематоксилином и эозином крупные НЭТ можно отличить от окружающих эпителиоцитов благодаря более интенсивно окрашенной цитоплазме клеток (рис. 40).

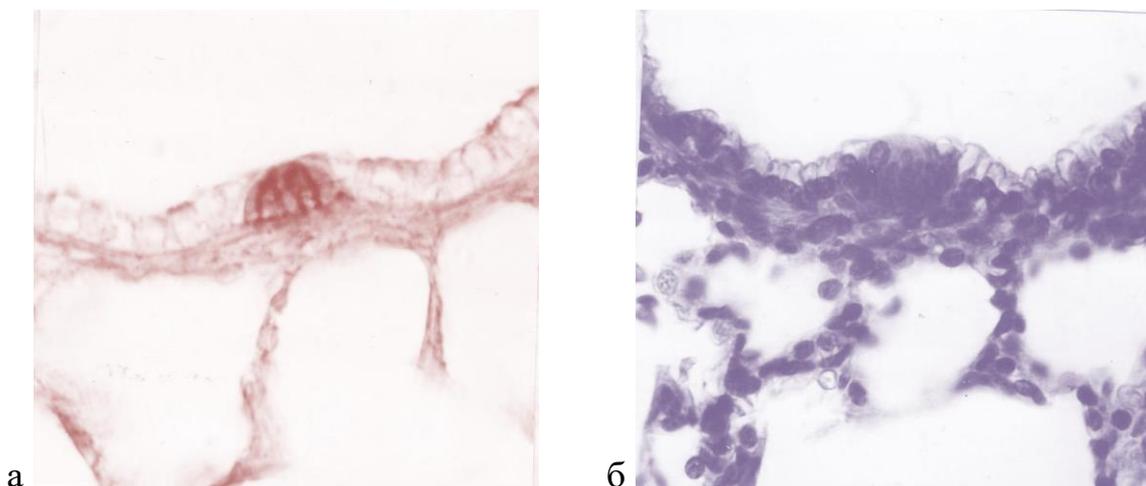


Рис. 40. НЭТ в бронхиальном эпителии на соседних срезах, импрегнированных по Гримелиусу (а) и окрашенных гематоксилином и эозином (б). Легкое кролика. Об.40, ок. 10.

Очень часто НЭТ располагаются на разветвлениях внутрилегочных бронхов. В этих участках они имеют наибольшие размеры и обращены в стороны обеих ветвей воздухоносных путей.

В респираторном отделе НЭТ имеют округлую, в виде «узелка», или слегка уплощенную форму. Располагаясь в составе плоского альвеолярного эпителия, НЭТ выступают в просвет альвеол (рис. 41).

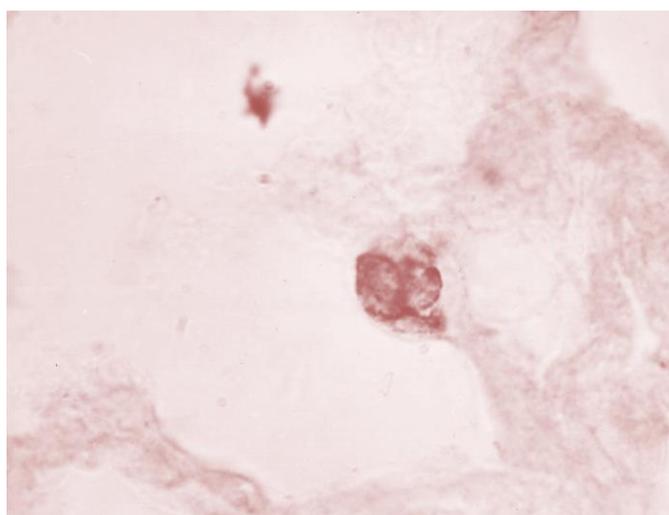


Рис.41. НЭТ респираторного отдела, образованное круглыми клетками. Легкое кролика. Импрегнация по Гримелиусу. Об.100, ок. 10.

В ряде случаев отмечается тесное взаимодействие НЭТ и нервов (рис. 42).

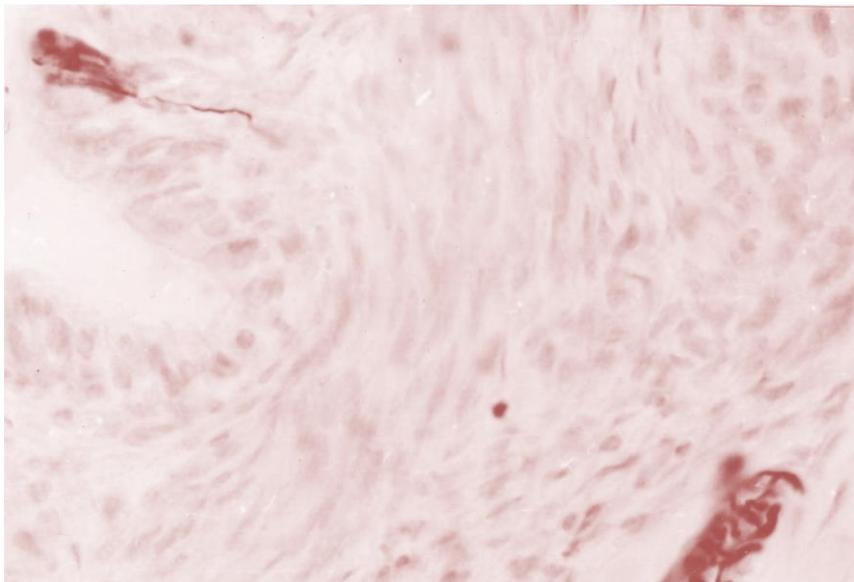


Рис.42. Проникновение нервного волокна вглубь НЭТ. В стенке бронха располагается крупный нервный пучок. Легкое кролика. Импрегнация по методу Севьера-Мунгера. Об.40, ок. 10.

На препаратах наблюдается сближение и проникновение нервных терминалей в НЭТ (рис.82).

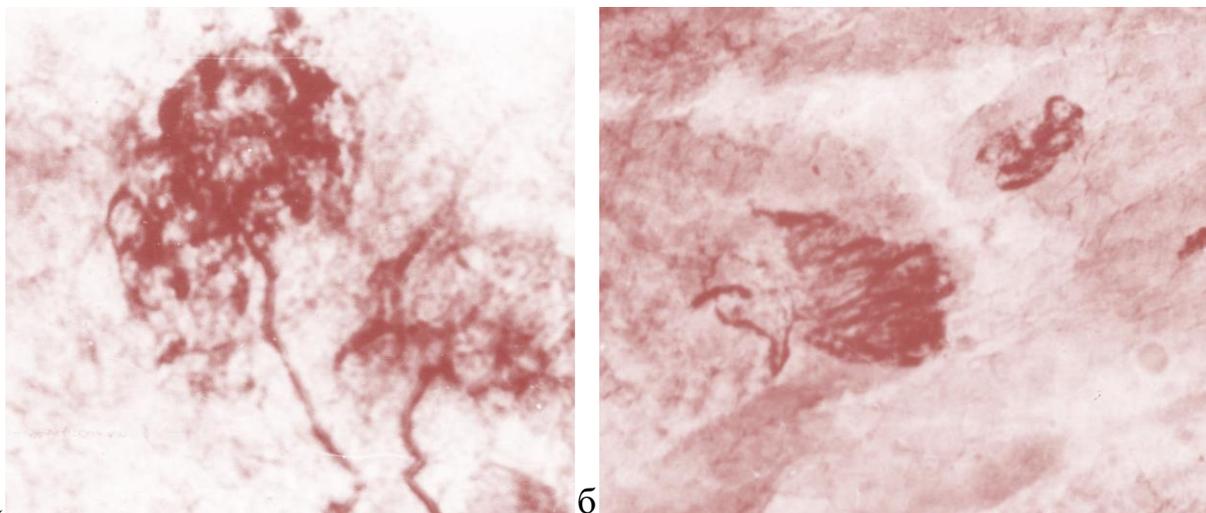


Рис. 43. Иннервация НЭТ в эпителии бронха (а) и бифуркации бронха (б). Легкое кролика. Импрегнация по Гримелиусу. Об.20, ок. 10.

Элементы эндокринного аппарата легких у кроликов обладают слабой или умеренной аргентаффинной реакцией, которая обнаруживается преимущественно в базальных частях крупных НЭТ. Реакция несколько усиливается после введения 5-окситриптофана (рис. 44).

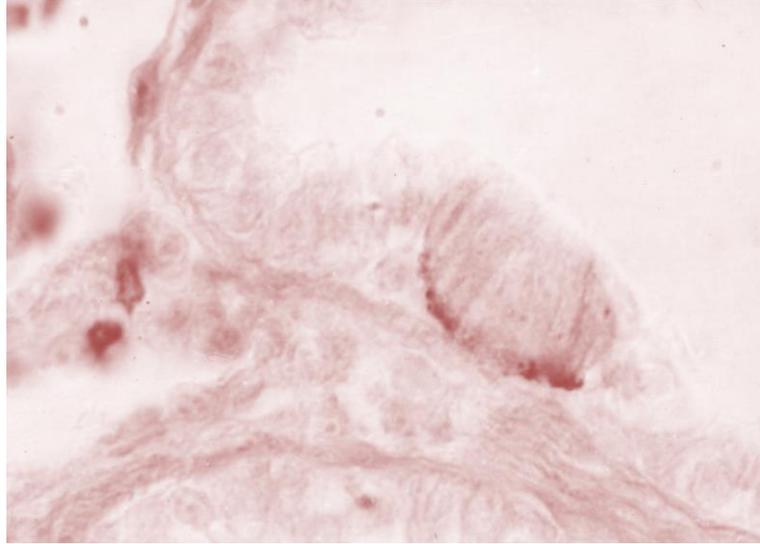


Рис. 44. Слабая аргентаффинная реакция в НЭТ. Введение 5-окситриптофана. Легкое кролика. Реакция Массона-Гамперля. Об.100, ок. 10.

НЭЖ и НЭТ легких у кроликов содержат высокий уровень моноаминов, благодаря чему они светятся желтым цветом после инкубации в растворе глиоксиловой кислоты (рис. 45).

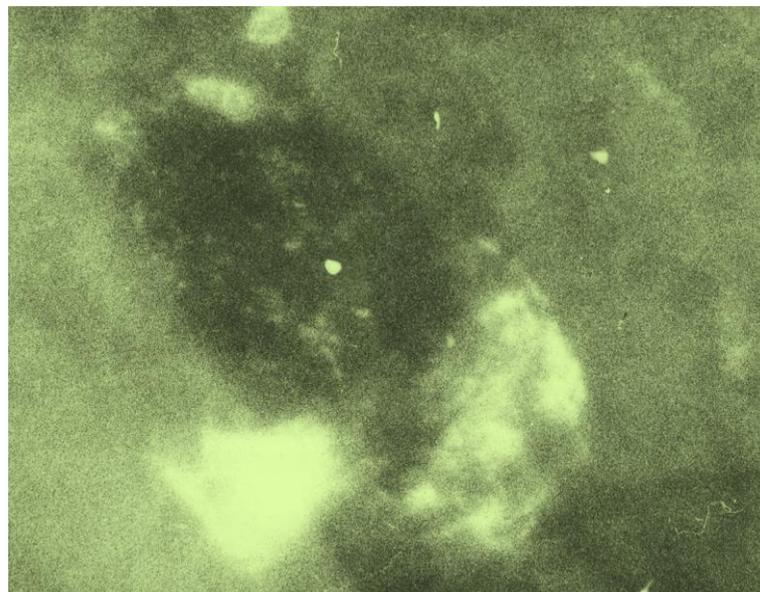
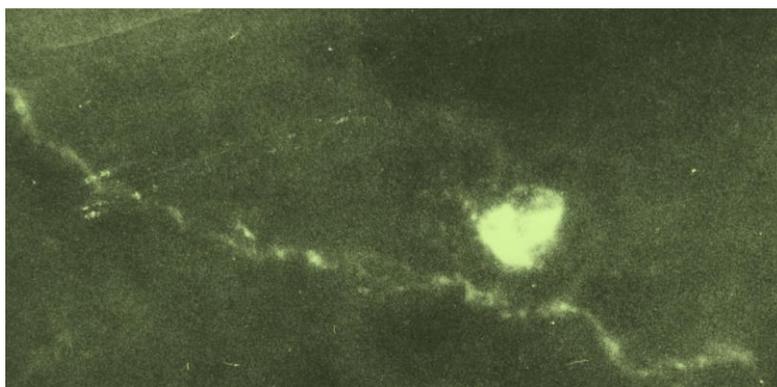
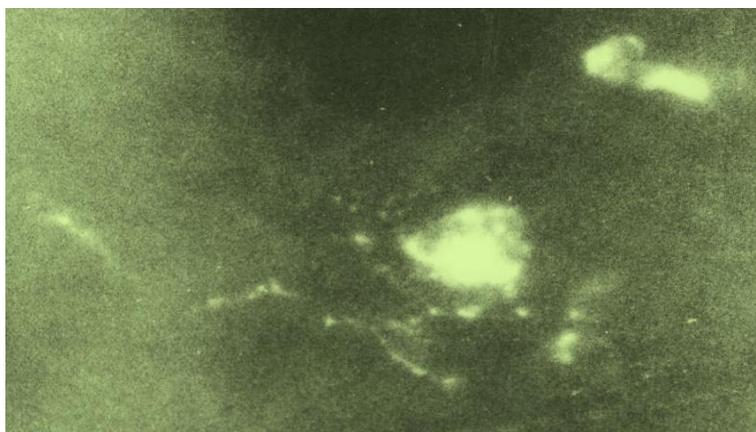


Рис. 45. Яркая флюоресценция НЭТ и НЭЖ в эпителии бронха. Легкое кролика. Инкубация в 2% растворе глиоксиловой кислоты. Об.40, гомаль 3.

Микрофлюориметрический анализ показал наличие серотонина и катехоламинов в эндокринном аппарате легких кроликов. Около оснований НЭК и НЭТ обнаруживаются терминали адренергических нервных волокон с характерным изумрудно-зеленым свечением. Адренергические нервные волокна в легких кроликов могут проходить транзитом или образовывать разветвленные терминали вблизи эндокринных структур. Более тесные взаимоотношения наблюдаются между нервными волокнами и НЭТ (рис. 46).



а

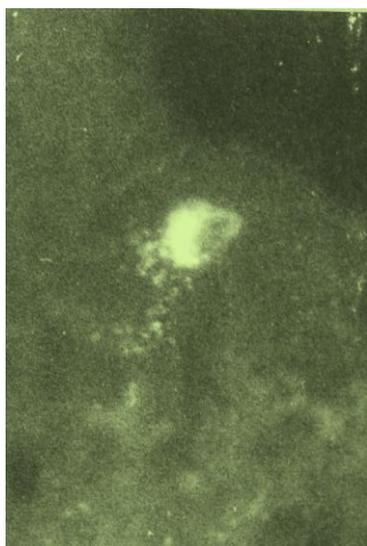


б

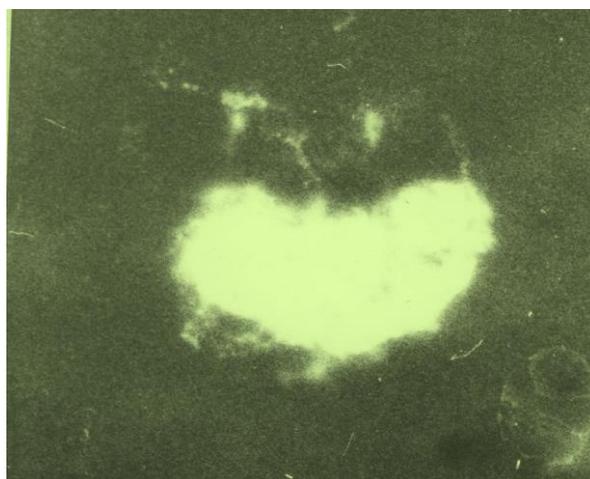


Рис. 46. Взаимоотношения эндокринных элементов с адренергическими нервными волокнами в легком кролика. а) Транзит нервного волокна вблизи апудоцита; б) образование нервных терминалей вблизи апудоцита; в) Проникновение адренергических нервных волокон вглубь НЭТ. Легкое кролика. Инкубация в 2% растворе глиоксиловой кислоты. Об.40, гомаль 3.

В некоторых случаях в НЭК и НЭТ наблюдаются процессы дегрануляции, при этом в непосредственной близости от них располагаются гранулы такого же цвета и интенсивности свечения, которое характерно для флюоресцирующего материала в цитоплазме. Дегрануляция обычно затрагивает базальную поверхность клеток. В НЭТ явление дегрануляции проявляется интенсивнее, чем в НЭК (рис. 47).



а



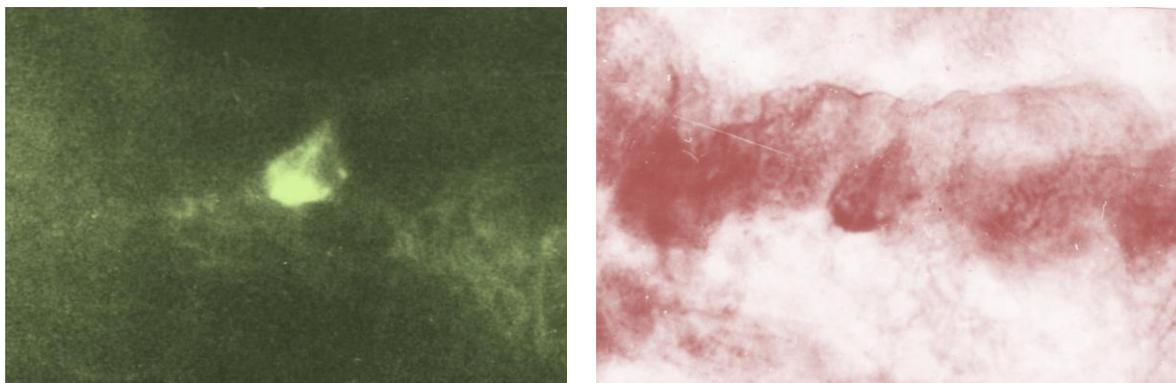
б

Рис. 47. Дегрануляция апудоцита (а) и НЭТ (б). Инкубация в 2% растворе глиоксиловой кислоты. Об.40, гомаль 3.

Благодаря способности эндокринных структур к дегрануляции между ними и нервами может легко устанавливаться функциональная связь.

Импрегнация срезов, предварительно инкубированных в глиоксиловой кислоте, по методу Гримелиуса, показала, что все люминесцирующие

структуры являются аргирофильными. При сопоставлении результатов обеих методик наблюдается точное их совпадение (рис.48).

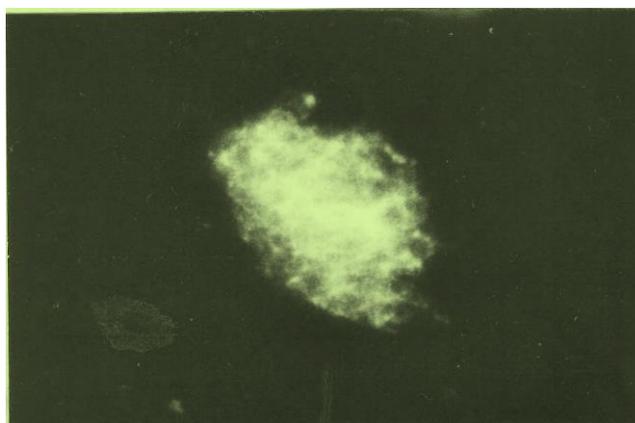


а

б

Рис. 48. НЭК в бронхе. а) Флюоресцирующая клетка. Легкое кролика. Инкубация в 2% растворе глиоксиловой кислоты. Об.40, гомаль 3. б) Тот же препарат после импрегнации по Гримелиусу. Об.40, ок.3.

В то же время в некоторых случаях в непосредственной близости от НЭТ выявляются нервные терминалы и без флюорогенных свойств (рис. 49).



а

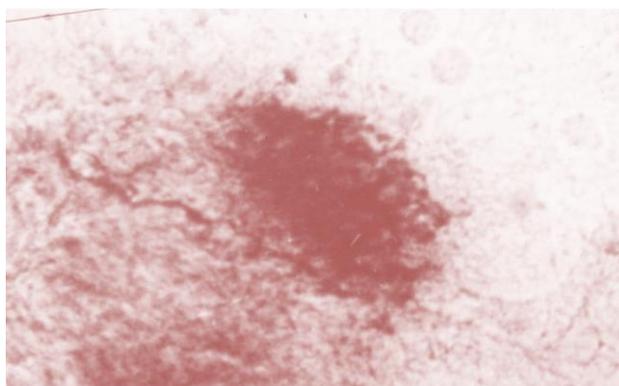


Рис. 49. НЭТ в бронхиальном эпителии. Легкое кролика. а) Флюоресценция НЭТ. Инкубация в 2% растворе глиоксиловой кислоты. Об.40, гомаль 3. б) Расположение нервного волокна вблизи НЭТ. Тот же препарат после импрегнации по Гримелиусу. Об.40, ок.3.

К другим особенностям эндокринного аппарата легких кроликов относится то, что апудоциты и НЭТ дают положительную реакцию на ацетилхолинэстеразу, также как подходящие к ним холинергические нервные волокна (рис.49).

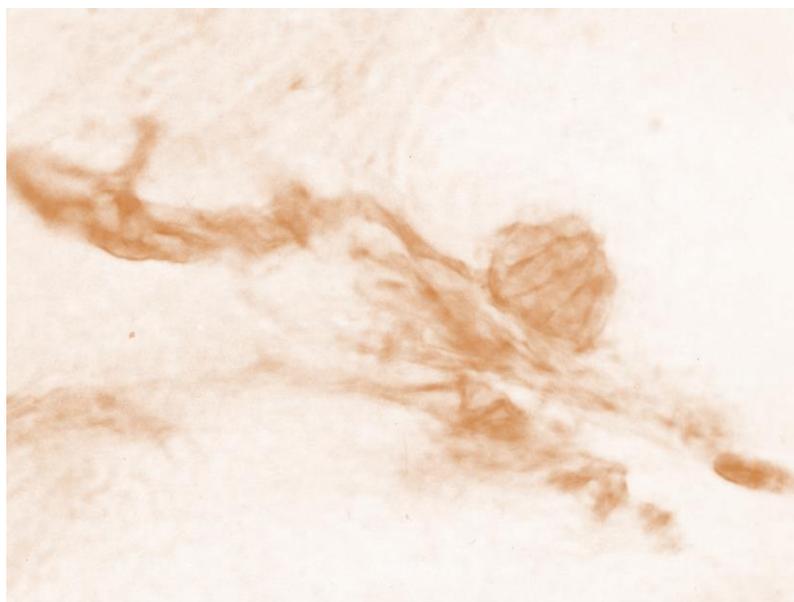


Рис.50. Умеренная активность ацетилхолинэстеразы в клетках НЭТ и в прилежащем нервном волокне. Легкое кролика. Реакция Карновского-Рутс. Об.40, ок.10.

Ультраструктурные исследования показали, что в цитоплазме апудоцитов располагаются овальные митохондрии, цистерны гранулярной эндоплазматической сети и эндокринные гранулы. Число гранул в клетке велико, форма их овальная. Сердцевина гранул характеризуется высокой электронной плотностью, она окружена светлым ободком и одинарной мембраной (рис.51).



Рис. 51. Эндокринные гранулы НЭК с высокой электронной плотностью сердцевины. Легкое кролика. Электронная микрофотография. Ув. 20 000.

НЭТ состоят из цилиндрических клеток, расположенных на базальной мембране. Клетки, достигающие просвета дыхательных путей, на апикальной поверхности имеют микроворсинки (рис. 52).

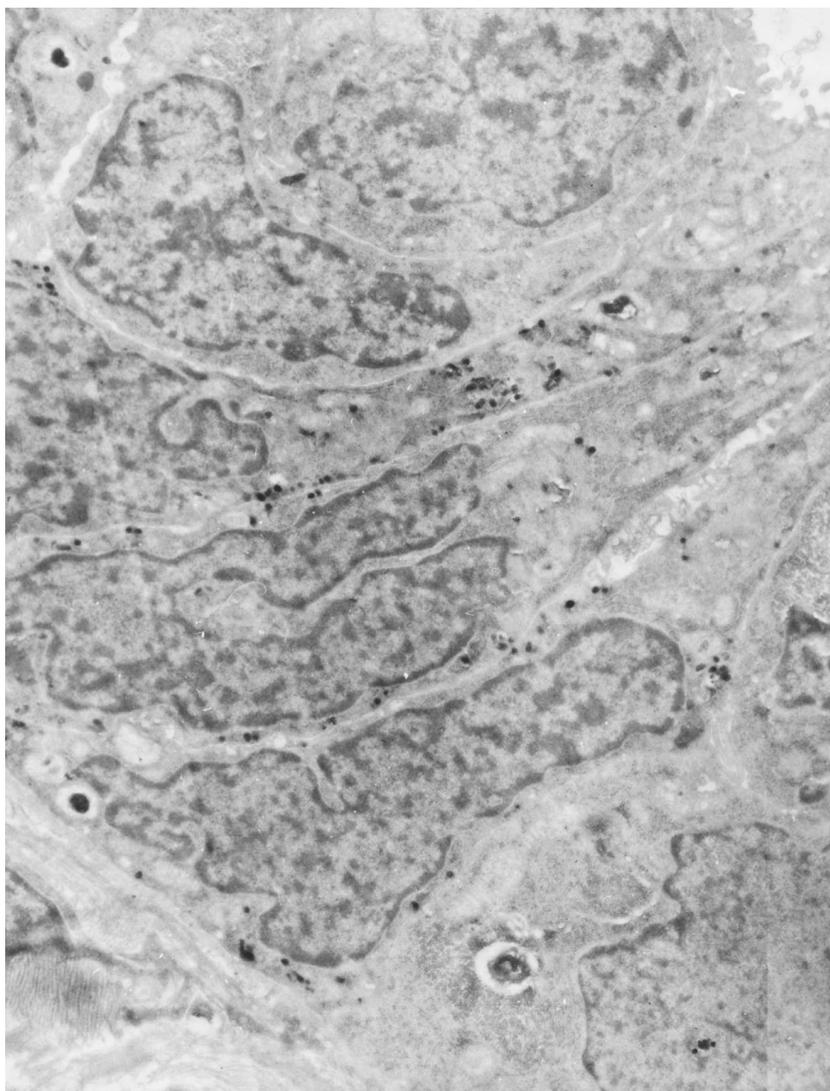


Рис.52. Эндокринные клетки НЭТ с узким рецепторным полюсом и широким основанием. Легкое кролика. Электронная микрофотография. Ув. 3 000.

В состав НЭТ входят темные и светлые клетки. Они содержат круглые митохондрии и короткие цистерны эндоплазматической сети. Многочисленные эндокринные гранулы располагаются преимущественно в базальной части цитоплазмы. Форма гранул овальная. Центральная часть гранул имеет высокую электронную плотность, она окружена узким светлым ободком и мембраной (рис.53).

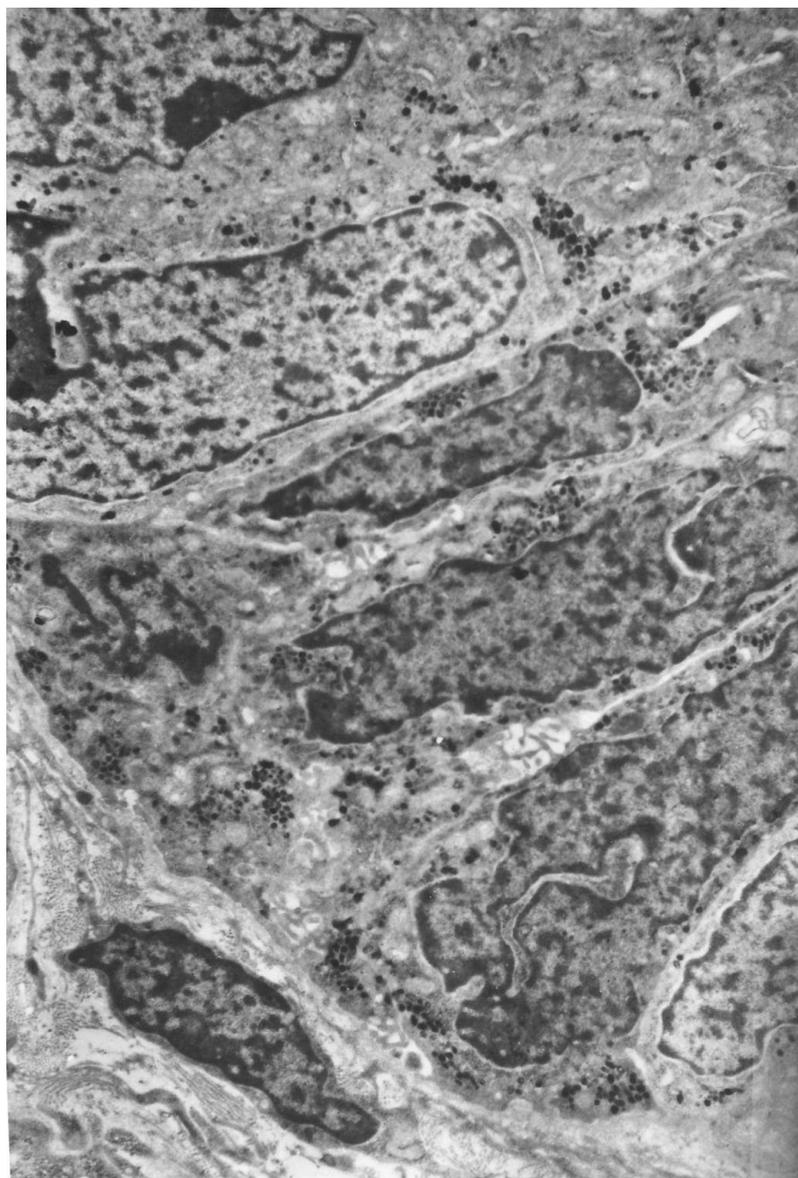


Рис.53. Светлые и тёмные клетки в составе НЭТ. Легкое кролика.  
Электронная микрофотография. Ув. 4 000.

Таким образом, эндокринный аппарат легких у кроликов характеризуется отчетливо выраженными гистохимическими свойствами. К ним относится высокая степень аргирофилии, интенсивная флюоресценция НЭК и НЭТ, наличие аргентаффинной реакции, положительная реакция на ацетилхолинэстеразу. Отчетливо выраженные гистохимические свойства апудоцитов и НЭТ легких у кроликов прямо коррелирует с высокой электронной плотностью сердцевины эндокринных гранул клеток. Обнаружено тесное взаимодействие эндокринных структур с нервными волокнами. в том числе с адрен- и холинергическими.

**Резюме.** Эндокринный аппарат АПУД-системы легких у крыс, морских свинок и кроликов отличается морфофункциональными особенностями. В легких у крыс и морских свинок они обусловлены низким содержанием биогенных аминов. Вследствие этого аргентаффинная реакция у них отрицательная, а флюоресценция серотонина определяется только после введения его предшественника. В ультраструктурном плане эти свойства у крыс проявляются небольшим числом эндокринных гранул в апудоцитах и НЭТ и низкой электронной плотностью их сердцевин. В отличие от этого в легких у кроликов АПУД-система характеризуется значительным содержанием моноаминов и ацетилхолинэстеразы по сравнению с крысами и морскими свинками, что сочетается с большим числом эндокринных гранул в апудоцитах и НЭТ и высокой плотностью их сердцевин. Отмечены структурные и функциональные особенности, которые свидетельствуют о тесных взаимоотношениях между эндокринными и нервными элементами легких.

## **ОНТОГЕНЕЗ НЕЙРОЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ ЛЕГКИХ У НЕЗРЕЛО - И ЗРЕЛОРОЖДАЮЩИХСЯ ЖИВОТНЫХ**

Гистохимическое сходство эндокринного аппарата НЭС легких у крыс и морских свинок позволило нам провести сравнительное изучение онтогенеза у незрело- и зрелорождающихся животных. Известно, что в легких у крыс процессы гистогенеза к моменту рождения не завершены, а морские свинки рождаются с полностью сформированными органами дыхания. Изучение онтогенеза эндокринного аппарата у этих экспериментальных моделей позволило оценить роль НЭС легких в гистогенезе легких не только в эмбриогенезе, но и в постнатальном развитии.

### **Возрастные особенности организации эндокринного аппарата легких у крыс**

В железистой стадии гистогенеза легких НЭК и НЭТ начинаются выявляться на 18 сутки эмбриогенеза. В крупных бронхах выявлены слабо импрегнированные единичные НЭК и НЭТ (рис.53).

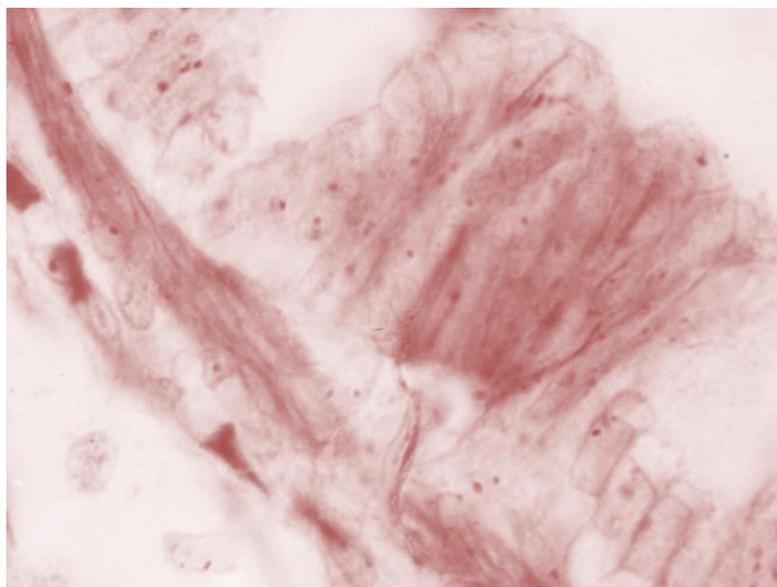


Рис.53. НЭТ со слабой аргирофильной реакцией в легком 18-дневного плода крысы. Импрегнация по Гримелиусу. Об.100, ок.10.

После введения 5-окситриптофана они определяются более отчетливо (рис.54).

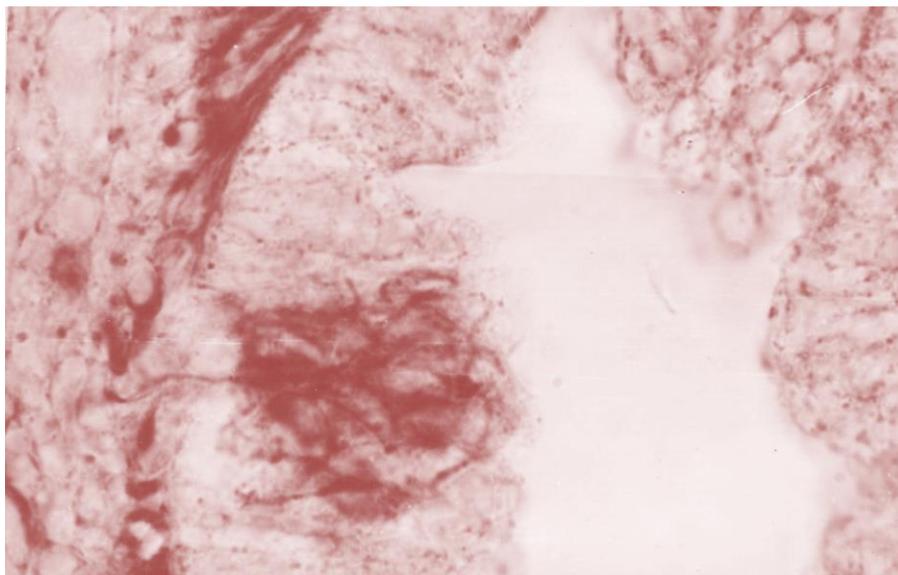


Рис. 54. НЭТ с умеренной аргирофильной реакцией в легком 18-дневного плода крысы после введения предшественника серотонина. Импрегнация по Гримелиусу. Об.100, ок.10.

На канальцевой стадии гистогенеза легких (19 и 20 дни эмбриогенеза) в эпителии крупных бронхов определяется малое число НЭК и НЭТ. Перед рождением (21 день эмбриогенеза) почти на каждом срезе бронхов разного диаметра определяются НЭК. В базальной части этих клеток находится большое количество секрета, что свидетельствует о достижении ими высокой степени дифференцировки (рис. 55).

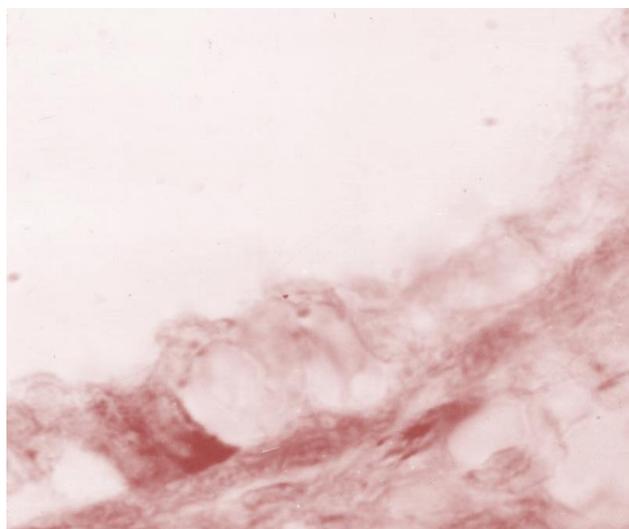


Рис. 55. Накопление секреторного продукта в базальной части эндокринной клетки. Легкое 21-дневного эмбриона крысы. Импрегнация по Гримелиусу. Об.100, ок.10.

В ранние сроки после рождения (1-15 сутки) в легких у крыс наибольшее число эндокринных структур наблюдается в малых бронхах. В эти же сроки в респираторном отделе выявляются НЭК и НЭТ (рис. 56 и 57).

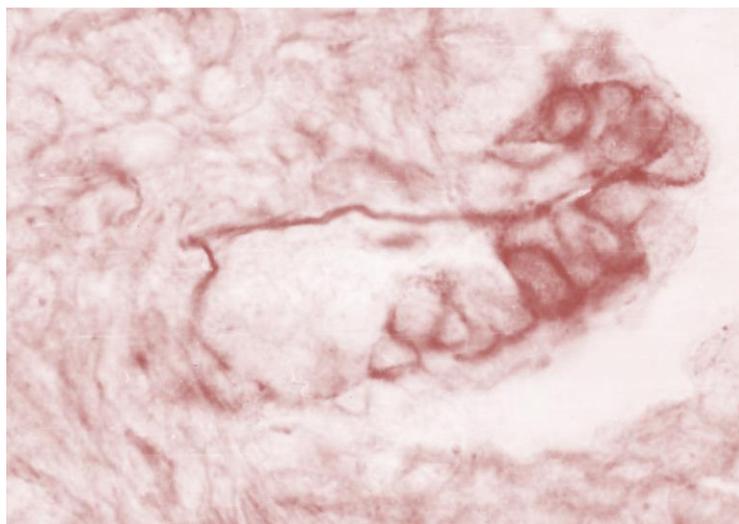


Рис. 56. Иннервация НЭТ эпителия бронха. Легкое 10-дневной крысы. Импрегнация по Гримелиусу. Об.100, ок.10.

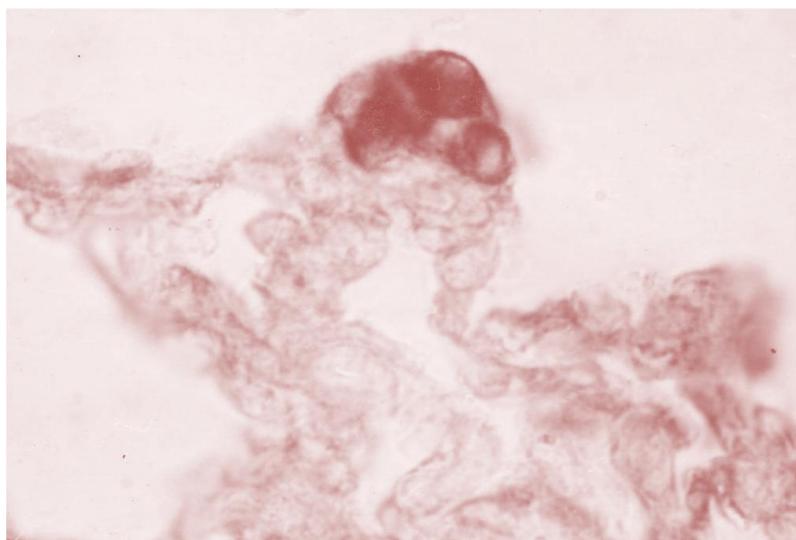


Рис. 57. НЭТ небольших размеров в респираторном отделе. Легкое 15-дневной крысы. Импрегнация по Гримелиусу. Об.100, ок.10.

В последующие сроки постнатального онтогенеза общее число эндокринных структур снижается.

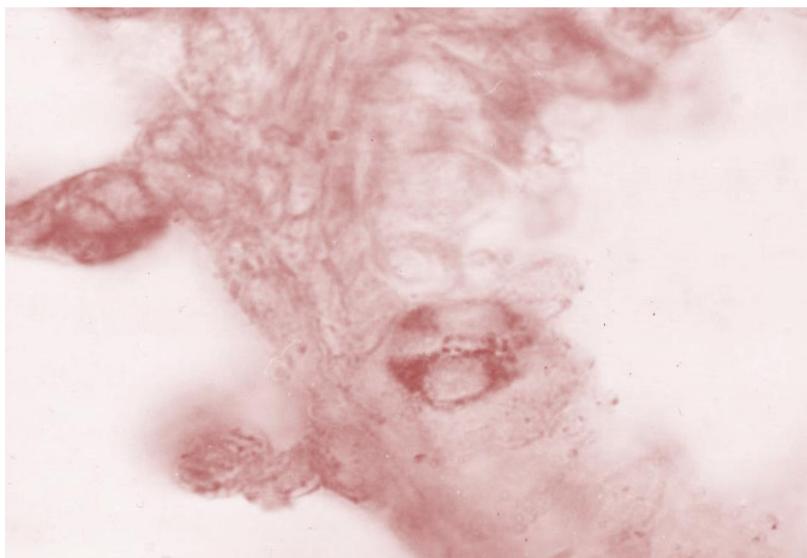


Рис.58. НЭК овальной формы в эпителии среднего бронха. Легкое 30-дневной крысы. Импрегнация по Гримелиусу. Об.100, ок.10.

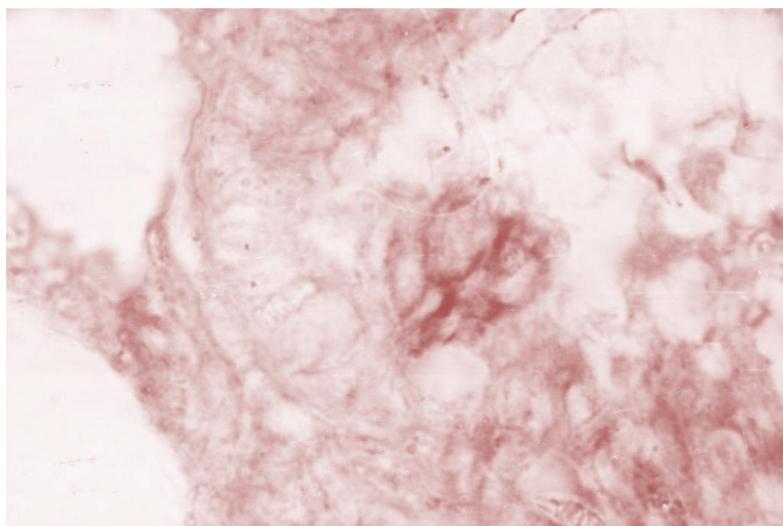


Рис.59. Слабая степень импрегнации НЭТ в эпителии среднего бронха. Легкое 180-дневной крысы. Импрегнация по Гримелиусу. Об.100, ок.10.

### **Возрастные особенности организации эндокринного аппарата легких у морских свинок**

В плодном периоде (на 56 день эмбриогенеза) легкие морских свинок характеризуются сформированностью гистологической структуры, как

бронхов, так и респираторного отдела. Число эндокринных элементов при этом невелико. Определяются единичные апудоциты и небольшие НЭТ (рис. 60).

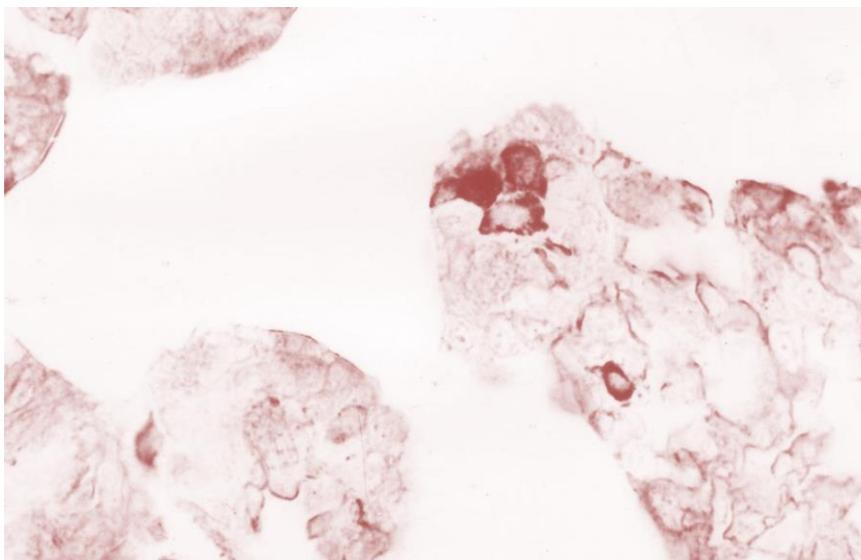


Рис. 60. НЭТ и НЭТ в респираторном отделе легкого плода морской свинки. Импрегнация по Гримелиусу. Об.40, ок.10.

В ранние сроки после рождения (1-7 дней) организация АПУД-системы не отличается от таковой у плодов. У 30-дневных и взрослых животных большинство апудоцитов определяются в крупных бронхах, а в малых бронхах и респираторном отделе они очень редки (рис. 61).

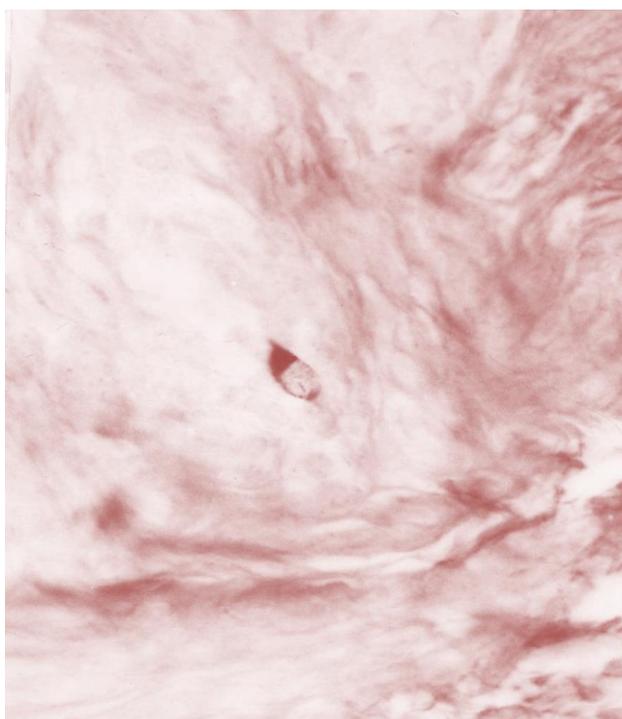


Рис. 61. НЭК овальной формы в эпителии среднего бронха легкого взрослой морской свинки. Импрегнация по методу Севьера-Мунгера. Об.40, ок.10.

**Резюме.** Сравнительно-онтогенетическое изучение АПУД-системы легких у незрело- и зрелорождающихся животных показало, что эндокринный аппарат, как бронхиального дерева, так и респираторного отдела, активно участвует в формировании органа. Периоды интенсивного роста и дифференцировки легочных структур приводят к возрастанию числа клеток НЭС. После завершения гистогенетических процессов в легких число эндокринных клеток в них резко снижается.

## **ИЗМЕНЕНИЯ НЕЙРОЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ ЛЕГКИХ И СОДЕРЖАНИЯ В НЕЙ БИОГЕННЫХ АМИНОВ В ОНТОГЕНЕЗЕ У НЕЗРЕЛОРОЖДАЮЩИХСЯ ЖИВОТНЫХ**

НЭС кроликов характеризуется высоким содержанием моноаминов, что позволяет оценить количественные изменения апудоцитов и содержание в них моноаминов.

### **Возрастные особенности организации эндокринного аппарата легких у кроликов**

На 20 сутки плодного периода эмбриогенеза легкие кролика находятся на канальцевой стадии развития. Апудоциты и НЭТ обнаруживаются в эпителии всех развивающихся бронхов, вплоть до терминальных и респираторных бронхиол. Эндокринные структуры легких флюоресцируют слабо, цвет свечения их зеленовато-желтый. Лишь некоторые НЭТ крупных размеров обладают желтым цветом свечения, характерным для серотонина (рис. 62).

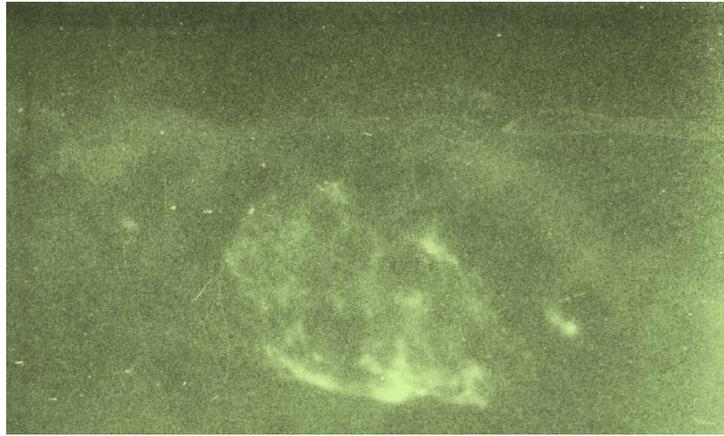


Рис.62. Слабое свечение НЭТ в эпителии бронха. Легкое 20-дневного плода кролика. Инкубация в 2% растворе глиоксиловой кислоты. Об.40, гомаль 3.

На альвеолярной стадии развития легких (26 сутки эмбриогенеза) эндокринные элементы определяются, как в бронхах (рис. 63), так и в развивающемся респираторном отделе (рис.64).

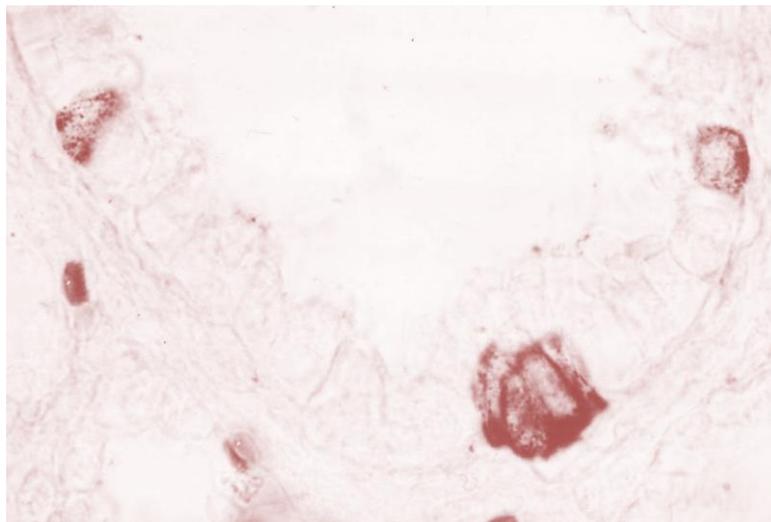


Рис.63. Эндокринный аппарат бронха, представленный НЭК и НЭТ. Легкое 25-дневного плода кролика. Импрегнация по Гримелиусу. Об.100, ок. 10.

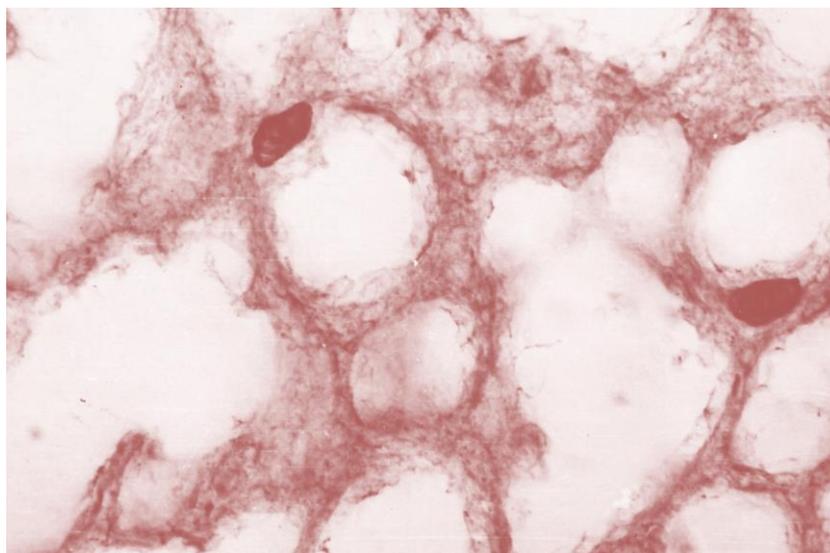


Рис. 64. Крупные НЭТ респираторного отдела. Легкое 26-дневного плода кролика. Импрегнация по Гримелиусу. Об.40, ок. 10.

У 1-дневных крольчат апудоциты и НЭТ выявляются в большом количестве в малых бронхах и респираторном отделе (рис. 65).

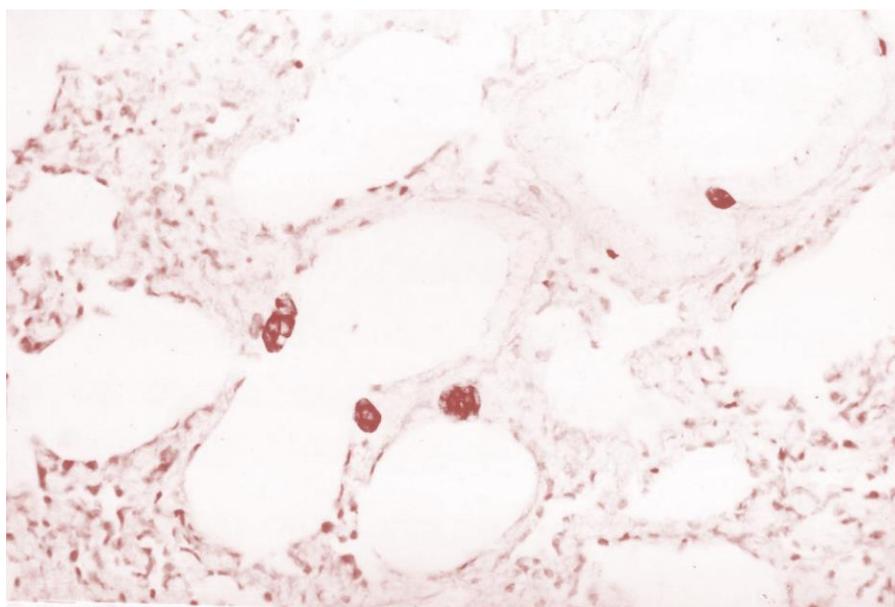


Рис. 65. НЭТ в бронхе и на месте перехода его в альвеолярные мешочки. Легкое 1-дневного кролика. Импрегнация по Гримелиусу. Об.25, ок. 10.

НЭК приобретают столбчатую форму и достигают просвета дыхательных путей (рис.65).

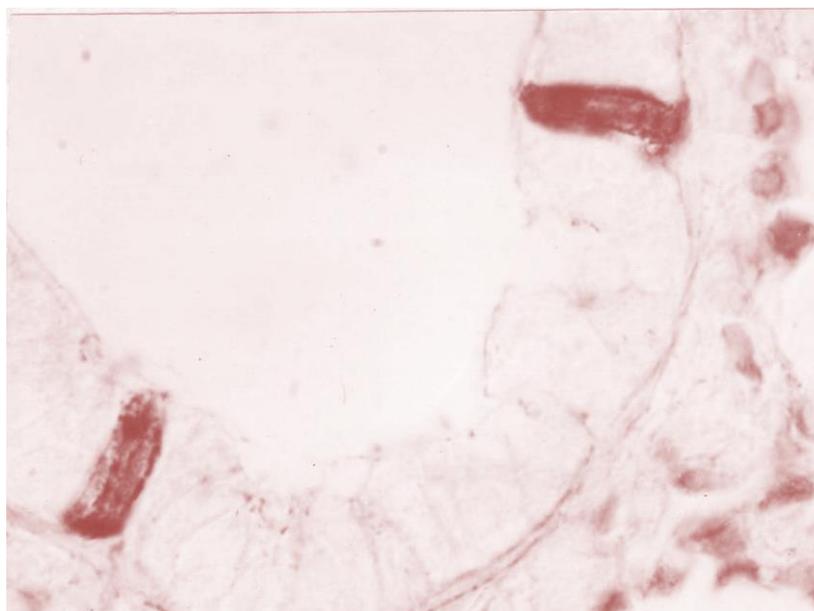


Рис. 66. Апудоциты столбчатой формы открытого типа в эпителии бронха. Легкое 1-дневного кролика. Импрегнация по Гримелиусу. Об.100, ок.10.

В НЭК и НЭТ содержание моноаминов становится больше, чем у плодов.

У 3-дневных крольчат отмечена также умеренная активность ацетилхолинэстеразы в НЭТ (рис. 67).

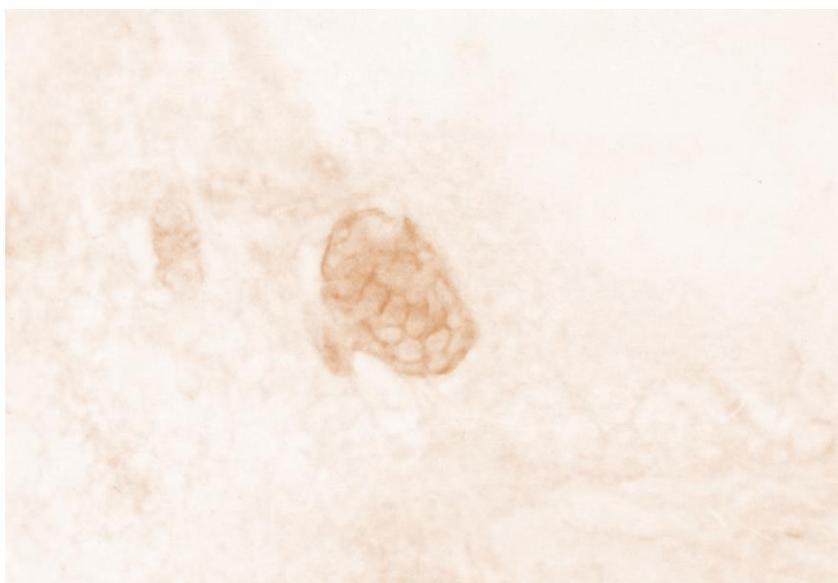
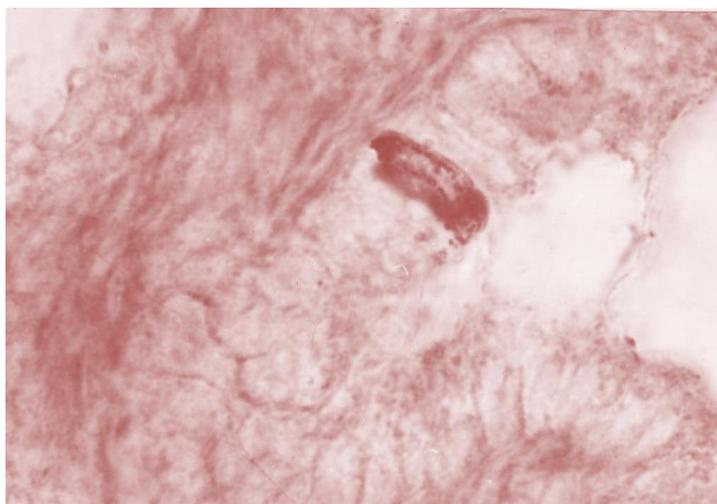
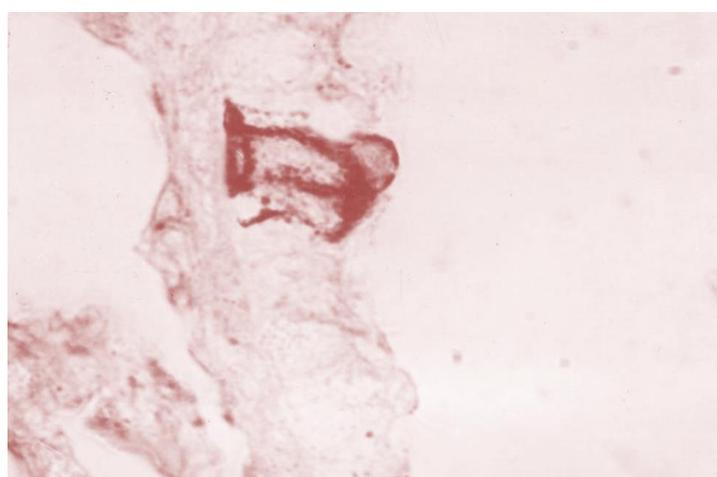


Рис.67. Умеренная активность ацетилхолинэстеразы в НЭТ. Легкое 3-дневного кролика. Реакция Карновского-Рутс. Об.40, ок.10.

На 21 сутки после рождения в легких крольчат по-прежнему преобладает столбчатая форма апудоцитов (рис.68, а, б).



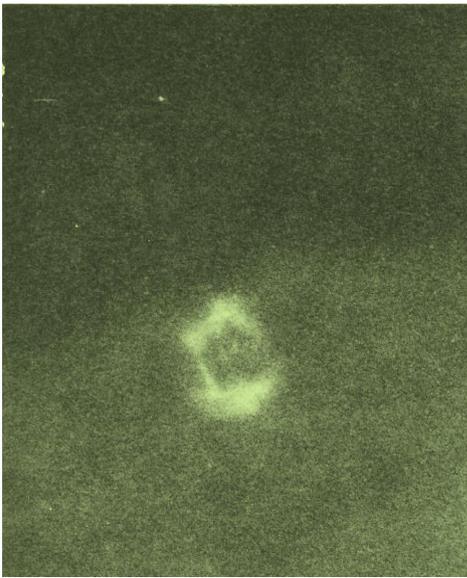
а



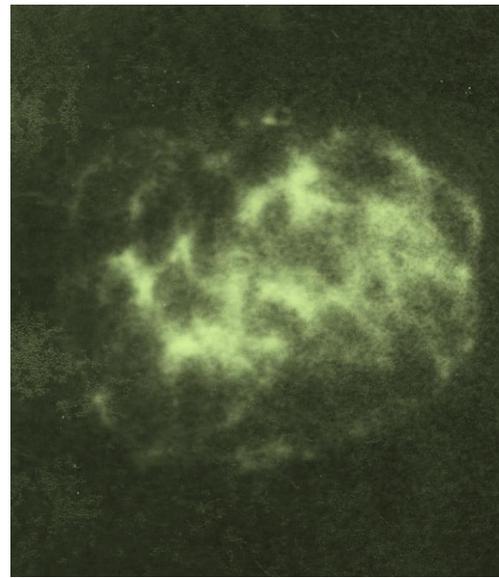
б

Рис. 68. Наиболее распространенная столбчатая форма НЭК в среднем (а) и малом (б) бронхах. Легкое 21-дневного кролика. Импрегнация по Гримелиусу. Об.100, ок.10.

При люминесцентно-гистохимическом исследовании обнаружено, что у 90-дневных кроликов НЭК и НЭТ отличаются желтым свечением, характерным для содержания серотонина. Свечение НЭТ выражено интенсивнее, чем НЭК (рис. 69).



а



б

Рис. 69. Умеренная флюоресценция НЭК (а) и НЭТ (в). Легкое 90-дневного кролика. Инкубация в 2% растворе глиоксиловой кислоты. Об.40, гомаль 3.

В НЭТ и подходящих к нему нервных волокнах регистрируется высокая активность ацетилхолинэстеразы (рис. 70).

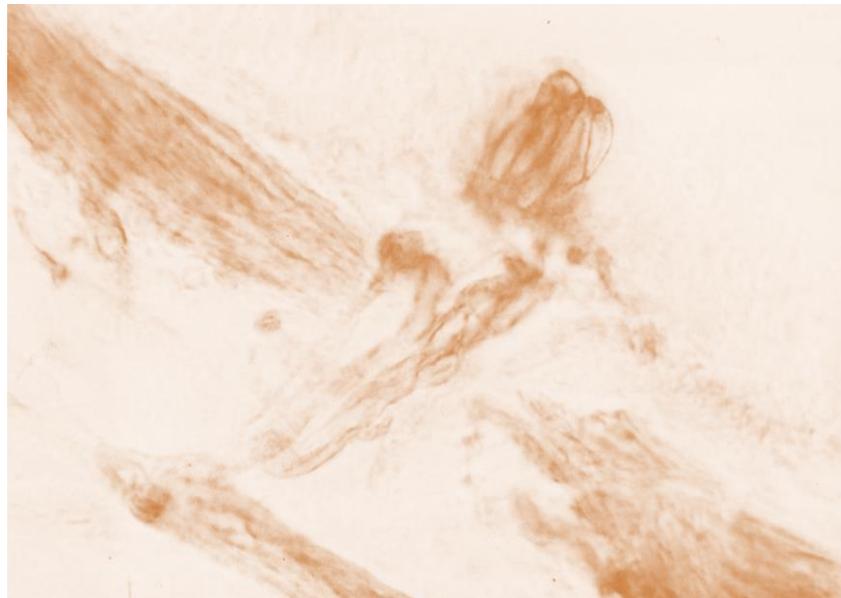


Рис.70. Высокая активность ацетилхолинэстеразы в НЭТ и нервных волокнах, подходящих к нему. Легкое 90-дневного кролика. Реакция Карновского-Рутс. Об.40. ок.10.

У взрослых животных НЭС представлен в основном НЭК, которые располагаются преимущественно в малых бронхах (рис. 71).

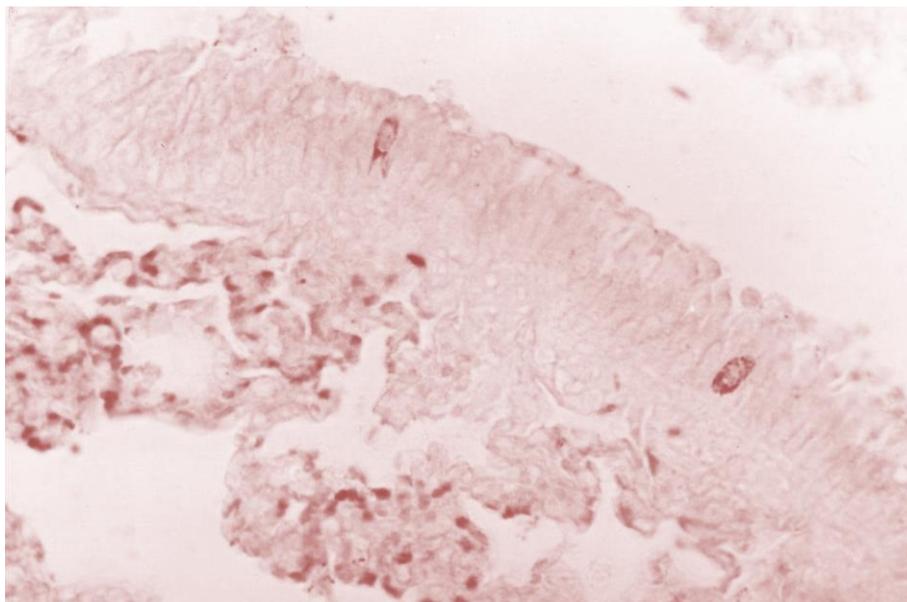


Рис.71. Преимущественное содержание НЭЖ в составе эндокринного аппарата малого бронха. Легкое 180-дневного кролика. Импрегнация по Гримелиусу. Об.40, ок.10.

Форма апудоцитов овальная и ракеткообразная (рис. 72).

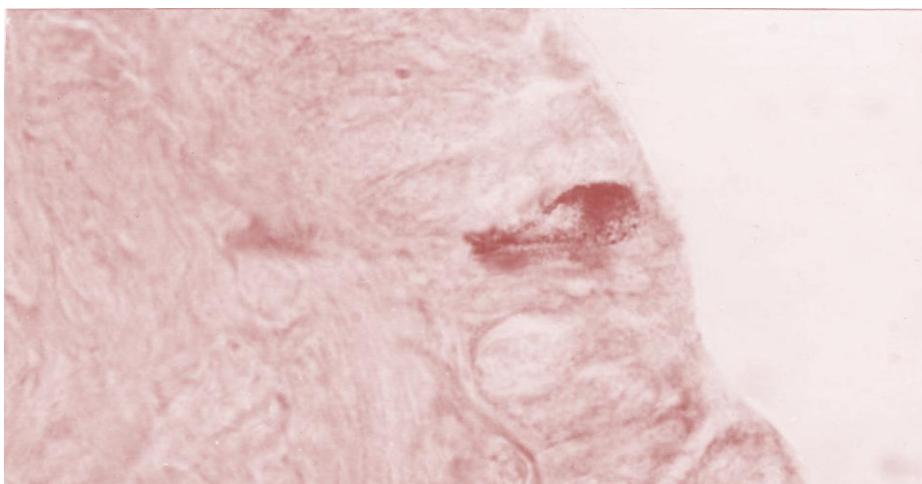


Рис. 72. Ракеткообразная форма апудоцита в эпителии крупного бронха. Легкое 180-дневного кролика. Импрегнация по Гримелиусу. Об.100, ок.10. НЭТ изредка встречаются в крупных и средних бронхах. Располагаются они в глубине эпителиального пласта (рис. 73).

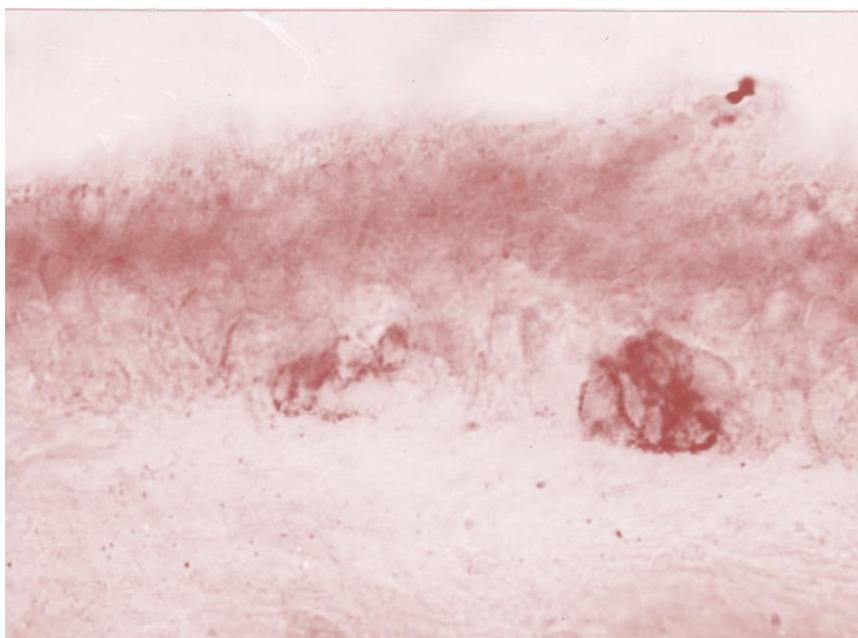


Рис. 73. Расположение НЭТ в глубине эпителия крупного бронха. Легкое 180-дневного кролика. Импрегнация по Гримелиусу. Об.100, ок.10.

НЭК и НЭТ обладают желтым цветом свечения, интенсивность свечения умеренная (рис.74).

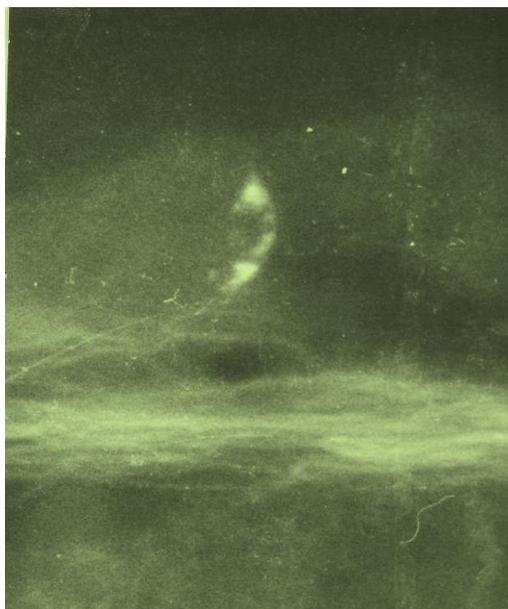


Рис. 74. Умеренная флюоресценция НЭК в эпителии крупного бронха. Легкое 180-дневного кролика. Инкубация в 2% растворе глиоксиловой кислоты. Об.40, гомаль 3.

Анализ содержания моноаминов в клетках НЭС в легких у кроликов в  
постнатальном периоде

Нами отмечено, что в развитии легких кроликов имеются периоды увеличения и уменьшения количества моноаминов в компонентах НЭС. Однако изменение содержания серотонина и катехоламинов в НЭК и НЭТ носит разнонаправленный характер. Для того, чтобы выяснить, какой компонент преобладает в тот или иной период, нами проведено изучение относительного содержания серотонина, определено соотношение серотонин/катехоламины. Установлено, что в НЭТ относительное содержание серотонина намного больше, чем в НЭК. Вскоре после рождения начинается возрастание относительного содержания серотонина в эндокринных структурах и наибольшее его значение отмечено на 10 сутки в НЭТ и на 15 сутки в НЭК. В дальнейшем оно резко снижается, но после 30 дня вновь возрастает. У взрослых кроликов соотношение серотонин/катехоламины в НЭК возрастает, а в НЭТ – снижается. По-видимому, в ранние сроки после рождения наибольшее значение в развитии легкого имеют НЭТ. В легких у взрослых животных возрастает регуляторная роль НЭК.

Кроме того, с целью выявления периодизации уровней серотонина и катехоламинов в НЭС легких у кроликов в постнатальном онтогенезе использован метод поэтапного сравнения или морфокинетического синтеза по С.В.Стефанову (1974). Установлено, что содержание серотонина в НЭК легких у кроликов в возрасте 1,3,7,10 дней находится примерно на одном уровне, а на 15 сутки его количество резко возрастает. В этот срок концентрация серотонина в НЭК оказывается наиболее высокой. Затем постепенно уровень его снижается и к 30 дню оказывается самым низким. В дальнейшем повышение уровня серотонина зарегистрировано нами к 180 дню после рождения.

Периодичность накопления катехоламинов в НЭК иная, чем серотонина. Наиболее высокий их уровень определяется через 1 сутки после рождения. Однако, начиная с этого дня и до 10 дня опыта в НЭК происходит снижение количества катехоламинов, причем до минимального уровня. А к

15 суткам уровень катехоламинов резко возрастает. После этого наблюдается чередование периодов снижения и подъёма содержания катехоламинов в НЭК.

При сравнении изменений содержания моноаминов в НЭТ у кроликов в течение постнатального онтогенеза получены следующие данные. Уровень серотонина в НЭТ с 1 по 3 день опыта снижается, а с 7 по 10 - возрастает. К этому сроку он достигает самого высокого значения по сравнению с другими днями исследования. Затем вновь происходит снижение уровня серотонина с 15 по 30 день. При этом самые низкие показатели количества серотонина обнаружены у 30-дневных животных. Этот период спада потом сменяется некоторым подъёмом серотонина к 90 дню и вновь сменяется его снижением к 180 дню после рождения.

В отличие от изменений уровня серотонина содержание катехоламинов в НЭТ сначала возрастает (с 1 по 7 день), а затем снижается (к 10 дню). Пик концентрации катехоламинов определяется к 15 дню исследования. С этого момента их содержание постепенно падает и на 180 сутки после рождения уровень катехоламинов наиболее низок.

В результате суммирования сведений о содержании моноаминов в НЭК и НЭТ можно отметить, что их общее содержание наиболее высокое в первые 15 суток после рождения, за исключением некоторого снижения на 3 сутки. В последующем их уровень снижается. Нужно отметить, что в первые 7 дней высокий уровень моноаминов обусловлен в основном катехоламинами, а на 10 и 15 сутки – серотонином. В следующие сроки исследования низкие цифры моноаминов в большей степени зависят от катехоламинов, чем от серотонина, за исключением 30 суток, когда содержание серотонина было очень низким.

Следовательно, в первые сутки постнатального развития гистогенез легких осуществляется при более высоком уровне катехоламинов, чем в последующие дни. Затем, на 10-15 сутки, резко возрастает уровень

серотонина. В дальнейшем содержание серотонина снижается, причем особенно значительно на 30 сутки после рождения.

**Резюме.** Таким образом, существуют особенности локализации и количества эндокринных структур НЭС, а также их функционального состояния в легких у кроликов в зависимости от этапа пре- и постнатального развития. В плодном периоде эмбриогенеза кролика на канальцевой стадии гистогенеза легких большинство эндокринных структур располагаются в дистальных отделах бронхиального дерева и в развивающемся респираторном отделе. С момента перехода к альвеолярной стадии большое их число располагается в средних, а не в малых бронхах, в респираторном отделе их число уменьшается. Такая локализация сохраняется длительное время в постнатальном периоде.

Постепенное снижение числа эндокринных структур в ходе постнатального онтогенеза характерно только для крупных и средних бронхов. В малых бронхах и респираторном отделе периоды снижения числа эндокринных клеток нередко чередуется с увеличением. Так, в малых бронхах после уменьшения их числа на 3 сутки, она возрастает на 7. Затем число эндокринных структур вновь снижается на 10 и 15 сутки, а на 21 и особенно 30 сутки возрастает. В результате на 30 сутки число эндокринных структур в малых бронхах становится в 2 раза больше, чем в предыдущие сроки исследования. Эти изменения привели к тому, что в легких у 30-дневных кроликов наблюдается такая же локализация эндокринных элементов НЭС, как на канальцевой стадии гистогенеза, т.е., большинство их располагалось в малых бронхах. Лишь в последние сроки наблюдения число их резко снижается сначала в 4, а затем в 8 раз.

Нужно отметить, что разнонаправленные изменения претерпевает эндокринный аппарат и в респираторном отделе. По мере роста плода число эндокринных клеток в респираторном отделе уменьшается, что, по-видимому, связано со значительной скоростью развития его в альвеолярной стадии гистогенеза легких. На 1, 3 и 7 сутки после рождения оно

уменьшается за счет расправления легких. На 10 сутки число эндокринных структур в респираторном отделе вновь возрастает почти в 2 раза, по сравнению с 7-дневными животными, после чего оно снижается. Повторное увеличение их числа также в 2 раза, по сравнению с предыдущим сроком исследования, происходит на 30 сутки, после чего вновь отмечается его снижение. Закономерное снижение числа эндокринных структур в респираторном отделе легких в течение постнатального онтогенеза нарушается на 10 и 30 сутки после рождения.

Обобщая приведенные данные по изучению НЭС в бронхиальном дереве и респираторном отделе, можно отметить, что во время постнатального онтогенеза общее число эндокринных структур снижается. На фоне этого процесса отмечаются периоды, которые выделяются увеличением числа эндокринных структур. Это происходит на 7, 10 и 30 сутки после рождения. Возрастание числа эндокринных структур в легких предшествует интенсификации гистогенетических процессов в дистальных отделах бронхиального дерева и в респираторном отделе.

Такое расположение эндокринных структур предшествует интенсивным гистогенетическим процессам, которые усиленно происходят на 7 и 30 сутки в дистальных отделах бронхиального дерева и респираторном отделе. Уже в препубертатном периоде во внутрилегочных бронхах у кроликов мы наблюдали такую же локализацию клеток НЭС, как у взрослых животных, но число их было большим, по сравнению с половозрелыми животными. Это связано с продолжающимися процессами развития легких у неполовозрелых животных.

Содержание моноаминов в НЭК и НЭТ легких у кроликов характеризуется тем, что в первые сроки постнатального развития в эндокринных структурах определяется более высокий уровень катехоламинов, чем в последующие. На 10-15 сутки обнаруживается высокий уровень серотонина. В дальнейшем определяются низкие уровни моноаминов, особенно на 30 сутки после рождения. Отмеченные сроки, в

основном, совпадают с указанными ранее. Это свидетельствует о морфофункциональных преобразованиях НЭС на данных этапах гистогенеза.

Во время постнатального онтогенеза изменяется соотношение компонентов НЭС легких. Во время пренатального онтогенеза наиболее частой структурой являются НЭТ. После рождения число НЭТ постепенно уменьшается, но все же они встречаются часто. Начиная с 7 дня, постепенно увеличивается доля НЭК в составе эндокринного аппарата. У взрослых животных эти клетки становятся преобладающей частью НЭС. Сравнивая однодневных и взрослых животных по содержанию эндокринных структур в легких, мы убеждаемся в значительном уменьшении числа НЭТ. Так, в крупных бронхах число НЭК за 6 месяцев развития почти не изменилось, а НЭТ уменьшилось в 60 раз, в средних бронхах число НЭК уменьшилось в 7, а НЭТ – в 8 раз. В малых бронхах у взрослых животных НЭК стало в 3 раза меньше, а НЭТ вообще перестали выявляться. Эти данные указывают на решающую роль НЭТ в процессах развития легких, по сравнению с НЭК. Лишь в респираторном отделе число НЭТ во все возрастные периоды, как правило, больше, чем НЭК.

### **ИЗМЕНЕНИЯ НЕЙРОЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ ЛЕГКИХ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИИ**

Исследования состояния НЭС легких в динамике неспецифических воспалительных изменений в них, проведены на взрослых кроликах после введения им в трахею стерильной капроновой нити (Яценко Л.В., Райхлин Н.Т., 1981). Контрольная группа состояла из интактных кроликов и животных, у которых производили все этапы операции, кроме введения нити.

Начинающиеся альтеративно-экссудативные явления в легких кроликов через 1 сутки после моделирования экспериментальной пневмонии происходят на фоне уменьшения числа НЭК и НЭТ в крупных бронхах и в респираторном отделе. В НЭТ возрастает содержание серотонина. Возрастание альтеративно-экссудативных процессов (3 сутки эксперимента)

сопровождается выраженной гиперплазией НЭК и НЭТ в крупных бронхах (рис. 76).

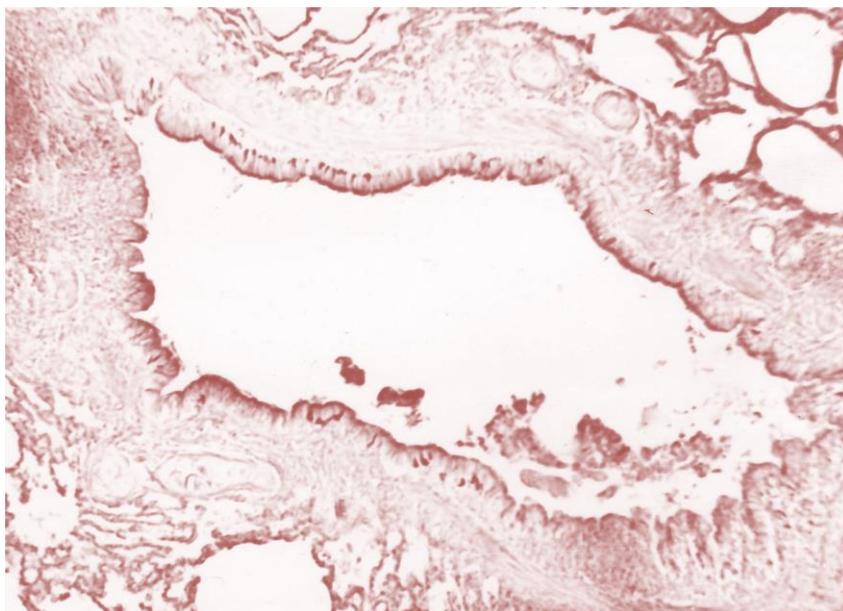


Рис.76. Гиперплазия НЭК в эпителии крупного бронха. 3 сутки опыта. Импрегнация по Гримелиусу. Об.16, ок.10.

Они сопровождаются значительным накоплением серотонина (рис.77).

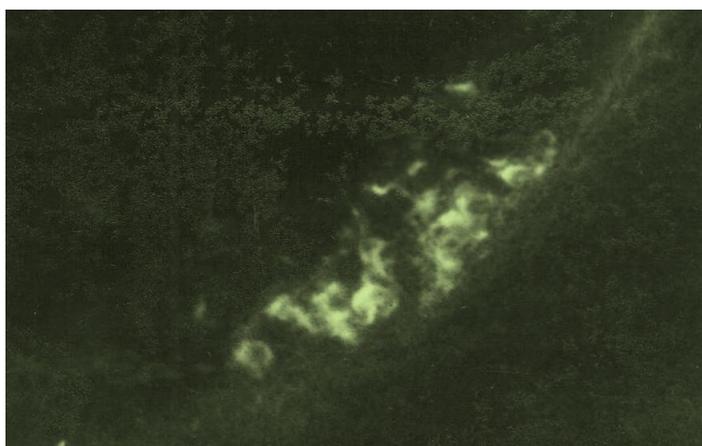


Рис. 77. Гиперплазия флюоресцирующих апудоцитов в крупном бронхе. 3 сутки опыта. Инкубация в 2% растворе глиоксиловой кислоты. Об.40, гомаль 3.

На тангенциальных срезах видно, что многие НЭК имеют отростчатую форму, благодаря чему возможно широкое распространение гормонов в эпителиальном пласте бронха (рис. 78).

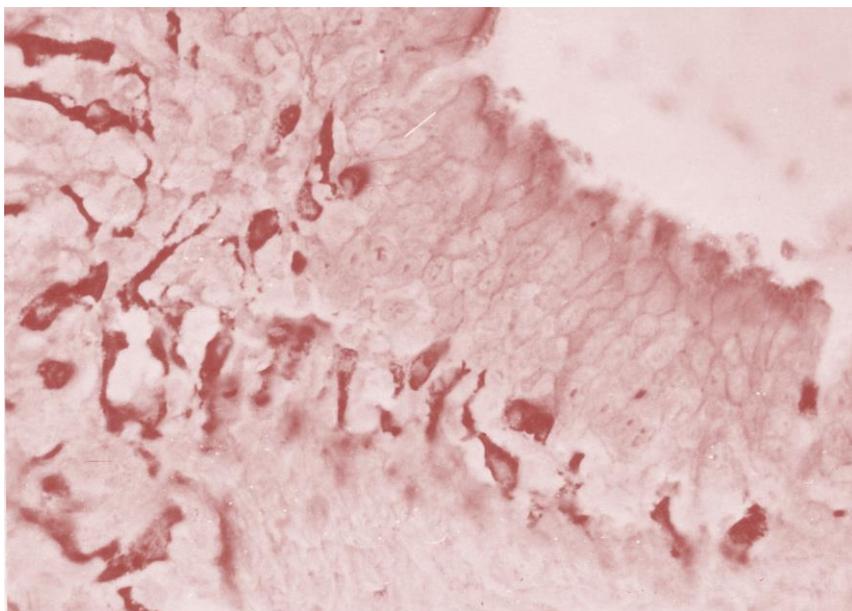


Рис. 78. Гиперплазия НЭК отростчатой формы в эпителии крупного бронха. 3 сутки опыта. Импрегнация по Гримелиусу. Об.40, ок.10.

На 7 суток экспериментальной пневмонии в легких усиливаются альтеративно-экссудативные явления. Сохраняется гиперплазия НЭК в крупных бронхах и происходит увеличение числа клеток в НЭТ в средних бронхах. Количество эндокринных структур в респираторном отделе больше, чем в контроле. Гиперплазия НЭК происходит на фоне низкого содержания в них серотонина. Согласно ультраструктурным данным для НЭК характерны немногочисленные органеллы и эндокринные гранулы. Ультраструктурные признаки свидетельствуют о массивном выделении секрета из НЭК (рис. 79).



Рис.79. НЭК с малым числом эндокринных гранул, расположенных по периферии клетки. 7 дней опыта. Электронная микрофотография. Ув. 10 000.

На 14 сутки экспериментальной пневмонии число НЭК и НЭТ продолжает оставаться достоверно более высоким, чем в норме. В респираторном отделе сохраняется достоверно высокое содержание эндокринных элементов. Для ультраструктуры апудоцитов характерно расширение перинуклеарного пространства и многочисленных цистерн гладкой эндоплазматической сети. Эндокринные гранулы многочисленны (рис.80).

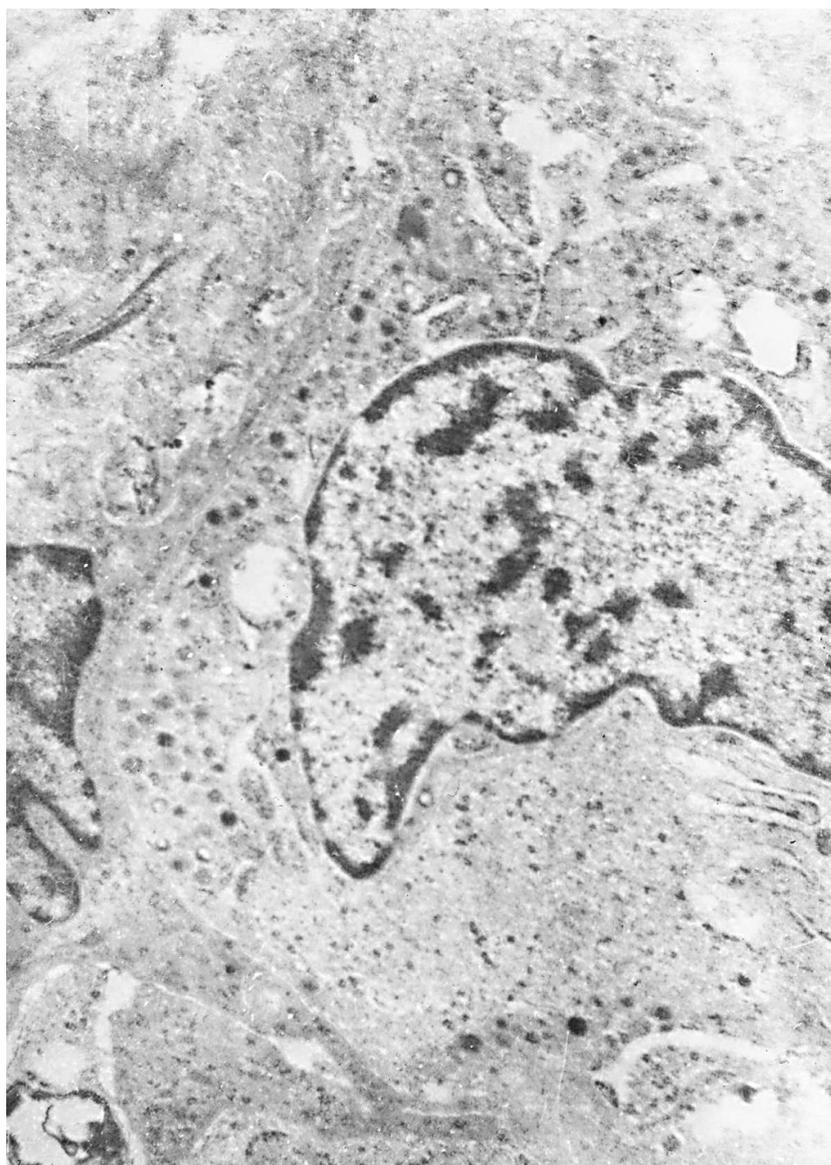


Рис.80. Большое число эндокринных гранул, расположенных по периферии НЭК, расширение перинуклеарного пространства и расширение цистерн гладкой эндоплазматической сети. 14 дней опыта. Электронная микрофотография. Ув.8 000.

Морфологически различают два вида гранул. В одних – сердцевина отличается однородной электронной плотностью, другие – содержат в центральной части округлое просветление. Эндокринные гранулы в большинстве своем располагаются около цитолеммы (рис. 81).

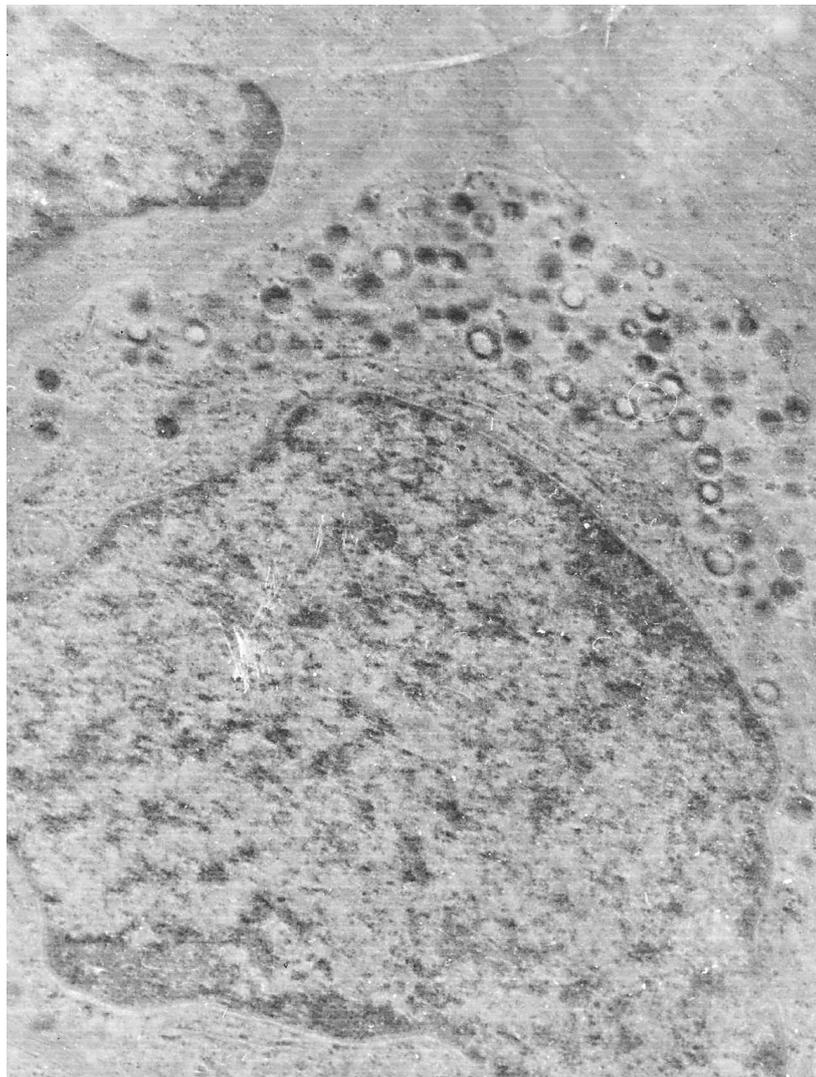


Рис. 81. Большое число эндокринных гранул с просветлением в центральной части, развитая гранулярная эндоплазматическая сеть. 14 дней опыта. Электронная микрофотография. Ув.8 000.

Такая субмикроскопическая картина апудоцитов свидетельствует о происходящих в них напряженных пресинтетических процессах.

Через 1 месяц после моделирования экспериментальной пневмонии наблюдаются выраженные явления острого бронхита: стенки бронхов отечны, в них находятся расширенные кровеносные сосуды, множество нейтрофилов и лимфоцитов (рис. 82).

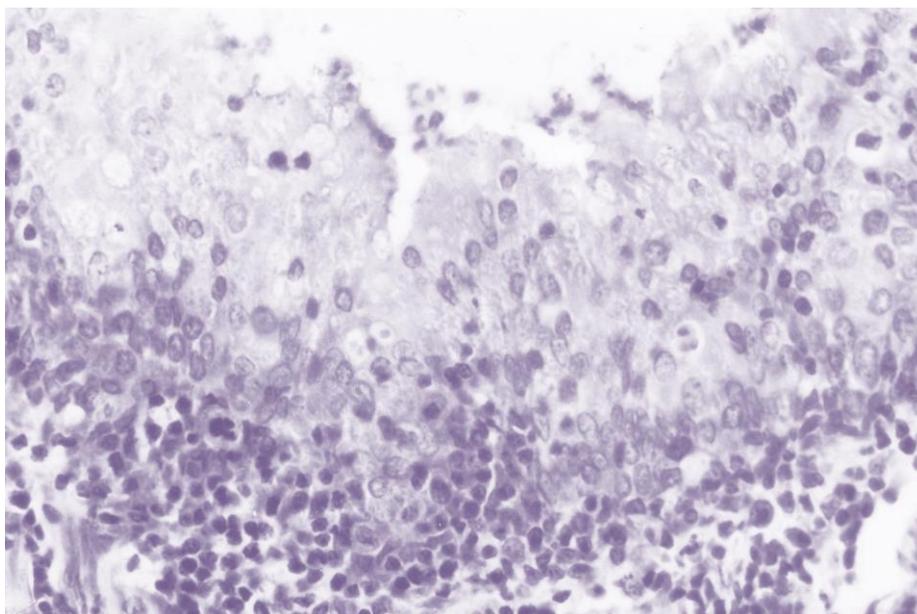


Рис.82. Острый бронхит. 1 месяц опыта. Окраска гематоксилином и эозином. Об.40, ок.10.

Количество эндокринных элементов увеличивается в крупных и средних бронхах. Эндокринные клетки имеют овальную форму, закрытого типа (рис.83).

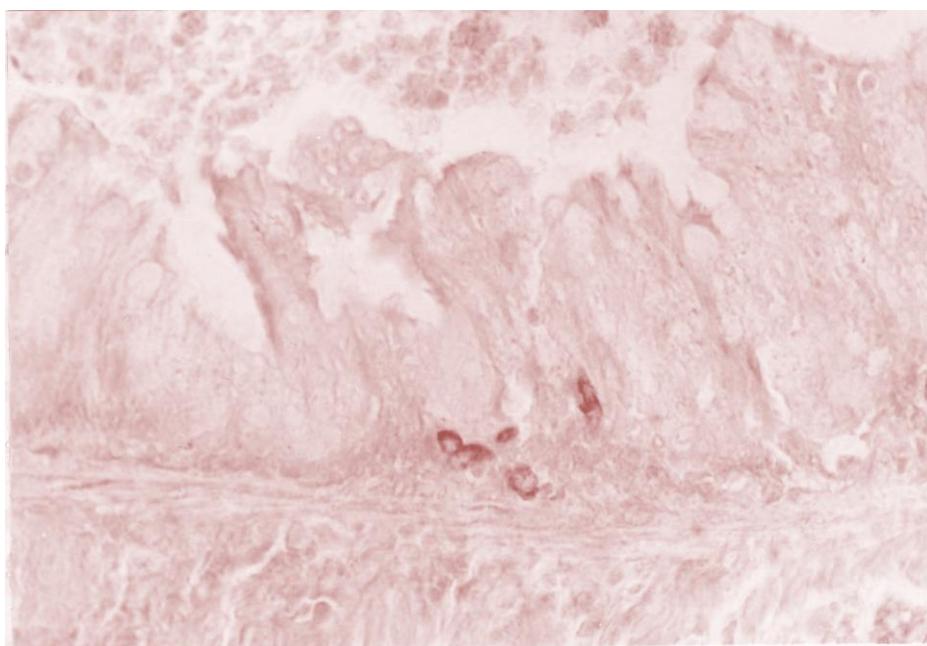


Рис. 83. Увеличение числа НЭК овальной формы в базальной части эпителия крупного бронха. 1 месяц опыта. Импрегнация по Гримелиусу. Об.40, ок.10.

Через 2 месяца опыта достоверно увеличивается число НЭК в крупных бронхах. НЭК и НЭТ отличаются ярким желтым свечением.

Микрофлюориметрически в них отмечается высокий уровень сигнала на серотонин и катехоламины (рис.84).

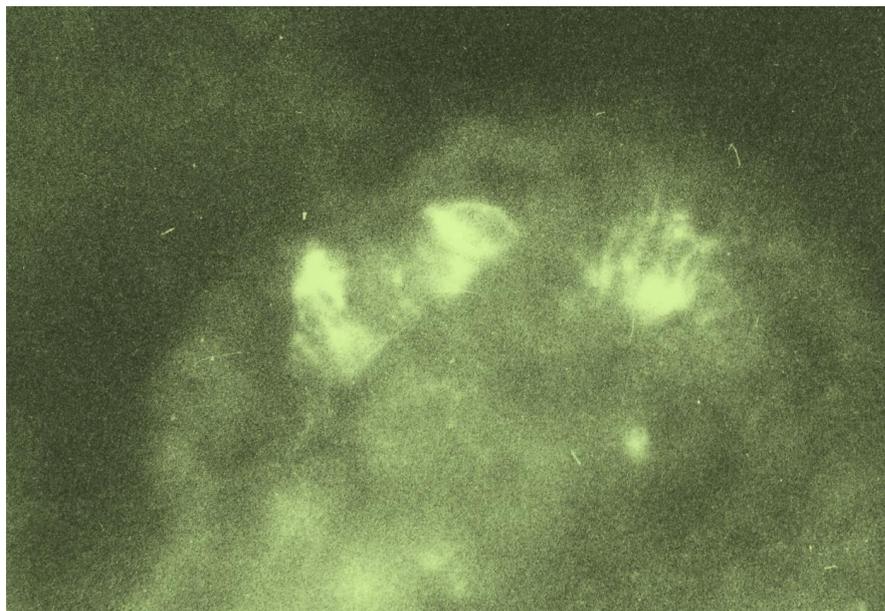


Рис. 84. Яркое свечение НЭК в крупном бронхе. 2 месяца опыта. Инкубация в 2% растворе глиоксиловой кислоты. Об.40, гомаль 3.

Электронномикроскопически отмечается изрезанность контура ядра, бедность цитоплазмы органеллами. В ней содержатся короткие цистерны гранулярной эндоплазматической сети, свободные рибосомы, мало митохондрий (рис. 85).

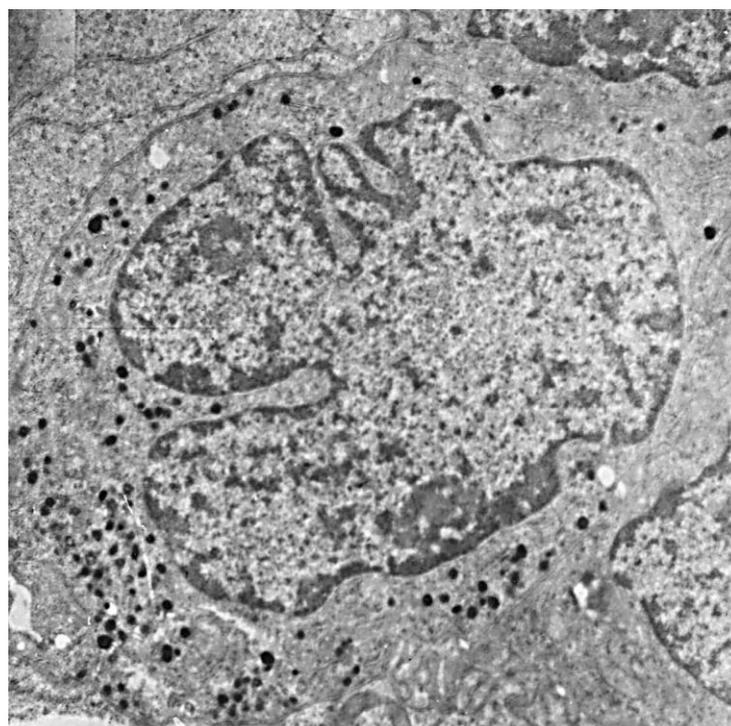


Рис.85. Большое число эндокринных гранул в цитоплазме НЭК и бедность ее органеллами. 2 месяца опыта. Электронная микрофотография. Ув.3 000.

Большинство из них имеют сердцевину высокой электронной плотности и узкий светлый ободок между ней и мембраной. Некоторые из гранул отличаются большими размерами, широким светлым ободком и эксцентрично расположенной маленькой сердцевинкой. Указанные ультраструктурные признаки свидетельствуют о накоплении гормонального вещества в эндокринных клетках (рис. 86).

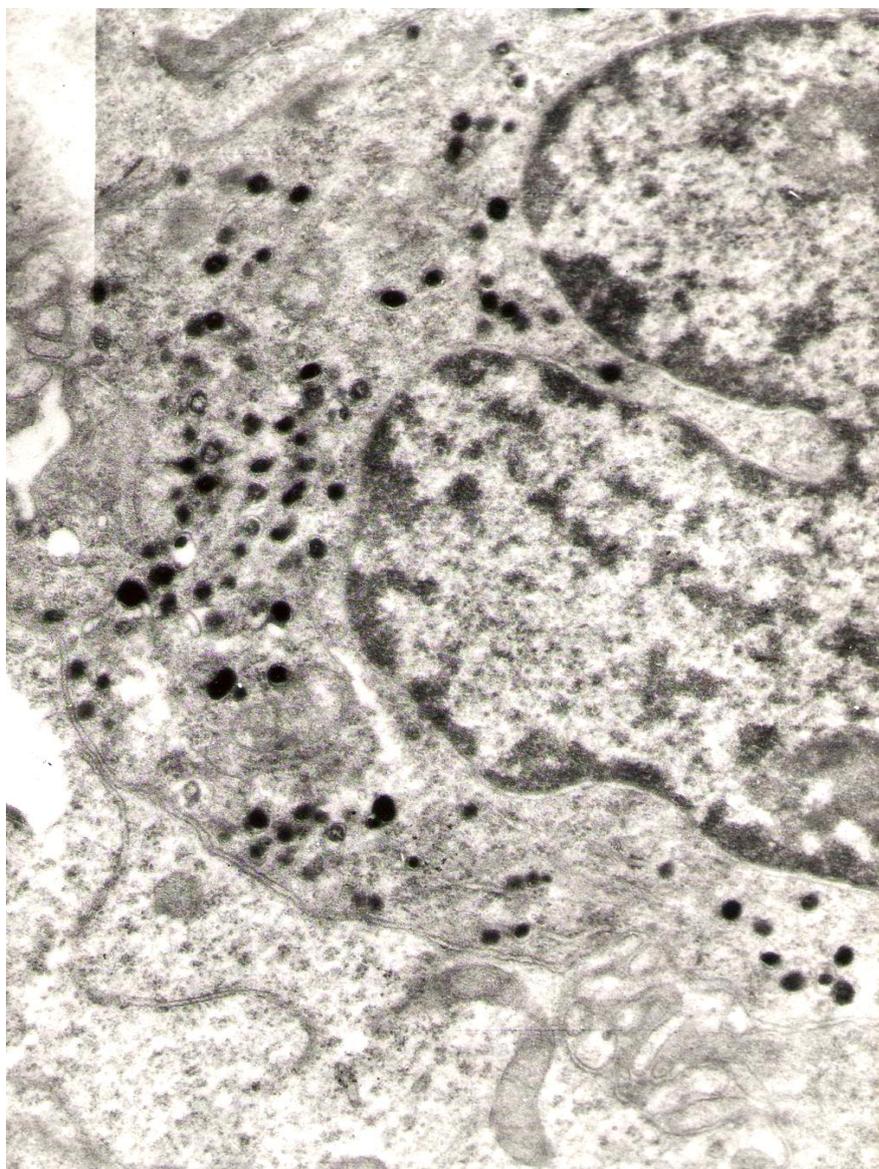


Рис. 86. Высокая электронная плотность сердцевинки эндокринных гранул. Наличие гранул с широким ободком и сердцевинкой малых размеров. Фрагмент предыдущего рисунка. Ув. 10 000.

На 3 месяце экспериментальной пневмонии динамика воспалительно-деструктивных и пролиферативных изменений в легочной ткани, по сравнению с предыдущими сроками, продолжает нарастать. В крупных бронхах число апудоцитов и НЭТ достоверно выше, чем в контроле (рис. 87, 88).

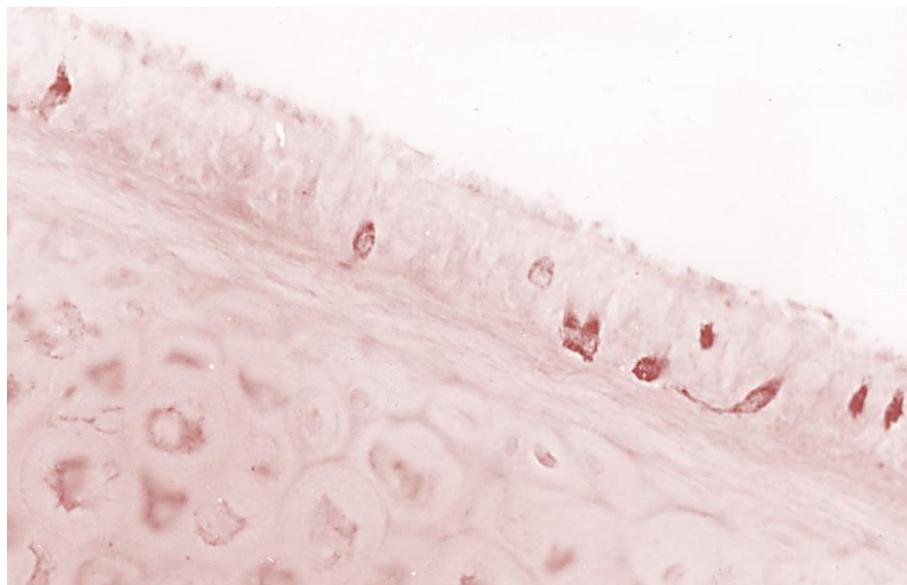


Рис.87. Гиперплазия НЭК в крупном бронхе. 3 месяца опыта. Импрегнация по Гримелиусу. Об.40, ок.10.

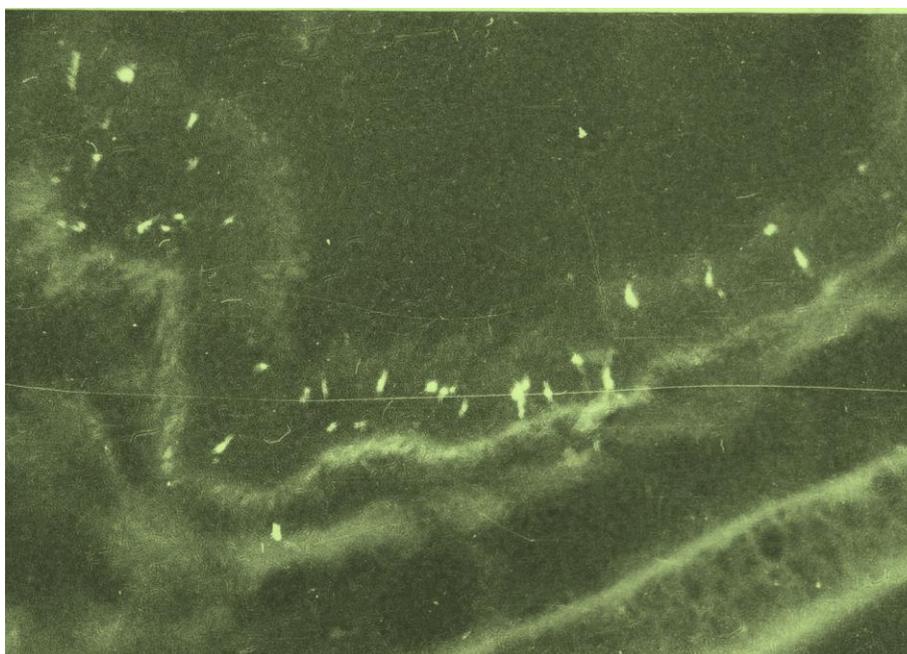


Рис.88. Большое число флюоресцирующих НЭК в крупном бронхе. 3 месяца опыта. Инкубация в 2% растворе глиоксиловой кислоты. Об.40, гомаль 3.

В средних бронхах происходит гиперплазия клеток в НЭТ. В респираторном отделе резко возрастает число НЭТ. Существенно выше флюоресценция моноаминов в НЭТ.

Через 4 месяца после интратрахеального введения нити в легких у кроликов отмечаются явления хронической бронхопневмонии, в них отчетливо видны пролиферативные процессы. Число эндокринных элементов в легких подопытных кроликов возрастает, это происходит за счет гиперплазии клеток в НЭТ средних и малых бронхов.

Через 5 месяцев после моделирования экспериментальной пневмонии во внутрилегочных бронхах прогрессируют гиперпластические процессы (рис. 89). Во многих крупных бронхах наблюдается очаговая гиперплазия и метаплазия эпителия, образование сосочковидных вращаний в соединительную ткань.

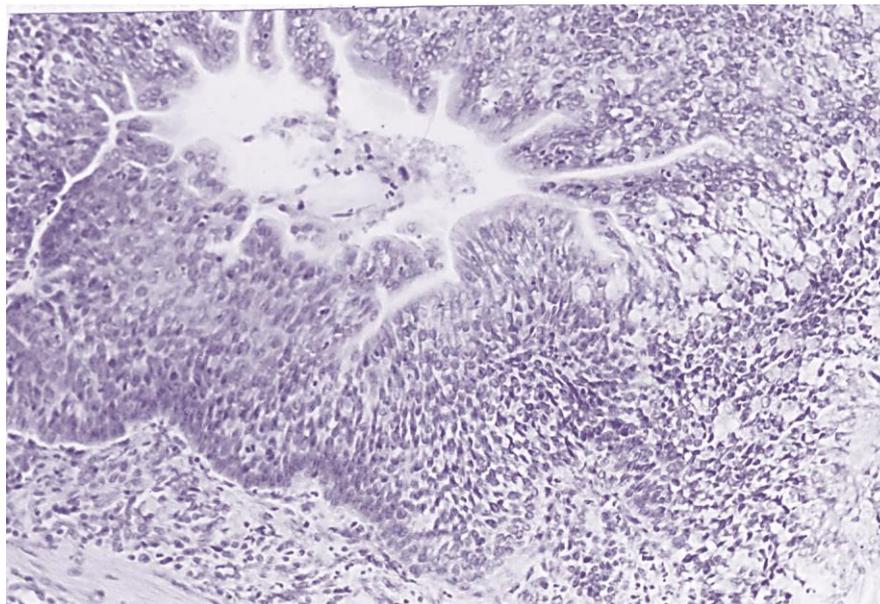


Рис. 89. Метаплазия бронхиального эпителия в плоскоклеточный. 5 месяцев опыта. Окраска гематоксилином и эозином. Об.40, ок.10.

На этом фоне отмечается увеличение числа НЭК и НЭТ в бронхах, гиперплазия клеток в НЭТ.

Через 6 месяцев после моделирования экспериментальной пневмонии в крупных бронхах наблюдается метаплазия эпителия и полипозные разрастания слизистой оболочки. Многорядный эпителий имеет тенденцию

прогибать базальную мембрану, образуя удлиненные выросты в подлежащую соединительную ткань (рис. 90).

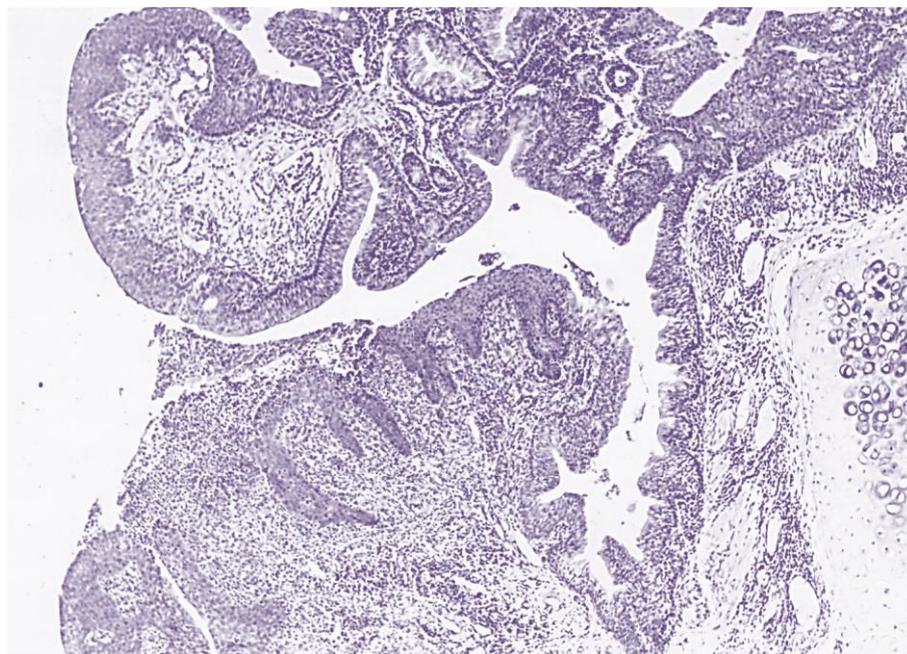


Рис. 90. Полипозные разрастания слизистой оболочки и метаплазия эпителия крупных бронхов. 6 месяцев опыта. Окраска гематоксилином и эозином. Об.15, ок.10.

На фоне развивающихся хронических неспецифических воспалительных изменений в легких в бронхах обнаруживается достоверно высокое число эндокриноцитов. Причем в очагах метаплазии эпителия НЭЖ и НЭТ не выявляются, они находятся в составе многорядного эпителия, прилегающего к ним (рис.91).

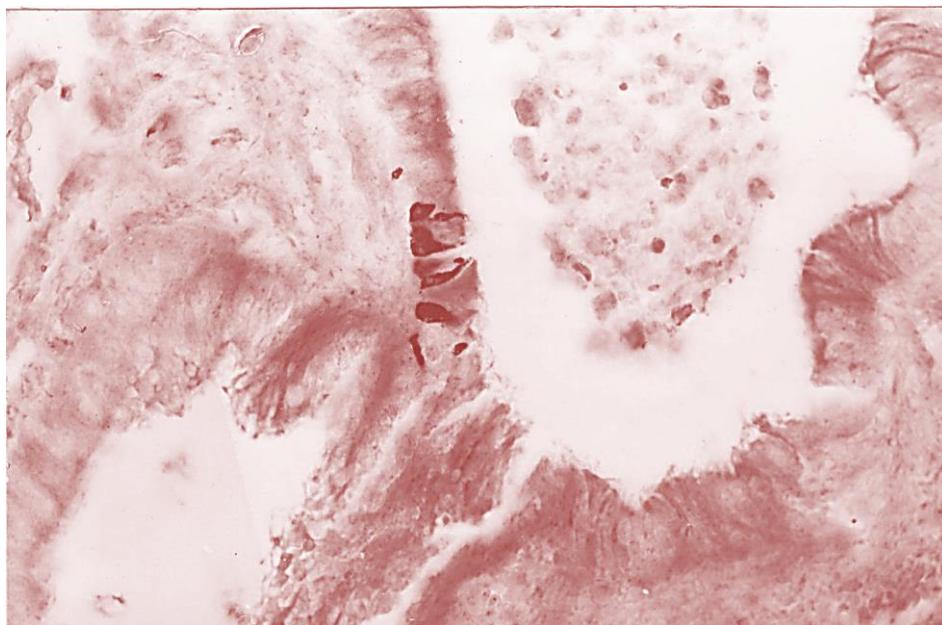


Рис.91. Гиперплазия НЭК в эпителии крупного бронха. 6 месяцев опыта. Импрегнация по Grimeliusу. Об.16, ок.10.

Процессы склерозирования в респираторном отделе сопровождаются гиперплазией НЭК в нем.

**Резюме.** Прогрессирование воспалительных явлений в органах дыхания происходит на фоне активации эндокринного аппарата крупных и средних бронхов, что выражается в резком увеличении числа НЭК и НЭТ и клеток в НЭТ. Пролиферативные изменения осуществляются вследствие повышенного содержания в НЭК не только серотонина, но и катехоламинов.

## **ИЗМЕНЕНИЕ НЕЙРОЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ ЛЕГКИХ У ЛЮДЕЙ ПРИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ**

### **Состояние НЭС легких у детей при воспалительных заболеваниях органов дыхания**

НЭК и НЭТ обнаруживаются у всех детей с воспалительными заболеваниями легких. У 7-, 22- и 46-дневных почти в каждом срезе бронха встречаются НЭК и реже НЭТ. НЭТ состоят из 2-6 клеток (рис. 93).

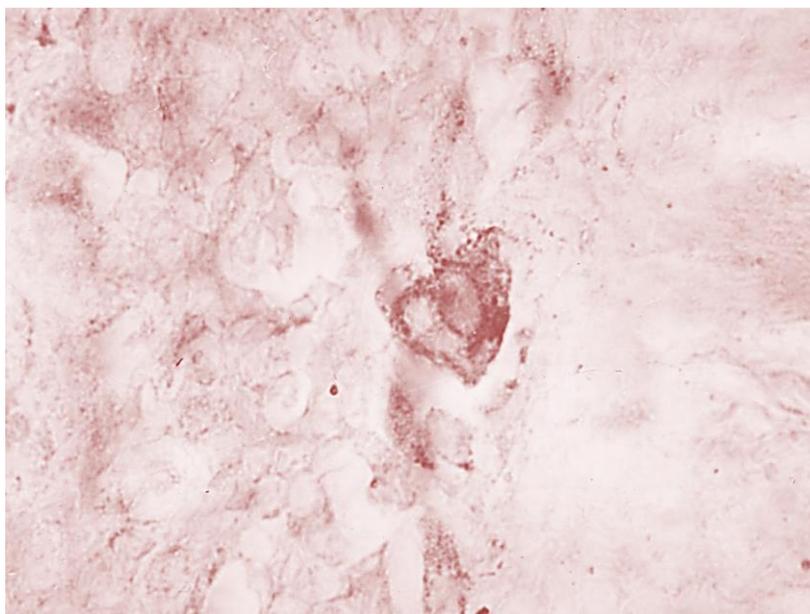


Рис. 93. НЭТ небольших размеров в эпителии крупного бронха. Легкое ребенка в возрасте 22 дней. Д/з. Септическая пневмония. Импрегнация по Гримелиусу. Об.100, ок.10.

В респираторном отделе НЭК и НЭТ часто находятся на месте перехода бронхиол в альвеолярные ходы (рис. 94).

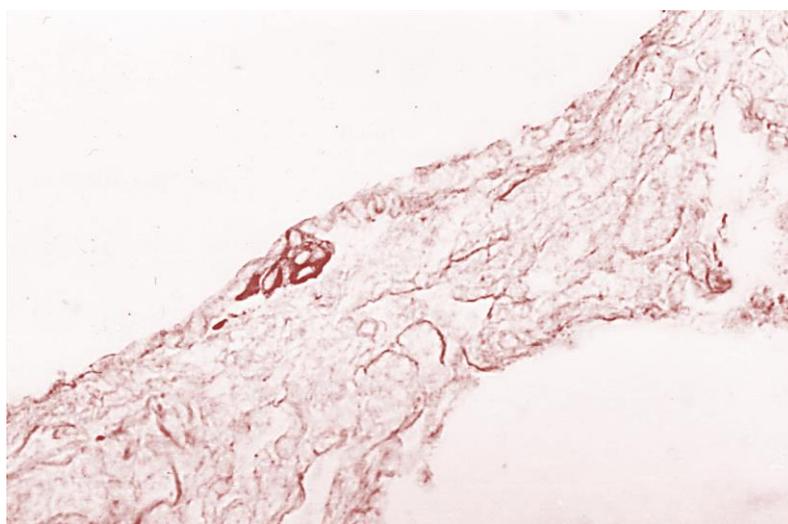


Рис.94. Расположение НЭТ на месте бронхиолоальвеолярного перехода. Легкое ребенка в возрасте 22 дней. Д/з. Септическая пневмония. Импрегнация по Гримелиусу. Об.100, ок.10.

В этих участках число клеток в НЭТ колеблется в широких пределах, отдельные НЭТ состоят всего из двух клеток (рис. 95).

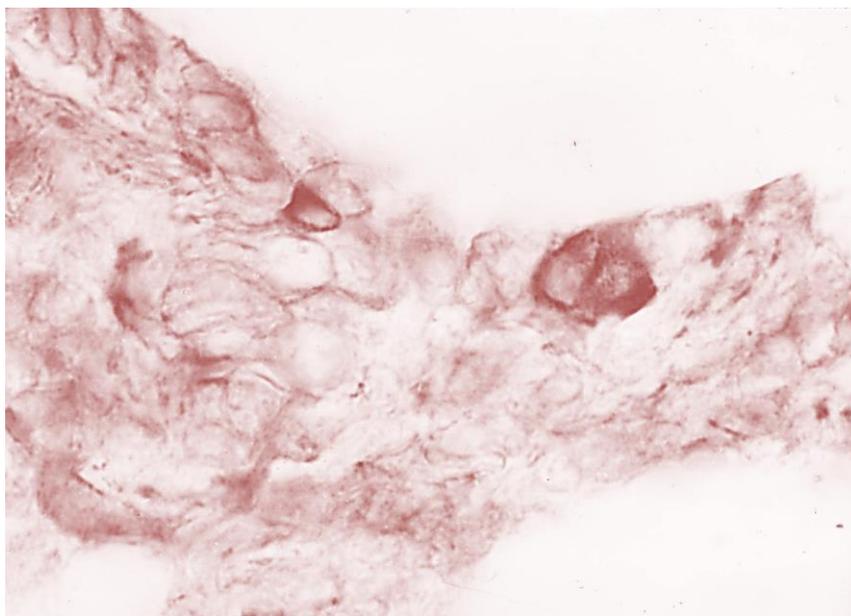


Рис.95. НЭК и НЭТ из двух клеток в респираторном отделе. Легкое ребенка 46 дней. Д/з. Острый бронхит. Импрегнация по Гримелиусу. Об.100, ок.10.

У 2- и 4-месячных детей с пневмонией апудоциты и НЭТ многочисленны в сегментарных, субсегментарных, междольковых и внутридольковых бронхах (рис. 96).

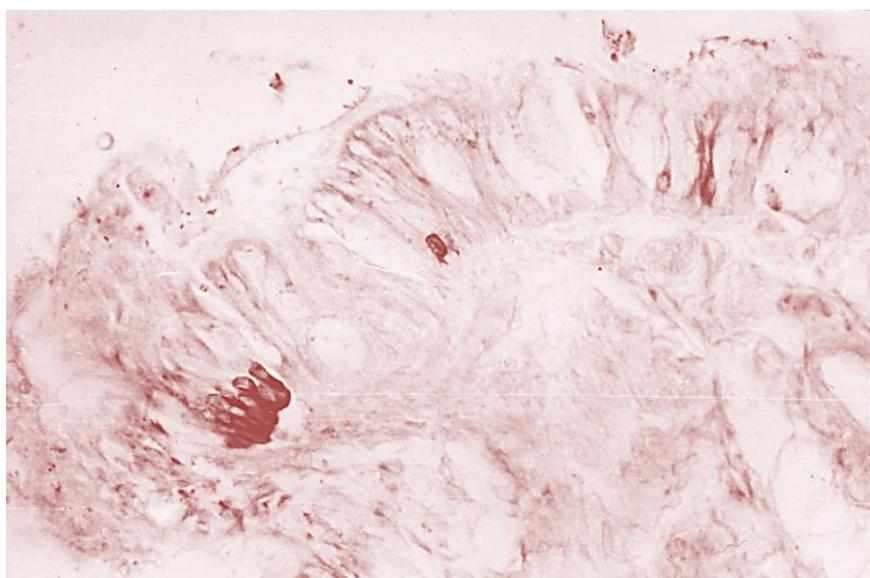


Рис.96. Многочисленные НЭК и НЭТ в сегментарном бронхе. Легкое ребенка в возрасте 2 месяца. Д/з. Септическая пневмония. Импрегнация по Гримелиусу. Об.40, ок.10.

Форма НЭК различная, встречаются клетки, как открытого, так и закрытого типов (рис. 97).

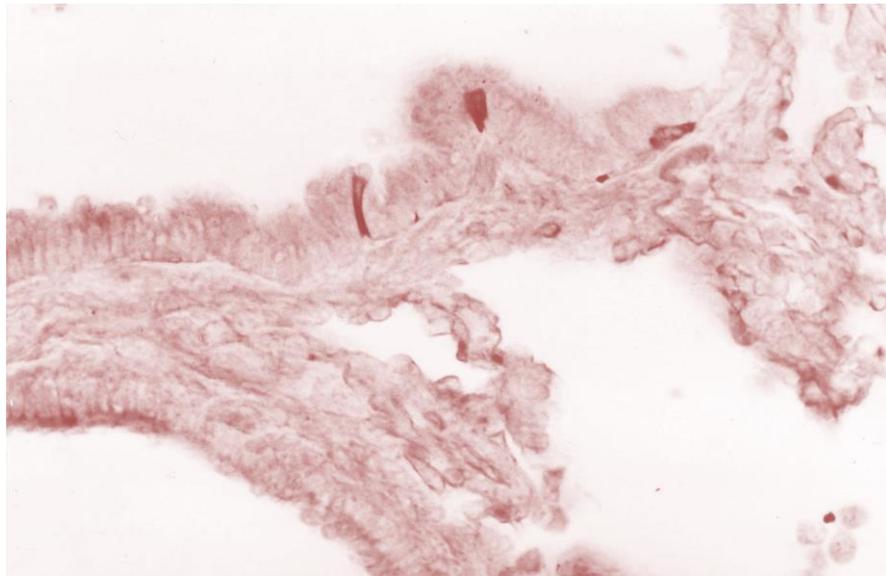
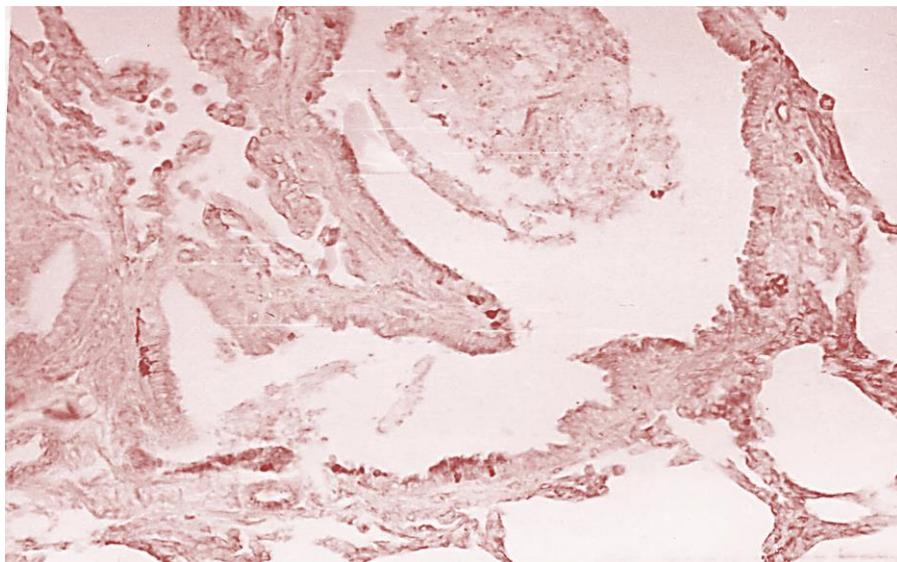
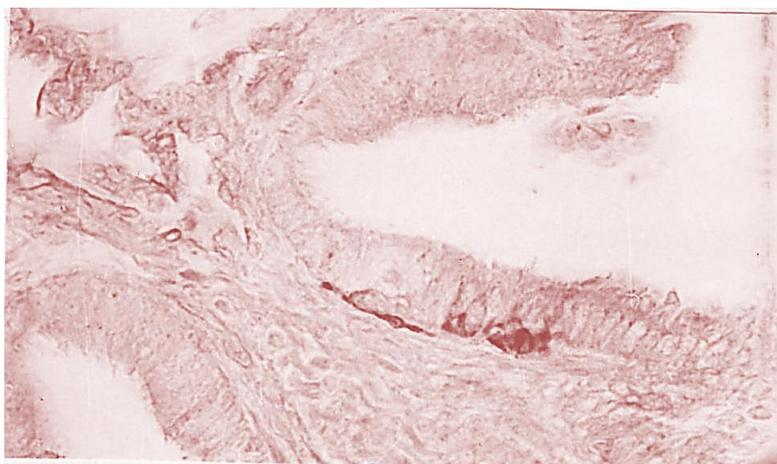


Рис.97. НЭК открытого и закрытого типов в эпителии внутридолькового бронха. Легкое ребенка в возрасте 2 месяца. Д/з. Септическая пневмония. Импрегнация по Гримелиусу. Об.40, ок.10.

Эндокринные структуры в легких детей характеризуются не только большим числом, но и своей протяженностью за счет отростков, распространяющихся по базальной мембране (рис. 98).



а



б

Рис. 98. Большое число эндокринных структур в междольковом бронхе. Легкое ребенка в возрасте 2 месяца. Д/з. Септическая пневмония. Импрегнация по Гримелиусу. а) Общая морфология эндокринного аппарата. Об.16, ок.10. б) Распространение отростков апудоцитов по базальной мембране. Фрагмент предыдущего рисунка. Об.40, ок.10.

Таким образом, в легких у детей раннего возраста эндокринные структуры выявляются с большим постоянством, причем число их велико. Чем старше заболевшие дети, тем больше НЭК и НЭТ. В крупных бронхах эндокринных структур больше, чем в малых.

### **Состояние НЭС легких у взрослых людей при хронических неспецифических заболеваниях органов дыхания**

НЭК в легких у больных людей встречаются чаще, чем у здоровых. Чаще всего они обнаруживаются в сегментарных и междольковых бронхах (рис. 99).

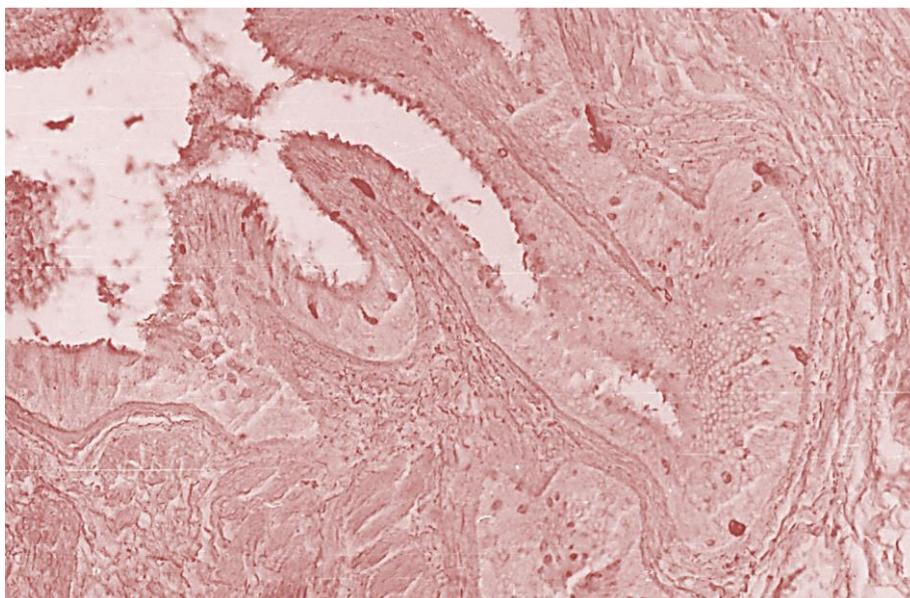


Рис. 99 . Большое число НЭЖ в эпителии междолькового бронха. Легкое мужчины К-на, 42 лет. Д/з.: Хронический бронхит. Импрегнация по Гримелиусу. Об.16, ок.10.

По ультраструктурным признакам выявляется только один вид НЭЖ. Для них характерно наличие мелких круглых эндокринных гранул с электронноплотной сердцевиной и узким светлым ободком. Гранулы распределены, в основном, по периферии клетки, цитоплазма НЭЖ содержит небольшое количество митохондрий, которые имеют множество крист, в клетке обнаруживается большое количество рибосом (рис.100,101).

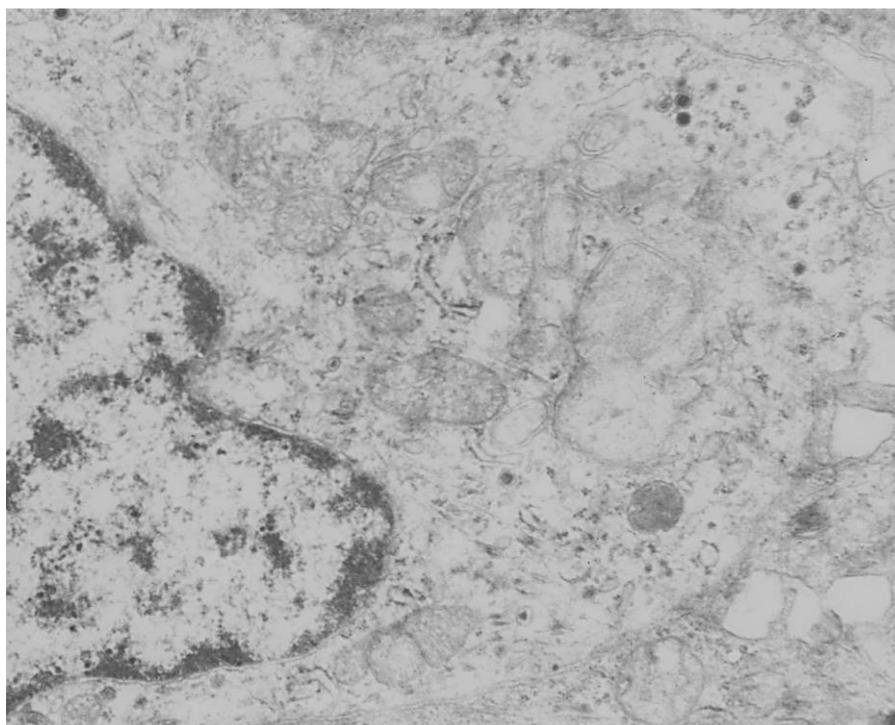


Рис.100. Периферическая локализация эндокринных гранул в НЭК. Легкое больного О-ва, 52 лет. Д/з.: Хронический бронхит. Электронная микрофотография. Ув.10 000.



Рис.101. Митохондрии с множеством крист, большое число рибосом в гиалоплазме НЭК. Фрагмент предыдущего рисунка. Ув.20 000.

Для клеток характерны также короткие цистерны гранулярной эндоплазматической сети и пучки микрофибрилл (рис. 102).

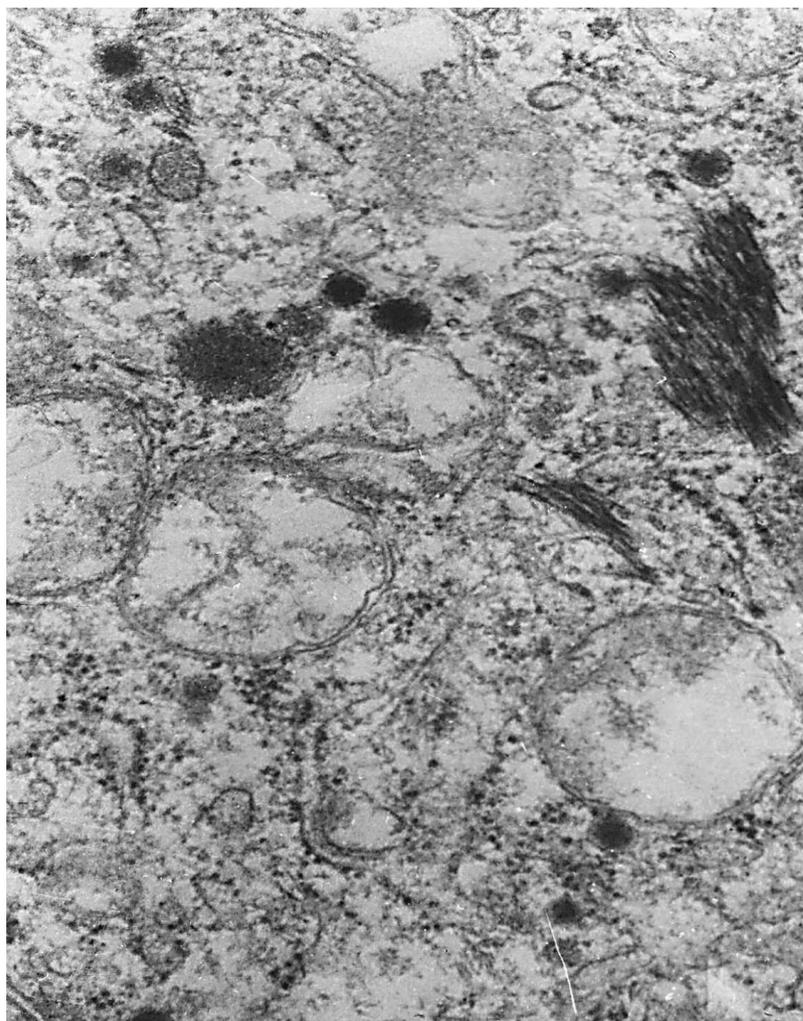


Рис.102. Эндокринные гранулы с плотной сердцевиной, расширенные митохондрии с поврежденными кристами, пучки микрофибрилл в гиалоплазме НЭК. Легкое больного К-ва,45 лет. Д/з.: Хроническая пневмония. Электронная микрофотография. Ув.20 000.

**Резюме.** Состояние эндокринного аппарат легких у людей различно при воспалительных заболеваниях этого органа у детей и взрослых. Для больных детей характерно значительное число НЭК и НЭТ в бронхах и в респираторном отделе. У взрослых, страдающих хроническими неспецифическими заболеваниями легких, эндокринные структуры регистрируются чаще, чем у здоровых людей. Однако по сравнению с детьми НЭС у взрослых преимущественно представлена апудоцитами, НЭТ в них редки.

## ИЗМЕНЕНИЕ НЕЙРОЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ ЛЕГКИХ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

### Характеристика НЭС легких у больных раком этого органа

По сравнению с группой здоровых лиц, резкая гиперплазия НЭК обнаружена у 4 из 12 больных плоскоклеточным раком, у 1 из 5 больных аденокарциномой и у больного злокачественным карциноидом легкого. В этой группе больных в перифокальной по отношению к опухоли легочной ткани встречаются как одиночные НЭК, так и их конгломераты. НЭК имеют круглую или овальную форму. Они занимают иногда значительную часть стенки бронха (рис. 103).

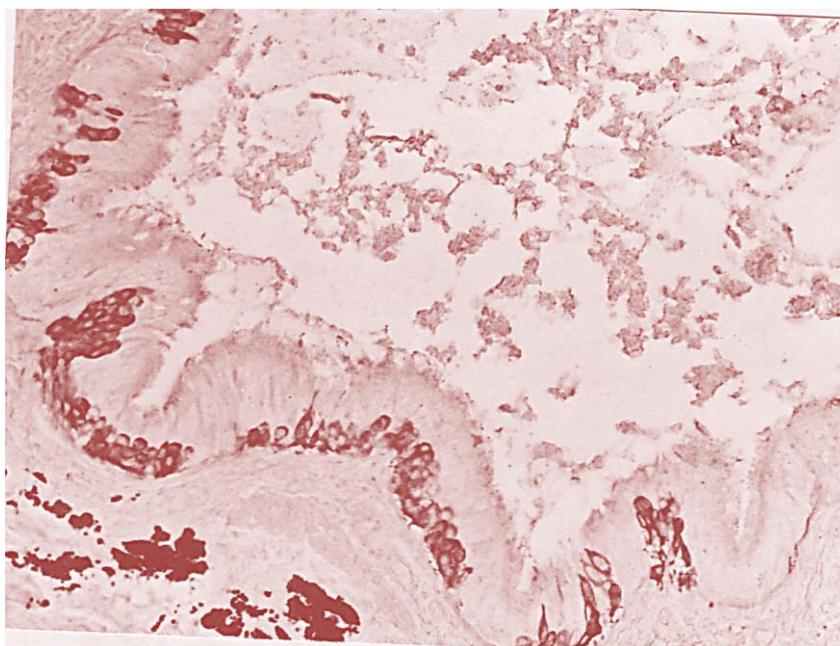


Рис. 103. Резкая гиперплазия НЭК в эпителии субсегментарного бронха. Стенка бронха содержит угольную пыль. Легкое больного Р-ва, 57 лет. Д/з.: Плоскоклеточный рак легкого. Импрегнация по Гримелиусу. Об.16, ок.10.

Гиперплазия НЭК характерна для сегментарных и междольковых бронхов. Обычно апудоциты локализуются в базальной части эпителиальной выстилки бронха и не достигают просвета дыхательных путей (рис. 104).

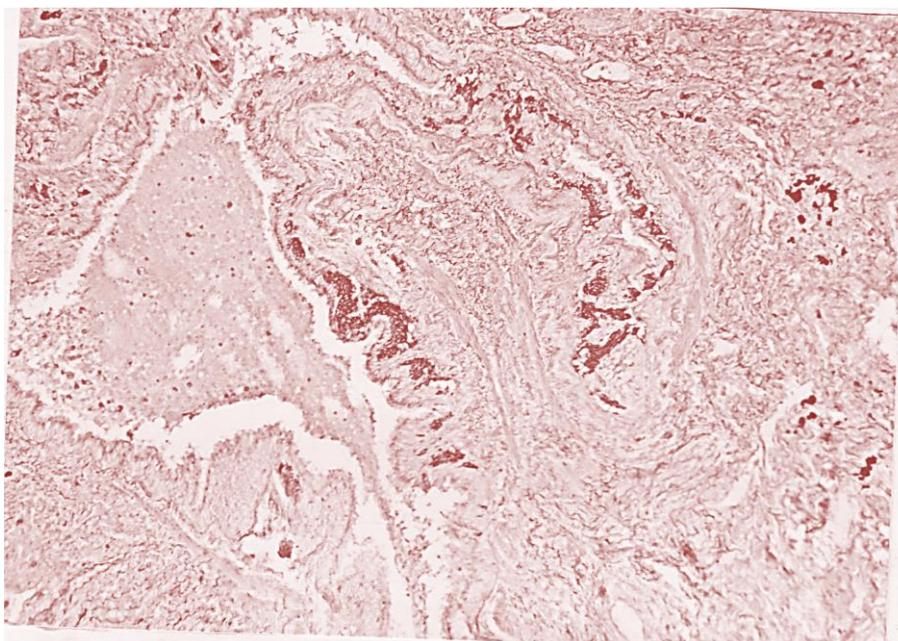


Рис. 104. Распространение гиперплазии НЭК на значительном протяжении междолькового бронха. Легкое больного Я-кого, 61 год. Д/з.:

Плоскоклеточный рак легкого. Импрегнация по Гримелиусу. Об.6,3, ок.10.

Они располагаются вдоль базальной мембраны бронхиального эпителия в один или несколько рядов (рис. 105).

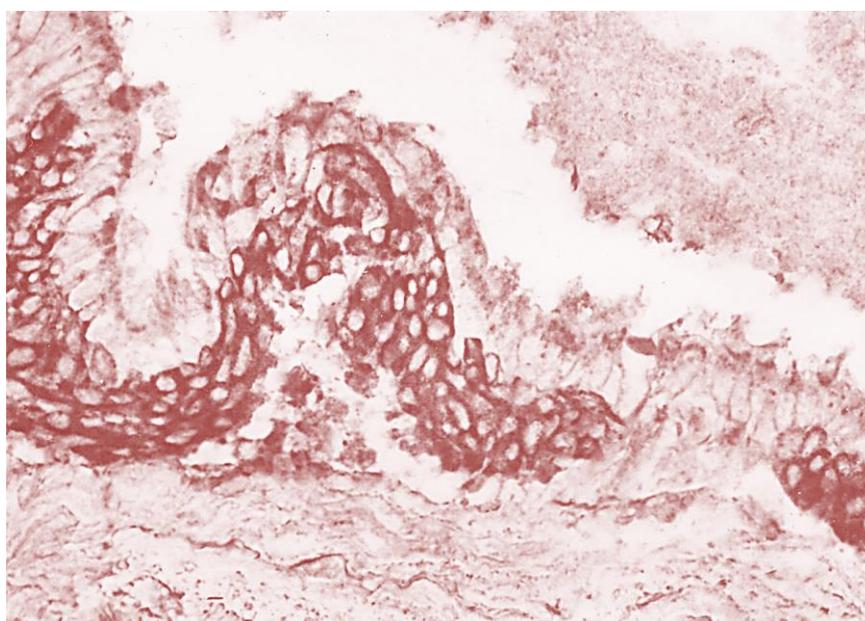


Рис. 105. Сильная гиперплазия НЭК, их многослойность в эпителии междолькового бронха. Фрагмент предыдущего рисунка. Об. 40, ок.10.

Большое количество НЭК может быть равномерно распределено между эпителиоцитами (рис. 106).

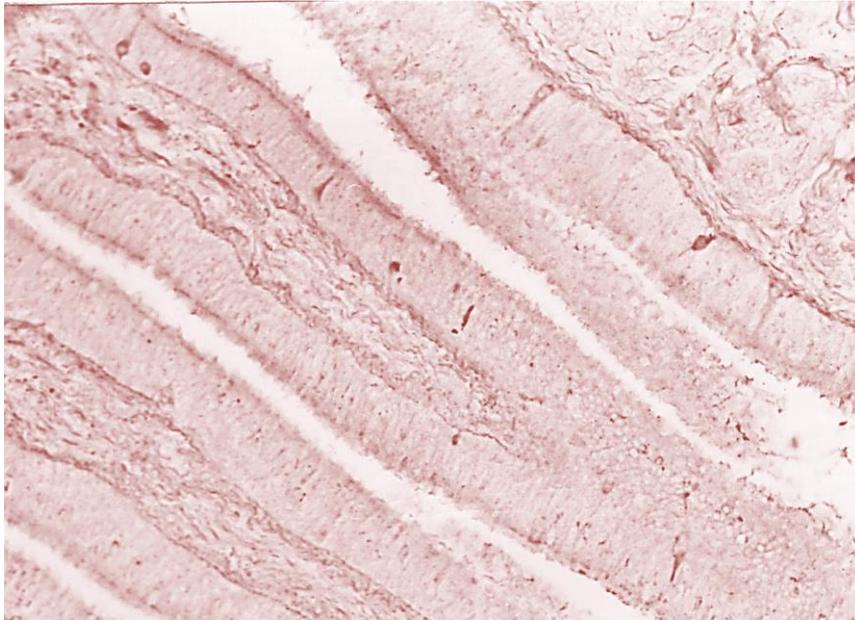


Рис.106. Увеличение числа НЭК в эпителии междолькового бронха. Легкое больной К-вой, 57 лет. Д/з.: Аденокарцинома легкого. Импрегнация по Гримелиусу. Об.16, ок.10.

Форма их при этом грушевидная или треугольная с длинным вершечным отростком (рис. 107).

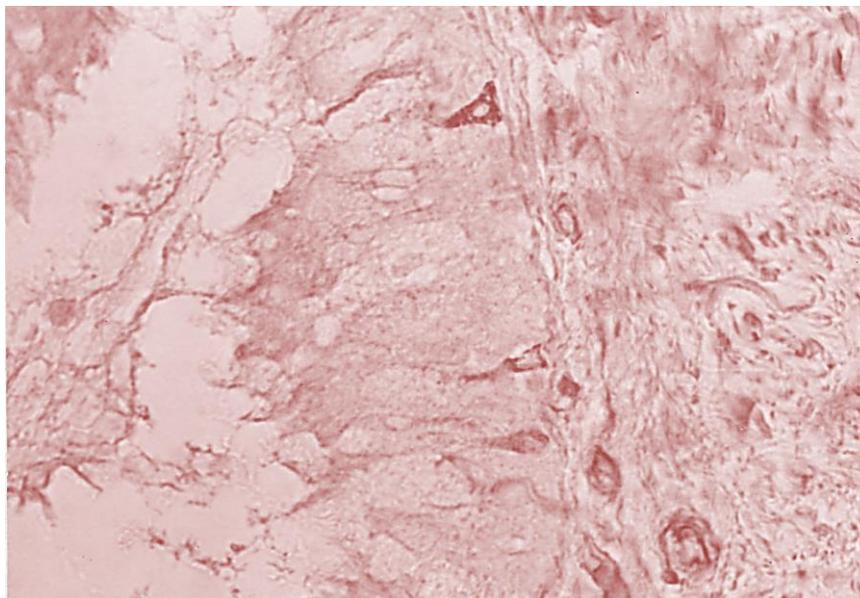


Рис. 107. Частое расположение НЭК треугольной формы в эпителии междолькового бронха. Легкое больного П-ва, 53 лет. Д/з.:

Плоскоклеточный рак легкого. Импрегнация по Гримелиусу. Об.40, ок.10.

В некоторых случаях определяется гиперплазия не только НЭК, но и НЭТ (рис. 108).

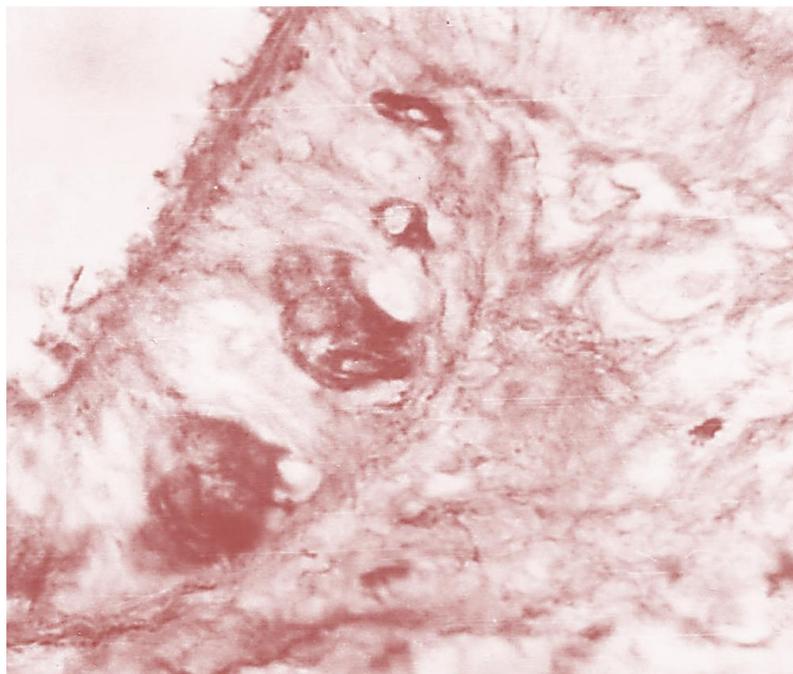


Рис. 108. Гиперплазия НЭТ в эпителии междолькового бронха. Легкое больного М-на, 53 лет. Д/з.: Плоскоклеточный рак легкого. Импрегнация по Гримелиусу. Об.40, ок.10

Нередко гиперплазированные НЭК чередуются с НЭТ (рис. 109).

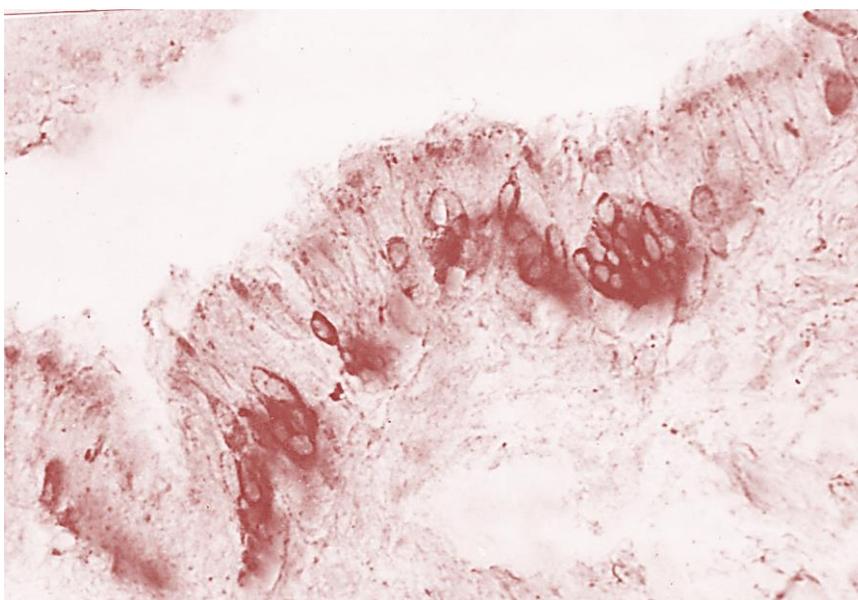


Рис.109. Скопление НЭК и НЭТ в эпителии междолькового бронха. Легкое больного К-ва, 47 лет. Д/з.: Плоскоклеточный рак легкого. Импрегнация по Гримелиусу. Об.40, ок.10.

Часто наблюдается очаговая гиперплазия НЭК и тенденция к образованию значительных скоплений (рис. 110).

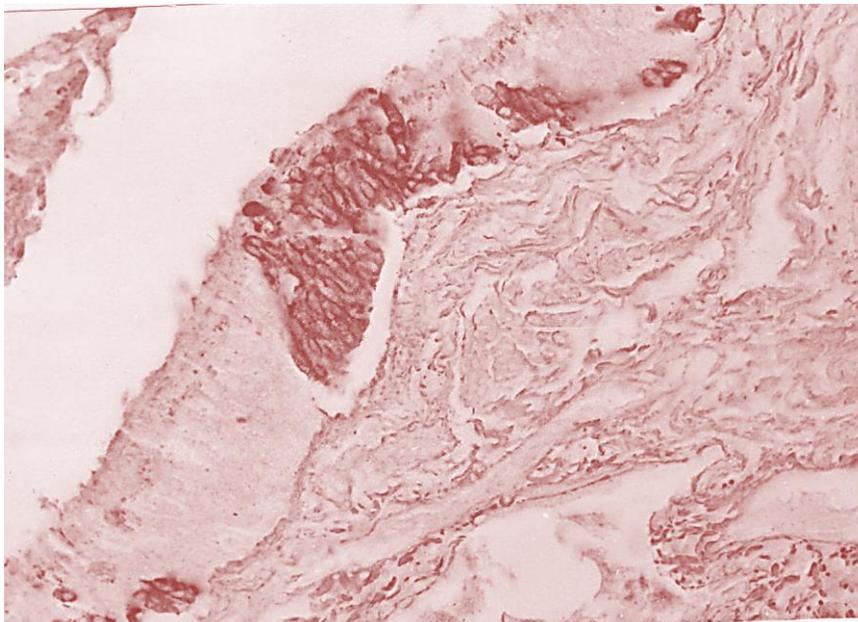


Рис. 110. Выраженная гиперплазия НЭК в слизистой оболочке бронха. Легкое больного В-ва, 57 лет. Д/з.: Злокачественный карциноид. Импрегнация по Гримелиусу. Об.40, ок.10.

Электронномикроскопически определяется, что НЭК связаны с соседними эпителиоцитами с помощью интердигитаций и десмосом. Ядра апудоцитов овальная или округлая. Хроматин имеет вид глыбок, он располагается преимущественно под кариолеммой. Цитоплазма богата разнообразными органеллами. Среди них определяются многочисленные митохондрии круглой формы с поперечно расположенными кристами; число крист в митохондриях невелико. В клетках хорошо развит комплекс Гольджи, встречаются пучки фибрилл. Эндокринные гранулы располагаются в цитоплазме в виде отдельных скоплений. Некоторые гранулы расположены около цитолеммы. Форма гранул круглая, размеры небольшие. Они содержат электронноплотную сердцевину и узкий светлый ободок между ней и

окружающей мембраной. Сравнительно часто среди мелких гранул встречаются более крупные (рис. 111).

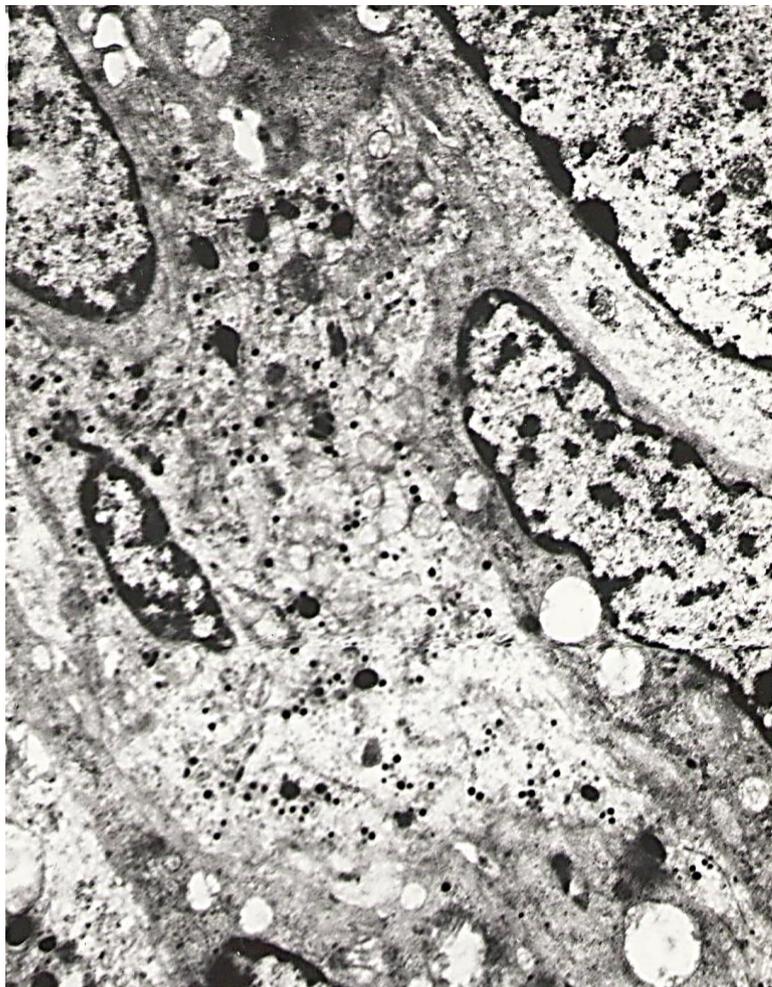


Рис. 111. Мелкие и крупные гранулы в цитоплазме НЭК. Легкое больной К-вой, 52 лет. Д/з.: Аденокарцинома легкого. Электронная микрофотография. Ув.5 000.

Крупные гранулы могут быть круглой, овальной и гантелевидной формы (рис. 112).

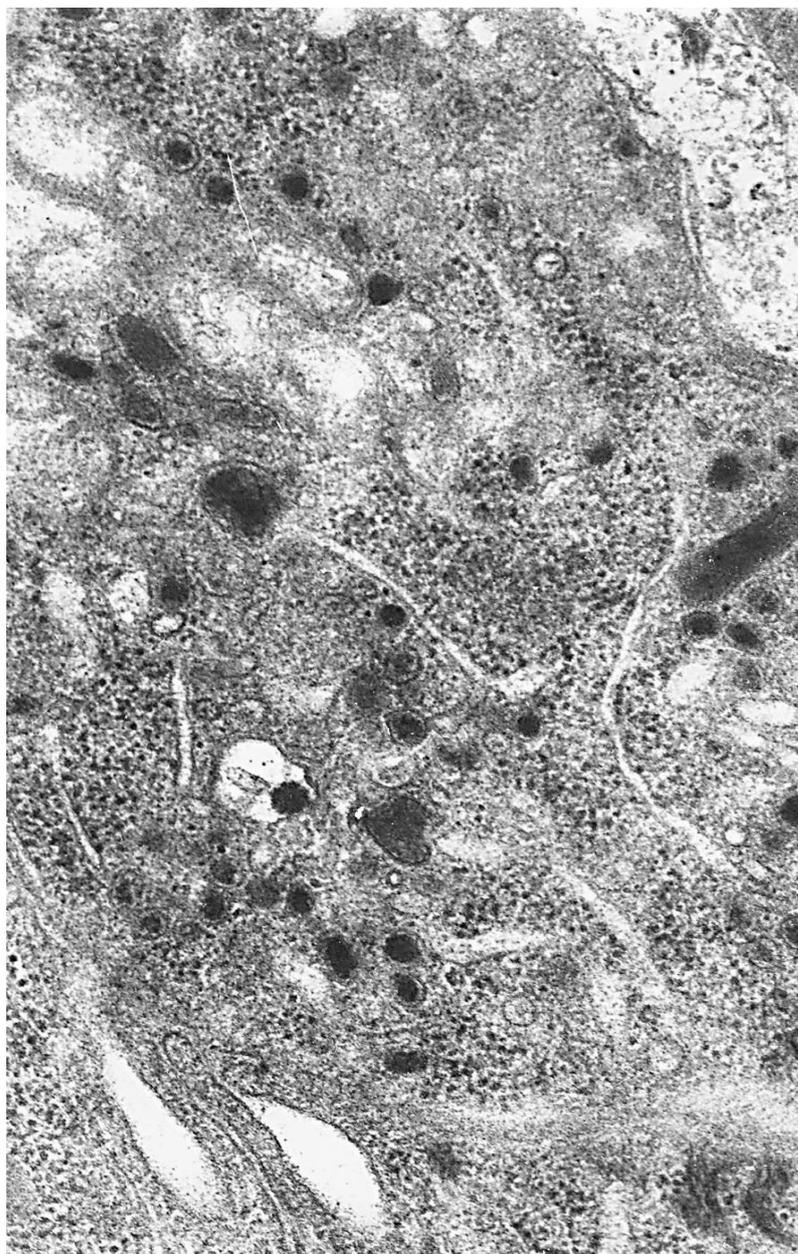


Рис. 112. Полиморфизм эндокринных гранул НЭК. Легкое больной Л-вой, 57 лет. Д/з.: Аденокарцинома легкого. Электронная микрофотография. Ув.20 000.

В некоторых случаях в гиалоплазме обнаруживаются обширные полости расширенных цистерн гладкой эндоплазматической сети (рис. 113).

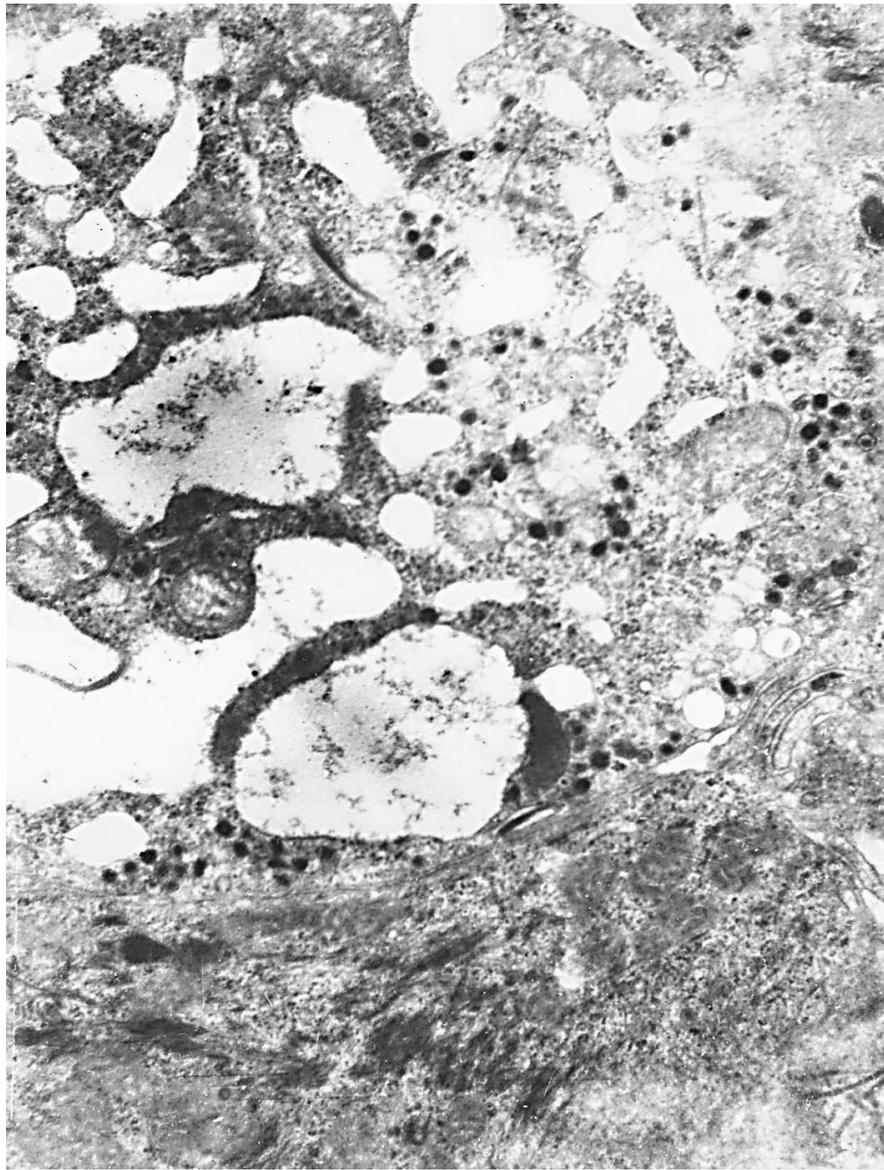


Рис. 113. Резкое расширение пространств гладкой эндоплазматической сети апудоцита. Легкое больной К-вой, 57 лет. Д/з.: Аденокарцинома легкого. Электронная микрофотография. Ув.10 000.

У больных раком желудочно-кишечного тракта и опухолями кроветворной системы в легких НЭК обнаруживаются в небольшом количестве или вообще не определяются. НЭК характеризуются неизменной ультраструктурой (рис 114).

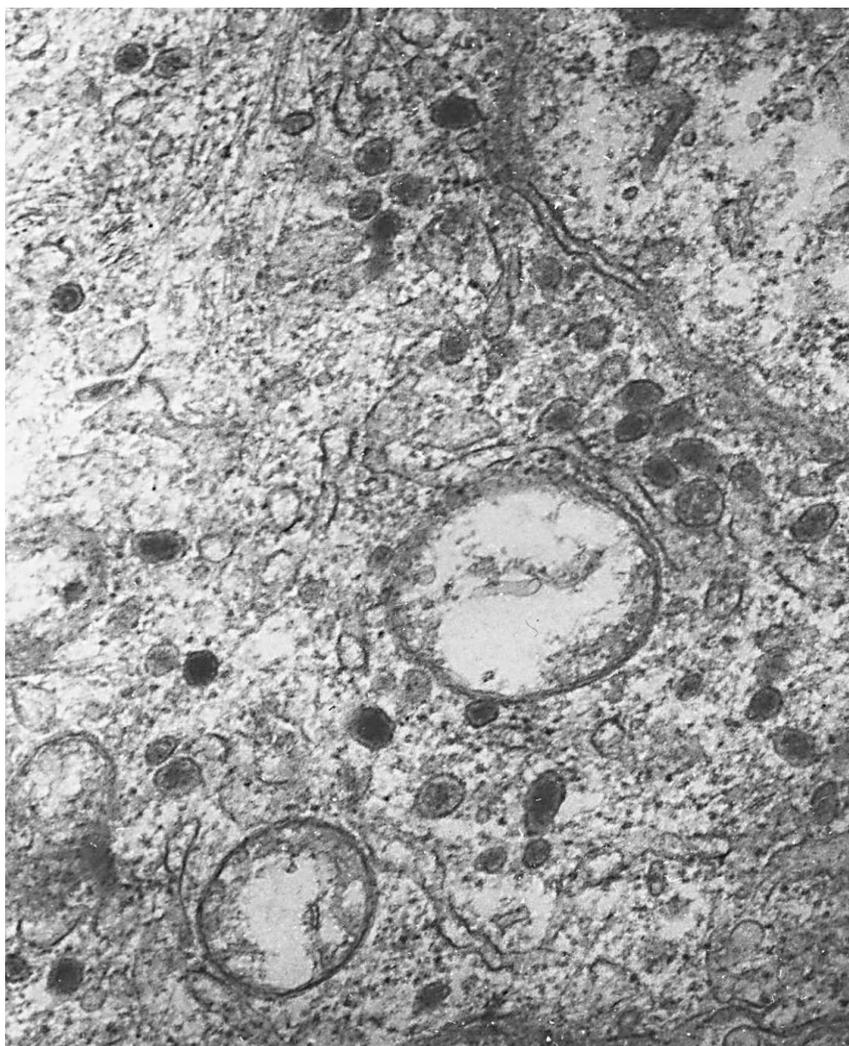


Рис. 114. Ультраструктура НЭК с умеренным числом органелл и мелких эндокринных гранул. Легкое больной Г-вой, 60 лет. Рак желудка. Электронная микрофотография. Ув.20 000.

Таким образом, примерно в одной трети случаев у больных раком легкого наблюдается гиперплазия НЭК и НЭТ в тех участках органа, которые не поражены опухолью. Причем, прогрессирование процесса, увеличение размеров опухоли и наличие метастазов сопровождаются, как правило, более отчетливой гиперплазией НЭК. Не обнаружена зависимость между гиперплазией НЭК и различными гистологическими формами рака легкого. Ультраструктура НЭК характеризуется разными размерами эндокринных гранул. Это может свидетельствовать о нарушении процессов формирования

эндокринных гранул. Гиперплазия НЭК не характерна для опухолей внелегочной локализации.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании комплексного исследования морфофункциональных свойств АПУД-системы легких у человека и животных в процессе пре- и постнатального онтогенеза в норме, а также в условиях воспалительной и опухолевой патологии позволило установить следующее:

1. На каждом этапе гистогенеза легких у человека эндокринный аппарат АПУД-системы, представленный гормонпродуцирующими клетками и нейроэпителиальными тельцами (НЭТ), обладает морфофункциональными особенностями организации. В железистой стадии большинство апудоцитов и НЭТ располагается в субсегментарных и междольковых бронхах, в каналикулярной – в междольковых и внутридольковых, на протяжении альвеолярной стадии быстро увеличивается число апудоцитов и НЭТ в терминальных бронхиолах. В респираторном отделе возрастает число апудоцитов и НЭТ в альвеолярной стадии. В легких у новорожденных детей и у взрослых людей наибольшее число эндокринных структур располагается в субсегментарных и междольковых бронхах.

2. В легких человека в течение онтогенеза определяются различные виды апудоцитов. В железистой стадии гистогенеза обнаружены клетки типа  $P_1, P_2$  и  $P_3$ , в каналикулярной –  $P_2$  и ЕС-клетки, у взрослых – один вид апудоцитов, подобный  $P_2$ -клеткам.

3. Видовые различия эндокринного аппарата АПУД-системы легких животных зависят от содержания моноаминов. Более высокий их уровень

имеется в апудоцитах и НЭТ легких у кроликов, по сравнению с крысами и морскими свинками.

4. Онтогенез АПУД-системы зрелорождающихся (морские свинки) и незрелорождающихся (крысы, кролики) животных различен:

а) у крыс и кроликов эндокринный аппарат АПУД-системы легких в плодном периоде эмбриогенеза постепенно усложняется; гистогенетические процессы, происходящие в органе после рождения, сопровождаются увеличением числа апудоцитов и НЭТ в легких;

б) у морских свинок, у которых гистогенетические процессы в легких к моменту рождения почти завершены, во все возрастные периоды количество структур эндокринного аппарата такое же, как и в легких взрослых животных.

5. Содержание катехоламинов и серотонина в эндокринных структурах зависит от периода роста и дифференцировки легкого: во время интенсивного роста органов дыхания в плодном периоде и у новорожденных в апудоцитах и НЭТ повышен уровень катехоламинов; при преобладании процессов дифференцировки в эндокринном аппарате увеличивается содержание серотонина.

6. Эндокринные структуры АПУД-системы разных уровней бронхиального дерева кроликов неодинаково реагируют на воспалительные изменения в легких. Наибольшие преобразования претерпевают апудоциты и НЭТ крупных бронхов: кратковременное уменьшение их числа в первые сутки развития воспаления сменяется резкой гиперплазией апудоцитов на протяжении практически всего последующего периода течения пневмонии. Переход острого воспалительного процесса в хронический сопровождается гиперплазией клеток НЭТ, а затем апудоцитов в средних бронхах. В малых бронхах число эндокринных структур при воспалительной патологии легких не изменяется.

7. Реакция элементов АПУД-системы респираторного отдела в динамике воспалительных изменений в легких у кроликов изменяется

разнонаправлено. В ранние сроки, а также при выраженных гнойно-некротических изменениях и ателектазе легких в респираторном отделе уменьшается число апудоцитов и НЭТ. Во время нарастания гемодинамических нарушений и после склерозирования межальвеолярных перегородок, напротив, число апудоцитов и ли НЭТ превышает норму.

8. Изменение содержания моноаминов эндокринного аппарат АПУД-системы находится в тесной зависимости от фазы воспаления легких. В альтеративно-экссудативной фазе в эндокринных элементах развиваются напряженные метаболические процессы, приводящие к значительному накоплению моноаминов, причем в большей степени серотонина, чем катехоламинов. Проллиферативные процессы в легких происходят на фоне более высокого содержания катехоламинов в эндокринных структурах.

9. При острых заболеваниях легких у новорожденных и детей раннего возраста имеется высокое содержание апудоцитов и НЭТ. Это характерно и для взрослых людей с хроническими неспецифическими воспалительными заболеваниями органов дыхания. Однако, общее содержание эндокринных клеток в эпителии бронхов в них значительно меньше, чем в бронхах у детей.

10. У больных раком легкого в перифокальной ткани в 30% случаев происходит гиперплазия апудоцитов и НЭТ в бронхах, которая находится в прямой зависимости от размеров опухоли и наличия метастазов.

### **Литература**

1. Блинова С.А. Морфофункциональная характеристика нейроэпителиальных телец в органах дыхания // Архив АГЭ.-1988.- Т.04,№6.-С.85-89.
2. Филиппова Л.В., Ноздрачев А.Д. Бронхолегочный нервнорецепторный аппарат // Вестник Санкт-Петербургского университета.- 2010.-Сер. 3. Вып. 3.- С.54-77.

3. Филиппова Л.В., Ноздрачев А.Д. Сенсорные структуры легких и воздухоносных путей // Бюллетень сибирской медицины. - 2011.-№ 3.- С.100-105.
4. Adriaensen D, Brouns I, Van Genechten J, Timmermans JP. Functional morphology of pulmonary neuroepithelial bodies: extremely complex airway receptors//Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol. 2003 Jan;270(1):25-40.
5. Aven L. and Ai X. Mechanisms of respiratory innervation during embryonic development//Organogenesis. 2013 Jul 1; 9(3): 194–198
6. Branchfield K., Nantie L., Verheyden J.M., Sui P., Wienhold M.D., Sun X. Pulmonary neuroendocrine cells function as airway sensors to control lung immune response//Science.- 2016.-351(6274):707-10.
7. Brouns I, De Proost I, Pintelon I, Timmermans JP, Adriaensen D. Sensory receptors in the airways: neurochemical coding of smooth muscle-associated airway receptors and pulmonary neuroepithelial body innervations// Auton Neurosci. 2006 Jun 30;126-127:307-19.
8. Brouns I, Oztay F, Pintelon I, De Proost I, Lembrechts R, Timmermans JP, Adriaensen D. Neurochemical pattern of the complex innervation of neuroepithelial bodies in mouse lungs//Histochem Cell Biol. 2009 Jan;131(1):55-74. doi: 10.1007/s00418-008-0495-7.
9. Brouns I, Pintelon I, De Proost I, Alewaters R, Timmermans JP, Adriaensen D. Neurochemical characterisation of sensory receptors in airway smooth muscle: comparison with pulmonary neuroepithelial bodies//Histochem Cell Biol. 2006 Apr;125(4):351-67.
10. Cutz E, Pan J, Yeager H, Domnik NJ, Fisher JT. Recent advances and controversies on the role of pulmonary neuroepithelial bodies as airway sensors// Semin Cell Dev Biol. 2013 Jan;24(1):40-50. doi: 10.1016/j.semcdb.2012.09.003.
11. Cutz E, Perrin DG, Pan J, Haas EA, Krous HF. Pulmonary neuroendocrine cells and neuroepithelial bodies in sudden infant death syndrome: potential markers of airway chemoreceptor dysfunction// Pediatr Dev Pathol. 2007 Mar-Apr;10(2):106-16.

12. Cutz E, Yeger H, Pan J. Pulmonary neuroendocrine cell system in pediatric lung disease-recent advances//*Pediatr Dev Pathol*. 2007 Nov-Dec;10(6):419-35.
13. Domnik NJ, Cutz E. Pulmonary neuroepithelial bodies as airway sensors: putative role in the generation of dyspnea. *Curr Opin Pharmacol*. 2011 Jun;11(3):211-7.
14. Domnik NJ, Vincent SG, Fisher JT. Mechanosensitivity of Murine Lung Slowly Adapting Receptors: Minimal Impact of Chemosensory, Serotonergic, and Purinergic Signaling. *Front Physiol*. 2022 Feb 16;13:833665.
15. Kim SH, Patil MJ, Hadley SH, Bahia PK, Butler SG, Madaram M, Pan J, Bishop T, Ratcliffe PJ, Yeger H, Cutz E. Hyperplasia and hypertrophy of pulmonary neuroepithelial bodies, presumed airway hypoxia sensors, in hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase-deficient mice //*Hypoxia (Auckl)*. 2016 Apr 12;4:69-80. eCollection 2016.
16. Pan J, Park TJ, Cutz E, Yeger H. Immunohistochemical characterization of the chemosensory pulmonary neuroepithelial bodies in the naked mole-rat reveals a unique adaptive phenotype//*PLoS One*. 2014 Nov 19;9(11):e112623. doi: 10.1371/journal.pone.0112623. eCollection 2014.
17. Pan J., Yeger H. Chapter 21: Hyperplasia of Pulmonary Neuroepithelial Bodies (NEB) in Lungs of Prolyl Hydroxylase –1(PHD-1) Deficient Mice //*Adv Exp Med Biol*. 2012; 758: 149–155. doi: 10.1007/978-94-007-4584-1\_21
18. Reynolds SD, Giangreco A, Power JH, Stripp BR. Neuroepithelial bodies of pulmonary airways serve as a reservoir of progenitor cells capable of epithelial regeneration. *Am J Pathol*. 2000 Jan;156(1):269-78.
19. Schappe MS, Brinn PA, Joshi NR, Greenberg RS, Min S, Alabi AA, Zhang C, Liberles SD. A vagal reflex evoked by airway closure. *Nature*. 2024 Mar;627(8005):830-838.
20. Sorokin SP, Hoyt RF Jr, Shaffer MJ. Ontogeny of neuroepithelial bodies: correlations with mitogenesis and innervations//*Microsc Res Tech*. 1997 Apr 1;37(1):43-61.

21. Sorokin SP, Hoyt RF Jr, Shaffer MJ. Ontogeny of neuroepithelial bodies: correlations with mitogenesis and innervation. *Microsc Res Tech.* 1997 Apr 1;37(1):43-61.
22. Taylor-Clark TE. Mapping of the Sensory Innervation of the Mouse Lung by Specific Vagal and Dorsal Root Ganglion Neuronal Subsets. *eNeuro.* 2022.-9(2):ENEURO.0026-22.2022.
23. van Lommel A, Lauweryns JM. Neuroepithelial bodies in the Fawn Hooded rat lung: morphological and neuroanatomical evidence for a sensory innervation. *J Anat.* 1993 Dec;183 ( Pt 3):553-66.
24. Verckist L, Lembrechts R, Thys S, Pintelon I, Timmermans JP, Brouns I, Adriaensen D. Selective gene expression analysis of the neuroepithelial body microenvironment in postnatal lungs with special interest for potential stem cell characteristics. *Respir Res.* 2017 May 8;18(1):87. doi: 10.1186/s12931-017-0571-4.
25. Verckist L, Pintelon I, Timmermans JP, Brouns I, Adriaensen D. Selective activation and proliferation of a quiescent stem cell population in the neuroepithelial body microenvironment. *Respir Res.* 2018 Oct 26;19(1):207. doi: 10.1186/s12931-018-0915-8.