

# ОГЛЯДИ

УДК 611.311+611.33]-018.72+612.325

О.С.Заячківська, М.Р. Гжегоцький, В.І. Ковалишин

## Дифузна нейроендокринна система ротової порожнини та шлунка: дискусійні питання структури і функцій

*Обзор литературы представляет прошлые и настоящие успехи в исследованиях физиологических механизмов пищеварения и недавно признанные несколько групп гормонов и трансммиттеров, которые синтезируются клетками диффузной нейроэндокринной системы (ДНЭС) пищеварения. Существуют двусторонние связи между головным мозгом и системой пищеварения. Они состоят из афферентных волокон, сигнализирующих о сенсорной информации от органов пищеварения к головному мозгу, и эфферентных волокон, передающих сигналы в противоположном направлении. Короткие интрамуральные и длинные экстрамуральные рефлексы запускаются также различными гормонами во время приема пищи с целью „кооперации” с мозгово-энтерической осью для изменений экзокринной и эндокринной секреции, моторики, кровоснабжения пищеварительных органов и поведения во время пищеварительной деятельности. Описана ультраструктура эндокриноцитов слизистой оболочки десен при помощи метода электронной микроскопии. Их морфологические особенности свидетельствуют о нейроэндокринном способе деятельности. Это позволяет предположить, что оральные эндокриноциты, как компоненты ДНЭС, играют важную роль в разнообразии физиологических функций, процессах восстановления и реорганизации, а также поддержания гомеостаза в ротовой полости. Дальнейшие исследования ДНЭС ротовой полости помогут разработать новые терапевтические подходы в лечении различных заболеваний, связанных с повреждением слизистой оболочки пищеварительного тракта.*

Серед головних історичних досліджень, які допомагають зрозуміти нинішні досягнення фізіології травної системи, вагомий внесок зробила львівська фізіологічна школа, яка святкує цього року 110-ту річницю від дня заснування. Започаткована в кінці XIX ст. після всесвітньо відомих експериментів „уявного голодування” І.П. Павлова, концепція нервізму чи повного нервового контролю над діяльністю травної системи набула міжнародного визнання, а її автор був нагороджений Нобелівською премією (1905) [3]. Однак Bayliss і Starling (1902) відкрили інший тип міжклітинної комунікації:

введення екстракту слизової оболонки (СО) кишки в кровноносне русло собаки спричиняло панкреатичну секрецію [24]. Таким чином, уперше знайдений гормон (секретин) був гастроінтестинальним пептидом. Наступне відкриття в 1906 р. Eddins гормону гастрину [11] і, майже через 50 років виділення та синтез його Gregory та Трасу [16] сприяло появі „гормональної” концепції для механізмів функціонування травної системи, а опис у 1967 р. Solcia G-клітин підтвердив єдність функції та структури, встановивши існування дифузної ендокринної системи в травному каналі.

© О.С.Заячківська, М.Р. Гжегоцький, В.І. Ковалишин

У 20-х роках минулого століття львівський учений Леон Поп'єльські, палкий прихильник концепції *нервізму* Павлова, першим відкрив, що гістамін (біогенний амін), утворений ентерохромафіноподібними (ECL) клітинами шлункових залоз, є потужним стимулювальним засобом для шлункової секреції [29]. Ці дослідження спричинили новий важливий напрям у фізіології травної системи, що позбавило всебічного схвалення *нервізму*, та сприяли появі гуморальної концепції. Як констатовано Бабкіним, це є історичний парадокс, що секретогенна дія гістаміну відкрита особою, яка проводила дослідження під сильним впливом концепції *нервізму* Павлова [1]. Серед плеяди вчених, які були піонерами у дослідженнях ендокринного впливу на виділення секретів травної системи, постає незаслужено забуте ім'я Ернеста Мейделла, випускника (1902) і професора (1907) Київського університету, який завідував кафедрою фізіології краківського Ягеллонського університету з 1920 по 1930 рр. Найбільш відомою є його праця: „Питання про шлунковий секретин”. У ній Мейделл довів, що екстракт тканини, виготовлений з пілоричної частини шлунка, містить гастрин, навіть при підшкірному введенні стимулює шлункову секрецію, проте не знижує при цьому тиск крові. Ця праця спростувала думку, що стимулювальним чинником у такому разі є так званий „вазодилатин”.

Наступні дослідження, виконані Нобелівським лауреатом (1988) Black у 1972 р. базувалися на гістаміновій концепції. Всупереч постулату Johnson, що у регулюванні шлункової секреції „немає місця для гістаміну” [20], через його наявність у різних органах організму, Black у цьому самому році модифікував структуру гістаміну й успішно синтезував високоспецифічні гістамінові H<sub>2</sub>-рецепторні антагоністи, що виявляли виражений гальмівний вплив на шлункову секрецію без побічної дії.

Водночас нові препарати гальмували не лише індуковану гістаміном шлункову секрецію, але й постпрандіальну чи ваготонічну секрецію [6]. Такі результати спочатку пояснювали гіпотезою рецепторної взаємодії на мембрані парієтальної клітини, частково підтвердженою пізніше (1994) проведеними *in vitro* [24]. Дослідження H<sub>2</sub>-рецепторів та їхніх специфічних H<sub>2</sub>-гістамінових антагоністів підтвердили визначальну роль гістаміну в регуляції шлункової секреції як „фінального спільного хімічного подразника” для парієтальних клітин. Сучасні досягнення у фармакологічних дослідженнях призвели до відкриття Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-АТФази у тубуловезикулах парієтальних клітин [34]. Згодом інгібітори цієї помпи, названі інгібіторами протонної помпи (ІПП) стали широко використовуватись у клінічній практиці для контролю за шлунковою секрецією через значно більший, ніж у H<sub>2</sub>-блокаторів, гальмівний вплив і значно довший біологічний період півжиття [37].

Доведено, що регулювання діяльності травлення координується нейрогуморальними, автономним і субстратним механізмами, які остаточно не вивчені. Особливе місце займають двобічні комунікаційні шляхи між головним мозком і травною системою, кожний з яких складається з аферентних волокон, що передають сигнали сенсорної інформації від травної системи до головного мозку, та еферентних волокон, що функціонують *vice versa* [10]. Короткі інтрамуральні та довгі екстрамуральні рефлексні запускання так само різноманітними гормонами і трансмітерами травного каналу (таблиця), що вивільняються

### **Гормони за трансмітери травної системи**

*Пептиди, що функціонують як гормони*

Гастрин

Глюкагон і ген-споріднені продукти (GLP-1, GLP-2, гліцентин, оксинтомодулін)

Глюкозозалежний інсулінотропний пептид (GIP)

Інсулін

Мотилін	Холецистокінін
Панкреатичний полі пептид (PP)	Непептидні трансмітери
Пептид тирозин тирозин (РУУ)	Ацетилхолін
Секретин	Аденозинтрифосфат (АТФ)
<i>Пептиди, які можуть функціонувати як гормони, нейропептиди чи паракринні чинники</i>	Гістамін
Ендотелін	Дофамін
Кортикотропін-релізинг фактор (CRF)	Норадреналін
Нейротензин	Оксид азоту
Соматостатин	Простагландини та інші ейкозаноїди
Холецистокінін	5-гідрокситриптамін (5-НТ, серотонін)
<i>Пептиди, що діють як нейропептиди</i>	γ-аміномасляна кислота (GABA)
Вазоактивний інтестинальний пептид (VIP)	<i>Нововідкриті гормони чи нейропептиди</i>
Галанін	Анілін
Гастрин-релізинг пептид (GRP)	Грелін
Гіпофізарний аденілатциклоазакти- вуючий пептид (PACAP)	Гуанілін і урогуанілін
Динорфін	Лептин
Енкефалін	
Кальцитонін ген-споріднений пептид (CGRP)	
Нейромедин U	
Нейропептид Y	
Пептид гістидин ізолейцин (PHI) чи пептид гістидин метіонін (PHM)	
Речовина P та інші тахікініни (нейрокінін А, нейрокінін В)	
Тиротропін-релізинг гормон (TRH)	
<i>Пептиди, що діють як фактори росту</i>	
Епідермальний фактор росту	
Інсуліноподібні фактори	
Судинний ендотеліальний фактор росту	
Трансформуючий фактор росту-β	
Тромбоцитарний фактор росту	
Фактор росту нервів	
Фібробластний фактор росту	
<i>Пептиди, що діють як медіатори запалення</i>	
Інтерлейкіни	
Інтерферони	
Лімфокіни	
Монокіни	
Фактор некрозу пухлин-β	
<i>Пептиди, що впливають на нейрони</i>	
Гастрин	
Мотилін	

під час їжі та функціонують в організмі як передавачі інформації. Такі природні біорегулятори „кооперуються” з „мозково-ентеричною віссю” (прийнятий у англійській літературі термін „brain-gut system”) для зміни екзокринної та ендокринної секреції [33, 36], моторики [17], кровопостачання [2], регенераторної активності та синтезу цитопротекторних речовин [8, 22, 38] компонентів локальної стреслімітуючої системи гастродуоденохоледохопанкреатичного комплексу [12, 31]. Проведено вивчення дифузної нейроендокринної системи в органах травлення на різних об’єктах [26, 43], причому головні морфологічні критерії є однакові. Враховуючи фізіологічну значущість дифузної нейроендокринної системи все більш поширеним у клінічній практиці стає застосування синтетичних аналогів природних біорегуляторів як фармакологічних засобів.

Дискусійним залишається питання наявності у ротовій порожнині елементів мозково-ентеричної осі. Ґрунтуючись на постулаті єдиної спільної структурно-функціональної організації всіх відділів травного каналу та аналізуючи дані з загальнобіологічних позицій про відносний гомеостаз тканин і залежність функціо-

нальної активності тканин ротової порожнини від багатьох чинників: віку, статі, часу доби, тривалості стимулювання, гормональних впливів (вагітність, клімактеричний період тощо), логічним є припущення про існування в ротовій порожнині дифузних ендокриноцитів і „нейрокринних” контактів.

Відомо, що механізм стимуляції постпрандіальної секреторної діяльності травних залоз однаковий у всіх фазах, проте вплив нервового (вагусного) та гормонального компонентів є різними і залежить від типу подразника і фази секреції.

Перевіряючи оригінальну павловську концепцію *нервізму*, дослідники використовували його найбільш фізіологічну модель збудження секреції, як для нервового стимулювання під час уявного годування у собак з фістулою стравоходу і „модифіковане уявне годування” у людей перед та після ваготомії і/або антральної мукозектомії, усуваючи респективно вагусний компонент і головне джерело гастрину. Результати засвідчили, що у обох випадках (людина та собаки) уявне годування спричинює потужне стимулювання секреції шлункової кислоти, сягаючи близько 50–60 % від пенгастринового максимуму. Встановлено, що нерве стимулювання шлункової секреції супроводжувалось, особливо у собак, значним збільшенням вмісту відповідальних за шлункову кислотну секрецію гормонів у плазмі, включаючи гастрин, грелін, холецистокінін (ССК), а також незначне збільшення гастрин-релізінг-пептиду (GRP), з одночасним підвищенням у плазмі вмісту таких гормонів інгібіторів шлункової секреції, як панкреатичний поліпептид, пептид YY, лептин і секретин. Під час уявного годування у разі видалення антральної СО у собак гастринова відповідь була відсутньою і значно зменшувалася кислотна відповідь. Одночасно застосування антихолінергічного інгібітора атропіну сприяло збільшенню утворення гастрину у відповідь на уявне годування на фоні

мало не повного пригнічення кислотоутворення [36]. Інші недавні дослідження зі стимулюванням блукаючого нерва у собак у різних експериментальних моделях, включно з гіпоглікемією, індукованою інсуліном, чи 2-дезоксид-глюкозною цитоглікемією, підтвердили, що найбільша відповідь на екзогенний подразник для стимулювання цього нерва не сягає 50 % від тієї, що отримується на гістамін чи гастрин, введених у дозах, які викликають максимальну секреторну шлункову кислотну відповідь. Одержана шлункова секреція супроводжувалася збільшенням вмісту гастрину в плазмі, що трактувалось як відповідь на подразнення, оскільки у разі блокади гастринових рецепторів (ССК<sub>2</sub>-рецепторів) простежувалось значне зменшення секреторної відповіді шлункової кислоти на уявне годування [35]. Роль ССК не встановлена, оскільки блокада рецепторів для ССК (ССК<sub>1</sub>-рецепторів) була неможливою.

Відомо, що вагусно-холінергічне стимулювання парієтальних клітин ніколи не сягає максимуму, який можна отримати на такі потужні екзогенні подразники, як гастрин чи гістамін у людей і тварин. Таке обмеження секреторної відповіді на вагусно-холінергічне подразнення частково спричинене локальною паракринною дією на парієтальні клітини соматостатину, що вивільнюється D-клітинами СО внаслідок впливу люменального Н<sup>+</sup> [10]. Вивільнення соматостатину D-клітинами СО антрального відділу шлунка відбувається під час інгібування холінергічних нервів, проте стимулюються нейрональним вазоактивним інтестинальним пептидом (VIP), гістаміном з ентерохромафінних клітин (ЕС) і антральним натрійуретичним пептидом (ANP) [15, 36]. Цікаво, що уявне годування спричинює мале, проте важливе збільшення вмісту греліну в плазмі, яке розпочинається якраз перед уявним годуванням і швидко зменшуються. Це дає підставу припускати,

що цей пептид відповідає за поведінкові реакції, що супроводжують уявне годування голодних тварин, і відіграє певну роль у першій фазі шлункової секреції [22].

Такі дані підтверджують точку зору, що механізм цефалічної фази секреції травних залоз є результатом комплексної дії багатьох чинників. Нещодавні дослідження показали, що якщо центрально вводити тиреотропний рилізінг-гормон (TRH) чи у разі його ендogenous вивільнення (під час холоду) з нейронів каудального ядра шва довгастого мозку до дорсального вагусного комплексу, то змінюється секреція та кровопостачання у шлунку. Це підтверджується факторами, що внутрішньоцистерне введення TRH спричинює збільшення секреції кислоти та появу гострих уражень у шлунку. Крім того, внутрішньоцистерне введення протилежно направлено олігонуклеотиду до рецепторів TRH-1 може скасовувати шлункову секрецію у щурів, індуковану уявним годуванням. Такий подразник для блукаючого нерва та шлункової секреції може виникати у головному мозку безпосередньо і, можливо, відповідає за індуковане ним нервом стимулювання шлункової секреції під час уявного годування [23].

Після хімічної ідентифікації гастрину настала черга „реанімування” „гіпотези Edkins” стосовно гастрину. В серіях експериментів на собаках з уявним годуванням і малим шлунком за Павловим було продемонстровано, що вивільнення гастрину залишається під контролем блукаючих нервів, оскільки ефективно стимулюється шлункова секреція лише у собак зі збереженою та іннервованою антральною частиною шлунку. У разі резекції цього відділу шлунка фонові хвилини дози гастрину (для імітування вмісту гормону, вивільненого фізіологічно) відновлюється повністю внаслідок індукованої уявним годуванням шлункової секреції, вказуючи на потенційний взаємовплив гастрину, гіста-

міну та блукаючих нервів у стимулюванні шлункової кислотної секреції. Тим часом Code зібрав численні доведення, що гістамін, імовірно, ніж гастрин, є „фінальним спільним хімічним подразником” для парієтальних клітин, зважаючи на те, що гістамін, як показав Поп’ельсі, діє безпосередньо на парієтальні клітини для стимулювання  $H^+$ -секреції [8].

Нині встановлено, що гастрин і ацетилхолін діють на ECL-клітини антрального відділу СО для вивільнення гістаміну, що, у свою чергу, стимулюються через  $H_2$ -рецептори парієтальних клітин. Ідентифіковані три інші види рецепторів ( $H_1$ ,  $H_3$  і нещодавно  $H_4$ ). Відомо, що гастрин стимулює утворення, зберігання та вивільнення гістаміну з ECL-клітин і допомагає їх проліферації. Такі речовини, як цитокіни (наприклад інтерлейкін-1), аспірин, індометацин, дексаметазон, ліпосахариди також стимулюють активність і вивільнення гістаміну [5]. Гіпергастринемія, наприклад у пацієнтів з гастриномою чи унаслідок довготривалого лікування такими сильнодіючими антисекреторними ліками, як антагоністи  $H_2$ -рецепторів чи ІПП, сприятиме розвитку гіперплазії ECL-клітин і карциноідним пухлинам з надлишковою продукцією та вивільненням гістаміну [28].

Існує два типи гастрин- і ССК-рецепторів, що включають ССК<sub>1</sub>-рецептори, специфічні для ССК і ССК<sub>2</sub>-рецептори, котрі розпізнають як гастрин, так і ССК [25]. Специфічні антагоністи ССК<sub>2</sub>-рецепторів є ефективними інгібіторами шлункової кислотної секреції і використовуються в експериментах на тваринах [35], проте не відомі дослідження щодо їхнього застосування у людей. Сучасні трансгенні технології, які дозволяють експресувати (посилювати активність) чи виключати (knock-out) окремі гени, моделюючи гіперфункцію чи її відсутність, дають результати, які повністю не розкриті. Досліди на мишах з дефіцитом гастрину і порушеною базаль-

ною та гастринстимульованою  $H^+$ -секрецією внаслідок нестачі гастрину, показали, що їхні парієтальні клітини *in vitro* нормально реагували на головні стимулятори секреції (гастрин, гістамін чи ацетилхолін) і мали інтактні внутрішньоклітинні месенджери ( $Ca^{2+}$  і система аденілатциклаза – циклічний АМФ), спричинюючи кислотоутворення. Це дало підставу вважати, що внутрішньоклітинний  $Ca^{2+}$ -споріднений сигнальний шлях реалізується через  $SSK_2$ -урегулювання для компенсації втраченої дії гастрину [7]. Більше того, відомо що гастрин посилює утворення гістаміну в ECL-клітинах, а у таких тварин його дефіцит призводить до збільшення кількості парієтальних клітин зміненої морфології [19].

Слід зазначити, що гастринові та  $SSK_2$ -рецептори надмірно експресовані у випадках раку шлунка та колоректального раку, оскільки гастрин досить потужний фактор росту клітин CO, може діяти місцево, посилюючи проліферацію та ріст клітин пухлини [17, 39]. З цього погляду можна думати, що  $SSK_2$ -рецептори, локалізовані у ділянці стовбурових клітин шлункових залоз, беруть участь у стимулюванні росту та диференціюванні (разом з TGF $\beta$ ) шлункових чи кишкових слизових клітин у різноманітні типи клітин цих залоз. Використання гастриноподібних агоністів і специфічних  $SSK_2$ -антагоністів може мати потенційну користь у регулюванні росту та диференціації клітин CO, наприклад при атрофічних гастритах, у контролі за ростом гастроінтестинальних пухлин, що експресують  $SSK_2$ -рецептори. Це збігається з думкою, що у мишей з нокаутом  $SSK_2$ -рецепторів ріст і диференціація ECL-клітин, а також їхні функції є ураженими, що призводить до атрофії CO і зменшення кількості парієтальних клітин [7]. Гістамін, що вивільнюється з ECL-клітин, які нормально функціонують, діє щонайменше на два типи гістамінових рецепторів.  $H_2$ -рецептори парієтальних клітин для стимулювання  $H^+$ -

секреції та  $H_3$ -рецептори, які як відомо стимулюють секрецію  $H^+$  *in vitro*, проте гальмують *in vivo*. Описані ефекти можливо є результатом гальмівної дії соматостатину, хоча можливий вплив через  $H_3$ -рецептори головного мозку, оскільки виявлено, що локальні аплікації гістаміну здійснюють інгібіторний вплив на секрецію  $H^+$  у шлунку.

Відомо, що гіпергастринемія супроводжує більшість захворювань на рак шлунка в осіб, інфікованих *H.pylori* (*Hp*) і, можливо, сприяє прискореному росту ракових клітин [9]. Тому ерадикація *Hp* у пацієнтів з потенційним ризиком канцерогенезу (під час атрофічного гастриту в ділянці парієтальних залоз) повинна виконуватись як превентивний захід [41].

Нині відомо, що ендокриноцити CO шлунка та дванадцятипалої кишки продукують і вивільняють також численні інгібітори шлункової кислотної секреції, включаючи соматостатин, CCK, кальцитонін-генспоріднений пептид (CGRP) [21], адреномодулін, амелін, гіпофізарний аденілатциклазоактивуючий пептид (PACAP), антральний натрійуретичний пептид (ANP), панкреатичний поліпептид та простагландини [13, 30].

Найбільш потужним фізіологічним інгібітором парієтальних і G-клітин є 14- чи 28-амінокислотний соматостатин, який вивільнюється паракринно D-клітинами, що розташовані поруч з G-клітинами антрального відділу та парієтальними клітинами дна шлунка. Вивільнення соматостатину відбувається після дії  $H^+$  на рецептори D-клітин, і його головний ефект полягає у гальмуванні вивільнення гастрину та кислотоутворення шлунком, практично забезпечуючи зворотний зв'язок у шлунковій секреції. Такий інгібіторний ефект також зумовлений гальмуванням вивільненням гістаміну з ECL-клітин через активування їхніх SSTR2-рецепторів і парієтальних клітин, зменшуючи секрецію  $H^+$  шлунком [37].

Пептид CGRP належить до родини нейро-

пептидів, що включає адреномодулін, амілін і кальцитонін [30]. У шлунку він знаходиться головним чином у всіх термінальних закінченнях сенсорних нервів у ділянці парієтальних та антральних залоз [21]. Цей пептид відіграє важливу роль у гальмуванні аксональних рефлексів шлункової кислотної секреції, цитопротекції та вазодилатації [2].

Адреномодулін є у ECL-клітинах і має велике значення у репаративних і захисних процесах СО. Він впливає через нейрони ентеричної нервової системи та стимулює вивільнення соматостатину, таким чином гальмуючи вивільнення гістаміну та кислотоутворення [30].

Амілін разом з соматостатином наявний у D-клітинах і через аутокринний вплив посилює його вивільнення, внаслідок чого гальмується вивільнення гістаміну та кислотоутворення, можливий вплив на ацетат. Його вивільнення стимулюється ССК, адреналіном і глюкагоноподібним пептидом, що діють на D-клітини, зв'язуючись з відповідними рецепторами, активуючи  $Ca^{2+}$ -протеїназний і аденілатциклазний шляхи.

До пептидів родини секретинів разом з глюкагоном та VIP належить PACAP. Він наявний у ентеричній частині нервової системи та гальмує вивільнення гістаміну з ECL-клітин і соматостатину з D-клітин, призводячи до гальмування шлункової кислотної секреції [13].

Пептид ANP, спочатку виділений з антральних міозитів, виділяється з ентеро-хроматофінних клітин антрального відділу шлунка. Він діє через NPR-A-рецептори для стимулювання вивільнення соматостатину з D-клітин та згодом інгібує вивільнення гастрину та шлункову кислотну секрецію.

У світлі викладеного вище та враховуючи гістофункціональний зв'язок слинних залоз з залозами внутрішньої секреції і морфофункціональну подібність епітелію, сполучнотканинних компонентів, лімфоїдної тканини та гемомікроциркуляторного русла

СО ротової порожнини з СО інших відділів травної системи, виникає можливість аргументувати існування елементів дифузної нейроендокринної системи у ротовій порожнині. Слід зазначити, що частка структурних елементів нейроендокринної системи від загальної кількості клітин є надзвичайно малою, тому структурні особливості ендокриноцитів ротової порожнини не аналізували. Незважаючи на такі функції СО рота, як захисна, бар'єрна, секреторна, сенсорна тощо та полімодальні кількісні й якісні зміни властивостей ротової рідини, трофіки та обмінних процесів твердих тканин зуба, тканин пародонта [4], язика [42] та самої СО рота, дотепер залишилося не пояснене питання функціонального зв'язку ендокриноцитів ротової порожнини з мозково-ентеричною віссю.

З метою вивчення особливостей ультраструктури ендокриноцитів СО ясен і структурно-функціональних контактів між ендокриноцитами та автономною нервовою системою проведено електронно-мікроскопічне дослідження на матеріалах біоптатів, отриманих від безпородних білих щурів з додержанням вимог Європейської конвенції про захист хребетних тварин (Страсбург, 1985). Фіксацію матеріалу здійснювали в 2%-му розчині  $OsO_4$  на 0,1 моль/л фосфатному буфері. Подальшу обробку матеріалу здійснювали за загальноприйнятими методиками [14, 32, 40]. Ультратонкі зрізи виготовляли на ультратомах УМТП-3М, вивчали і фотографували за допомогою електронного мікроскопа УЕМВ-100К (Україна).

При електронно-мікроскопічному аналізі взаємовідношення епітелію СО та сполучної тканини ясен білих щурів було виявлено клітини, які за морфологічними ознаками описуються як ендокриноцити епітеліального шару. Характерними ознаками для них є невелика кількість, розташування в базальному шарі епітелію та оточення епітеліоцитами й існування з боку базальної мембрани контактів з термінальними

закінченнями безмілінових нервових волокон. Як правило, такі волокна належать до АНС, що іннервує ротову порожнину. У ділянці контакту плазматичної мембрани ендокриноцита з термінальним закінченням безмілінових нервових волокон не завжди зберігається чіткість їхнього розмежування, що дає підставу стверджувати про взаємопроникнення (рис. 1). За формою такі ендокриноцити довгасті з частково видовженою базально-апикальною орієнтацією. Для них характерне збільшене ядерно-плазматичне співвідношення. Ядро наповнено еухроматином та оточено оптимально розвинутою каріотекою, в цитоплазмі значна кількість дрібних електронно-щільних гранул, поєднаних із системою каналів ендоплазматичного ретикулума (див. рис. 1). Описані ультраструктурні особливості дають підстави ідентифікувати такі клітини ротової порожнини, як ендокриноцити дифузної нейроендокринної системи травного каналу типу D<sub>1</sub>-клітин, для яких характерні численні дрібні гранули. Слід

відзначити, що в цитоплазмі серед скупчень електронно-щільних гранул знаходяться оптимально розвинуті мітохондрії, які порівняно з цитоплазмою мають більш щільний матрикс і добре організовані кристи. Від каріотеки відходять канали гранулярного ендоплазматичного ретикулума, що огортають мітохондрії і на периферичних ділянках цитоплазми набирають ознаки агранулярності. В латерально-апикальній частині ендокриноцитів виявлені цистерни комплексу Гольджі. Нами також відмічено, що в прилеглий до комплексу Гольджі ділянці цитоплазми знаходяться витягнутої форми мітохондрії та скупчення рибосом і полісом. Плазматична мембрана, що контактує з таким кортикальним шаром цитоплазми розпушена, перебуває в прямому контакті з сусідніми клітинами та інтерстицієм. Описані морфологічні ознаки свідчать про варіанти вивільнення та проникнення вмісту пептидних гранул в епітелій. Такий структурний контакт, на нашу думку, може відповідати ендокриноциту, наповненому нейропептидом (рис.2).

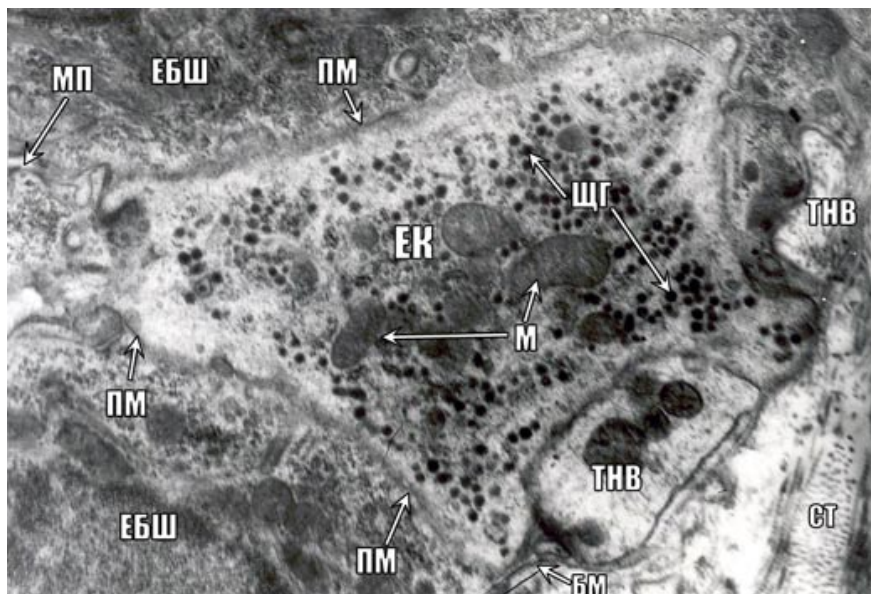


Рис. 1. Ультраструктура ендокриноцита епітелію слизової оболонки ясен, що перебуває в контакті з термінальним закінченням нервового волокна. ЕК – ендокриноцит, ЕБШ – епітеліоцит базального шару, БМ – базальна мембрана, ТНВ – термінальне закінчення безмілінового нервового волокна, Я – ядро, ЩГ – електронно-щільні гранули, СТ – сполучна тканина, ВК – внутрішньоклітинний каналець (36. x 17000)



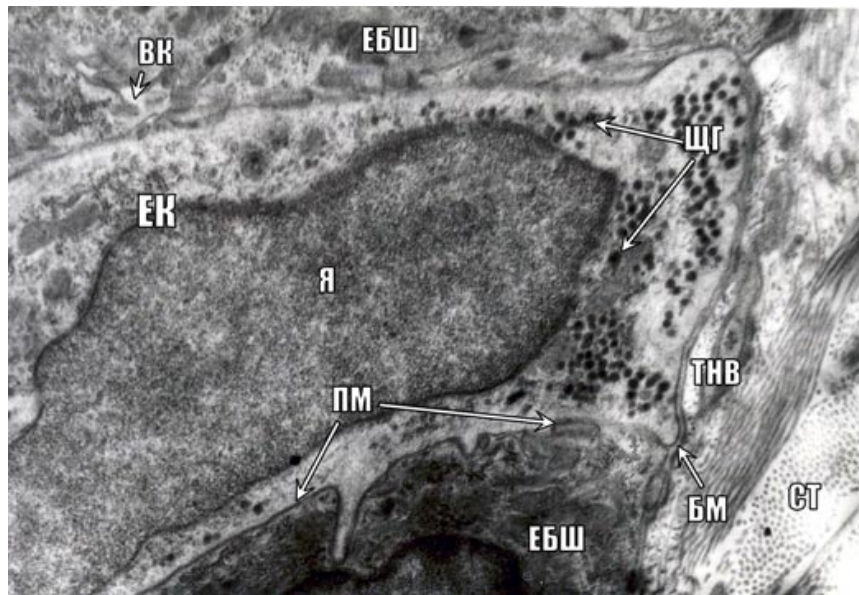


Рис. 2. Ділянка контакту ендокриноцита слизової оболонки ясен з термінальним закінченням безмієлінового нервового волокна. ЕК – ендокриноцит, ТНВ – термінальне закінчення безмієлінового нервового волокна, Я – ядро, ЕБШ – епітеліоцит базального шару, ПМ – плазматична мембрана, БМ – базальна мембрана, ЩГ – електроннощільні гранули, М – мітохондрія, СТ – сполучна тканина, МП – міжклітинний простір (Зб. х 35000)

Аналізуючи електроннограми ми виявили, що кортикальний шар цитоплазми ендокриноцитів збіднений на такі гранули, а якщо вони виявляються, то у формі поодиноких, дуже малих розмірів різної електронної щільності мас „розмітої” неправильної конфігурації (див. рис.1, 2). Можна припустити, що відмінність у електронній щільності гранул на периферії корелює з наявністю в клітині морфологічних ознак дегрануляції та зумовлена функціональним станом клітини. Викликає інтерес здатність пептидних гранул взаємодіяти з плазматичною мембраною. Можливо, така взаємодія може сприяти перенесенню пептидної молекули у позаклітинний простір і, таким чином, реалізовується її вивільнення.

Отже, проведені дослідження підтверджують думку про існування структурних елементів дифузної нейроендокринної системи в ротовій порожнині, а також їхню взаємодію із АНС, що пояснюється багатогранною функціональністю даного відділу

травної системи (рис. 3). Відомо, що кожна клітина *in vivo* є автономною внаслідок авторегуляції при провідній ролі центрального регулювання, в першу чергу гуморального, а також локального паракринного впливу на міжклітинні комунікації (федеративний устрій багатоклітинного організму). Функціонування дифузної нейроендокринної системи ротової порожнини та шлунка є невід’ємною складовою механізмів регулювання травлення. Можна припустити, що описані нами структурні особливості ендокриноцитів, локалізованих у тканинах ротової порожнини, та форми їхнього синаптичного контакту з АНС виконують фізіологічну роль своєрідного функціонального „містка” з іншими компонентами мозково-ентеричної осі. Отримані результати спонукають до подальших досліджень описаних ендокриноцитів з метою ідентифікації вмісту гранул, вивчення робочих функцій клітин та їхніх функцій життєзабезпечення, встановлення ролі у компенсаторно-приспосувальних реакціях, скеро-

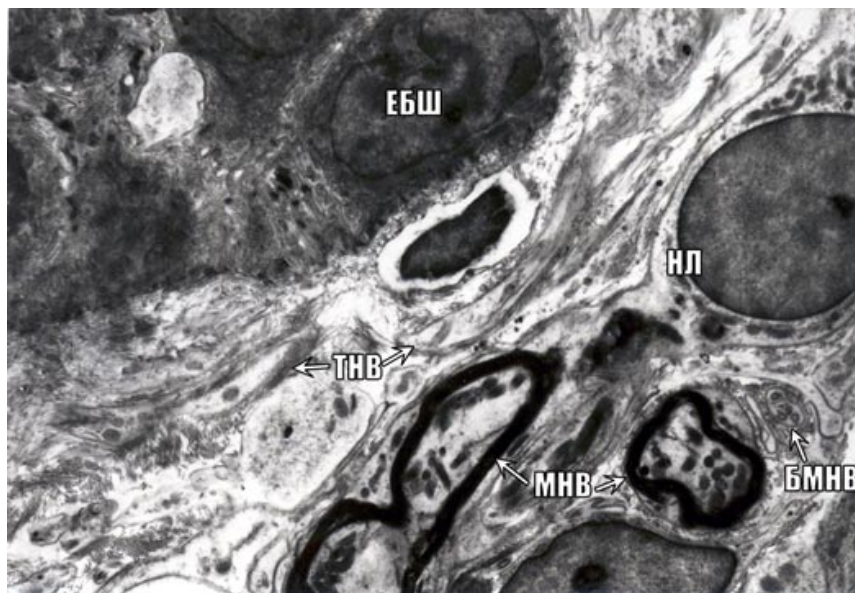


Рис.3. Взаємозв'язок безмієлінового нервового волокна автономної нервової системи ротової порожнини з клітинними і неклітинними елементами базального шару епітелію слизової оболонки ясен. ЕБШ – епітеліоцит базального шару, ТНВ – ітермінальне закінчення безмієлінового нервового волокна, НЛ – нейролемоцит, МНВ – мієлінове нервово волокно, БМНВ – безмієлінове нервово волокно (Зб.х5000)

ваних на формування функціональної системи підтримки гомеостазу у ротовій порожнині, та реалізації протекторних властивостей СО для вирішення актуальних проблем практичної медицини.

**O.S.Zayachkivska, M.R.Gzhegotsky, V.I.Kovalyshyn**

**ORAL AND GASTRIC DIFFUSE  
NEUROENDOCRINE SYSTEM: DISCUTABLE  
QUESTIONS OF STRUCTURE AND FUNCTION**

In recent years, diffuse neuroendocrine system (DNES) in the digestive tract attracted worldwide attention. Cells throughout the digestive tract receive information in many forms, including chemical messengers that emanate from other cells. At the turn of XIX century, the concept of nervism or entire neural control of digestive functions, developed by Pavlov prevailed. The prototype for chemical communication came with discovery of the first hormone, secretin and histamine, a non-nervous and non-gastrin compound by L.Popielski from Lviv university. This review presents past and present advances in physiological mechanisms underlying digestion and newly recognized several groups of hormones and transmitters, that produced by digestive diffuse neuroendocrine system cells. Two-way communication pathways operate between the brain and the gut, each comprising afferent fibers signaling sensory information from the gut to the brain and

efferent fibers transmitting signals in opposite direction. Short intramural and long extramural reflexes are triggered as well as various gut hormones are released by feeding that “cooperate” with the “brain-gut axis” in alteration of the digestive exocrine and endocrine secretion, motility and blood circulation and feeding behavior. Up till now, researches about gastric DNES in human and animal have been reported, but the research data about representation DNES in oral cavity are scarce. In the present paper, described ultrastructure of oral endocrinocytes from rat gum mucous by electron-microscopic analysis method. Their morphological feature provides evidence of neuroendocrine acting mode. This research can morphologically prove that the oral DNES cells is almost the same as of stomach and gut. It shows morphological evidence of representation brain–gut axis in oral cavity with an neuroendocrine-exocrine mode of peptide action. It suggests that the oral DNES play important role in the diversity of physiological functions, mucosal repair and reconstititional process and homeostasis in oral cavity. Future investigation of oral DNES has opened new therapeutic approaches to various mucous injury-related diseases.

*Lviv Medical University*

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Бабкин Б.П. Секреторный механизм пищеварительных желез. – Л.: Медгиз, 1960. – 777 с.
2. Гжегоцький М.Р., Заячківська О.С. Роль капсицин-чутливих сенсорних нервів та оксиду азоту в

- гастропротекції, індукованій екстрактом насіння амаранту // *Експерим. і клін. фізіологія і біохімія.* – 2004. – № 4. – С.66–72.
3. Коркушко О.В., Романенко М.С., Шатило В.Б., Писарук А.В. Колебания секреции пищеварительных желез, установленные в экспериментах И.П. Павловым // *Сучасна гастроентерологія.* – 2004. – № 5 (19). – С. 4–9.
  4. Чоп'як В.В., Гаврилюк Г.Є., Ковалишин В.І. Ультраструктурно-функціональні зміни слизової оболонки ясен хворих на швидко прогресуючий парадонтит // *Практ. медицина.* – 2003. – № 5 (9). – С. 109–117.
  5. Ayada K. et al. Elevation of histidine decarboxylase activity in the stomach of mice by ulcerogenic drugs / *Eur. J. Pharmacol.* – 2003. – **460** (1) – P. 63–69.
  6. Black J.W. et al. Definition and antagonism of histamine H<sub>2</sub>-receptors // *Nature.* – 1972. – **236.** – P.385–390.
  7. Chen D. Differentiation of gastric ECL cells is altered in CCK (2) receptor-deficient mice // *Gastroenterology.* – 2002. – **123.** – P. 577–585.
  8. Code C.F. Histamine and gastric secretion / Eds. Wolstenholme G., O'Connor C. – Little, Brown and Co, 1956. – P.189–219.
  9. Covacci A., Rappuoli R. Tyrosine-phosphorylated bacterial proteins: "Trojan horses" for the host cell // *J. Exp. Med.* – 2000. – **191.** – P. 587–592.
  10. Dockray G.J. Luminal sensing in the gut: an overview // *JPP.* – 2003 – **54** (4). – P.9–17.
  11. Edkins J.S. The chemical mechanism of gastric secretion // *J. Physiol.* – 1906. – **34.** – P.183.
  12. Flemstrom G., Garner A. Gastroduodenal HCO<sub>3</sub> transport: characteristics and proposed role in regulation and mucosal protection // *Amer. J. Physiol.* – 1982. – **242.** – P.183–193.
  13. Glad H. Effect of intestinal vasoactive peptide and pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide on pancreatic, hepatic and duodenal mucosal bicarbonate secretion in the pig // *Digestion.* – 2003. – **67.** – P. 56–66.
  14. Glauert A.M. Fixation, dehydration and embedding of biological specimens. – In: *Practical methods in electron microscopy*/Ed. by Glauert A.M. – North-Holland (American Elsevier, 1975. – 207 p.
  15. Gower W.R. Regulation of antral natriuretic peptide secretion by cholinergic and PACAP neurons of the gastric antrum // *Amer. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* – 2003. – **284.** – P.68–74.
  16. Gregory R., Tracy H. The constitution and properties of two gastrins extracted from dog antral mucosa // *Gut.* – 1964. – **5.** – P.103–105.
  17. Hansen M. B. Neurohumoral control of gastrointestinal motility // *Physiol. Res.* – 2003. – **52.** – P.1–30.
  18. Hartwich A. Helicobacter pylori infection, gastrin, cyclooxygenase-2 and apoptosis in colorectal cancer / *Int. J. Colorectal Dis.* – 2001. – **16.** – P. 202–210.
  19. Hinkle K.L., Bane G.C., Jazayeri A., Samuelson L.C. Enhanced of calcium signaling and acid secretion in parietal cells isolated from gastrin-deficient mice // *Amer. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* – 2003. – **284.** – P. 45–53.
  20. Johnson L.R. Control of gastric secretion: no room for histamine // *Gastroenterology.* – 1971. – **61.** – P. 106–118.
  21. Kawashima K. Localization of calcitonin gene-related peptide receptors in rat gastric mucosa // *Peptides.* – 2002. – **23.** – P. 955–966.
  22. Konturek P.C. Ghrelin – a new gastroprotective factor in gastric mucosa // *J. Physiol. Pharmacol.* – 2004. – **55.** – P. 325–336.
  23. Martinez V., Barrachina M.D., Ohning G., Tache Y. Cephalic phase of acid secretion involves activation of medullary TRH receptor subtype 1 in rats // *Amer. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* – 2002. – **283**(6). – P.1310–1319.
  24. Modlin I.M. A History of Gastroenterology at the Millenium // *Nexthealth.* – Milano. – 2002. – P. 1–26.
  25. Noble F., Roques B.P. Phenotypes of mice with inactivation of cholecystokinin (CCK<sub>1</sub> or CCK<sub>2</sub>) receptors // *Neuropeptides.* – 2002. – **36.** – P.157–170.
  26. Pan Q.S., Fang Z.P., Huang F.J. Identification, localization and morphology of APUD cells in gastroenteropancreatic system of stomach-containing teleosts // *World J. Gastroenterol.* – 2000. – **6**(6). – P.842–847.
  27. Pausawasdi N. Regulation and function of COX-2 gene expression in isolated gastric parietal cells // *Amer. J. Gastrointest. Liver Physiol.* – 2002. – **282**(6). – P.1069–1078.
  28. Peghini P.L. et al. Effect of chronic hypergastrinemia on human enterochromaffin-like cells: insights from patients with sporadic gastrinomas // *Gastroenterology.* – 2003. – **23.** – P. 68–85.
  29. Popielski L.  $\beta$ -imidazolylaethylamin und die Organextrakte. Einfluss der Saueuren auf die Magensaftsekretion erregende Wirkung der Organextrakte // *Pflug. Arch. Ges. Physiol.* – 1920. – **178.** – P. 237–259.
  30. Poyner D.R. The mammalian calcitonin gene-related peptides, adrenomedullin, amylin and calcitonin receptors // *Pharmacol. Rev.* – 2002. – **54.** – 233–246.
  31. Reiter R.J. Neurally-mediated and neurally-independent beneficial actions of melatonin in the gastrointestinal tract // *J. Physiol. Pharmacol.* – 2003. – **54** (4). – P.113–125.
  32. Reynolds E.S. The use of lead citrate at high pH as an electronopaque stain in electron microscopy // *J. Cell Biol.* – 1963. – № 17. – P. 208–212.
  33. Rogers R.C., McTigue D.M., Hermann G.E. Vagovagal reflex control of digestion: afferent modulation by neural and «endoneurocrine» factors// *Amer. J. Physiol.* – 1995. – **268**(1 Pt 1). – P.G1–10.
  34. Sachs G. A nonelectrogenic H<sup>+</sup> pump in plasma membranes of dog stomach // *J. Biol. Chem.* – 1976. – **251.** – P.7690–7698.
  35. Sasaki N., Matsuno K., Okabe S. Selective action of CCK-B/gastrin receptor antagonist, S-0509, on penta-

- gastrin-, peptone meal- and beer-stimulated gastric acid secretion in dogs // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2000. – **14**(4). – P. 479–488.
36. Schubert M.L. Gastric secretion // *Curr. Opin. Gastroen.* – 2003. – **19**. – P.519–525.
37. Shin J.M., Sachs G., 2002. Restoration of acid secretion following treatment with proton pump inhibitors // *Gastroenterology.* – 2002. – **123**. – P. 1588–1597.
38. Sjoblom M., Felmstrom, G., Melatonin in the duodenal lumen is a potent stimulant of mucosal bicarbonate secretion // *J. Pineal Res.* – 2003. – **34**. – P. 288–293.
39. Smith A.M., Justin T., Michaeli D., Watson S.A. Phase I/II study of G17-DT, an anti-gastrin immunogen, in advanced colorectal cancer // *Clin. Cancer Res.* – 2000. – **6**(12). – P. 4719–4724.
40. Stempac J.G., Ward R.T. An improved staining method for electron microscopy // *J. Cell Biol.* – 1964. – **22**. – P. 697–701.
41. Uemura N. The trend of the research on H. pylori eradication and gastric cancer prevention // *Nippon Rinsho.* – 2004. – **62**(3). – P.571–576.
42. Yasuo Nishikawa. Projection of lingual muscle pain to the brain // *J. Osaka Dent Univ.* – 2004. – **38**(1). – P.7–15.
43. Youson J.H., Al-Mahrouki A.A., Naumovski D., Conlon J. M The endocrine cells in the gastroenteropancreatic system of the bowfin, *Amia calva* L.: An immunohistochemical, ultrastructural, and immunocytochemical analysis // *J. Morphology.* – 2001. – **250**(3). – P.208–224.

Львів. нац. мед. ун-т

*Матеріал надійшов до редакції 25.05.2005*