ПОДЖЕЛУДОЧНАЯ ЖЕЛЕЗА

КАК ЕДИНЫЙ ФУНКЦИОНАЛЬНО ВЗАИМОСВЯЗАННЫЙ ОРГАН

Цель обзора: показать, что наряду с определенной морфологической обособленностью и функциональной самостоятельностью панкреатических островков и ацинарной ткани поджелудочной железы между ними существует тесная взаимосвязь. **Основные положения:** поджелудочная железа есть интегрированный, хорошо отлаженный орган, все компоненты которого тесно взаимосвязаны и, вероятно, взаимозаменяемы. Морфологическим субстратом этой единой эндокринно-экзокринно-дуктальной оси являются интрапанкреатическая «портальная» система капилляров, ферментно-гормональная система и ультраструктурные особенности ациноостровковых клеток, что обеспечивает максимальную эффективность данного органа. **Заключение:** знание этих взаимоотношений очень важно, поскольку может быть использовано в клинической практике. Возможно, будущее в лечении внешнесекреторной панкреатической недостаточности и сахарного диабета принадлежит не трансплантации железы или ее фрагментов, а биотехнологическим методам.

Ключевые слова: поджелудочная железа, внешнесекреторная панкреатическая недостаточность, сахарный диабет.

S.A. BARANOV, V.M. NECHAEV, PhD in medicine

Sechenov First Moscow Medical University of the Ministry of Health of Russia

PANCREAS AS A SINGLE FUNCTIONALLY INTERRELATED ORGAN

Purpose of review: to demonstrate that in addition to the certain morphologic separation and functional independence of pancreatic islets and acinar tissue of the pancreas there is a strong interrelation between them.

Major provisions: the pancreas is an integrated and robust organ, all components of which are closely interrelated and possible interchangeable. A morphologic substrate of this single endocrine-exocrine-ductal axis includes an intrapancreatic portal capillary system an enzyme and hormonal system and ultra-structural peculiarities of the acinar-islet cells, which ensures the maximum effectiveness of this organ.

Conclusion: the knowledge of these interrelations is very important as it might be used in the clinical practice. It's possible that the future in the therapy of the extra-secretory pancreatic insufficiency and diabetes mellitus belongs not to the gland or its fragments transplantation but to biotechnological methods.

Keywords: pancreas, extra-secretory pancreatic insufficiency, diabetes mellitus.

Поджелудочная железа является уникальнейшим органом человека, так как она является единственной железой в организме человека, обладающей экзокринной и эндокринной функцией.

Экзокринная часть поджелудочной железы представляет собой сложную альвеолярно-трубчатую железу, разделенную на дольки тонкими соединительнотканными перегородками. Структурно-функциональной единицей экзокринной части является ацинус. Он включает в себя секреторный отдел и вставочный проток. Секреторный отдел образован 8–12 плотно прилежащими друг к другу ацинозными клетками (экзокринными панкреатитами) конической формы, обращенными основанием (лежащим на общей базальной мембране) наружу, а вершинами к центру, и несколькими мелкими протоковыми центроацинозными эпителиоцитами. Снаружи панкреатические ацинусы окружены тонкой прослойкой рыхлой соединительной ткани, в которой расположены кровеносные капилляры, нервные волокна и небольшие скопления нейронов (ганглии).

Ацинарные клетки синтезируют и выделяют в полость ацинуса белковый секрет, 98% которого составляют ферменты. Вода и электролиты, преимущественно гидрокарбонаты, секретируются центроацинальными клетками, выстилающими междольковые и внутридольковые протоки, и центральными ациноцитами, образующими стенку вставочного отдела протока. Синтез ферментов в ациноз-

ных клетках происходит постоянно. Даже в покое (при голодании) ферменты выделяются в систему протоков поджелудочной железы.

Панкреатические ферменты подразделяются на амилитические – амилаза, липолитические – липаза, фосфолипаза А, холинэстераза, протеолитические – эндопептидазы (трипсин, химотрипсин, эластаза), экзопептидазы (карбоксипептидаза) нуклеолитические ферменты (рибонуклеаза, дезоксирибонуклеаза) и каллекриин.

Амилаза и липаза выделяются поджелудочной железой в активном виде. Липаза не вызывает лизис клеток, поскольку гидролизует триглицериды только в эмульгированном состоянии на поверхности жировых капель. Эмульгированию жиров до мелких капель способствуют желчные кислоты, но они тормозят активность липазы. Восстанавливает ее колипаза, содержащаяся в соке поджелудочной железы. Колипаза образует комплекс с панкреатической липазой. В образовании этого комплекса участвуют соли жирных кислот. Колипаза способствует абсорбции липазы на слизистой оболочке тонкой кишки, повышая ее активность в зоне щеточной каемки.

Трипсин, химотрипсин, эластаза и карбоксипептидаза вырабатываются ацинарными клетками поджелудочной железы в виде функционально неактивных предшественников. Первоначально происходит превращение трипсиногена в трипсин в тонкой кишке под действием фермента энтерокиназы, секретируемой клетками кишечного

эпителия. Показано, что энтероциты синтезируют и транслоцируют на мембрану своих микроворсинок проэнтерокиназу, превращающуюся в активную форму под действием другого кишечного фермента – дуоденазы.

Эндокринная часть железы существует в виде: 1) отдельных эндокринных клеток, 2) небольших ростков эндокринной ткани, 3) островков Лангерганса.

Панкреатические островки (островки Лангерганса) расположены среди панкреатических ацинусов и отделены от них едва различимой соединительнотканной прослойкой. Однако в ряде случаев отмечено отсутствие разделяющей базальной мембраны

Рассеянные и изолированные эндокринные клетки расположены в экзокринной части паренхимы и в эпителии протоков [1]. Подробные исследования, выполненные на поджелудочной железе взрослых крыс, показали, что все четыре главных типа панкреатических эндокринных клеток (то есть секретирующие глюкагон, инсулин, соматостатин и панкреатический полипептид) могут быть обнаружены как отдельные клетки, вкрапленные между протоковыми клетками [2]. У животных четыре типа островковых клеток распределяются по эпителию следующим образом: инсулин- и глюкагон-секретирующие клетки расположены равномерно вдоль всего протока, а количество PP- и соматостатин-секретирующих клеток постепенно увеличивается в дистальном направлении. Большинство этих эндокринных клеток относятся к «открытому типу», поскольку их апикальный полюс ориентирован в просвет протока. У человека отдельные секретирующие инсулин клетки, расположенные в протоках, составляют более 15% всех бета-клеток [3].

Ростки эндокринных клеток выявлены в поджелудочной железе взрослых крыс. Ростки состоят из небольших групп эндокринных клеток, связанных в основном со вставочными и внутريدольковыми протоками. Эти группы содержат примерно по 20–25 клеток, расположенных непрерывно по оси протока. Одним своим краем они выступают за проток, другим же краем одна или две клетки примыкают к просвету протока и соединяются со смежными эпителиальными протоковыми клетками хорошо развитыми межклеточными переходами, обеспечивая тем самым дуктальную целостность. Ростки эндокринных клеток состоят преимущественно из инсулин-секретирующих клеток. Небольшое количество глюкагон и соматостатин-секретирующих клеток содержится в периферийной части самых крупных ростков. Соответственно, клетки, обращенные в просвет протоков, всегда являются бета-клетками. Их апикальный полюс содержит тот же обширный набор гранул, что и в отдельных эндокринных клетках, свидетельствуя об активном обмене с содержимым протоков. Сходная морфологическая картина, по всей видимости, существует и у людей [2, 4].

Панкреатические островки (островки Лангерганса) расположены среди панкреатических ацинусов и отде-

ны от них едва различимой соединительнотканной прослойкой. Однако в ряде случаев отмечено отсутствие разделяющей базальной мембраны. Тогда между эндокринными и экзокринными клетками наблюдаются соединения в виде десмосом, интердигитаций, плотных и щелевидных контактов. На этом основании предполагается, что клетки связаны друг с другом структурно и функционально.

В настоящее время известно пять типов клеток, входящих в состав панкреатических островков:

- α-клетки, синтезирующие глюкагон, они составляют 15–20% общего количества клеточной массы,
- β-клетки, синтезирующие инсулин и амилин, они составляют 65–80% общего количества клеточной массы,
- Δ-клетки, синтезирующие соматостатин, они составляют 3–10% общего количества клеточной массы,
- PP-клетки, синтезирующие панкреатический полипептид, они составляют 3–5% общего количества клеточной массы,
- ε-клетки, синтезирующие грелин – «гормон голода», они составляют менее 1% общего количества клеточной массы.

Альфа- и дельта-клетки располагаются обычно по периферии островка, бета-клетки более крупные, находятся в центре островка.

В результате метаболизма арахидоновой кислоты в островках Лангерганса синтезируются простагландины и лейкотриены при участии циклооксигеназы и липооксигеназы соответственно [4].

К настоящему времени накопилось множество фактов, свидетельствующих, что, несмотря на морфологическую и функциональную самостоятельность, существует тесная взаимосвязь между островками и ацинарной тканью. Установлено, что основные островковые гормоны регулируют ацинарную секрецию паракринным способом и/или истинно эндокринным через инсулоацинарную венозную портальную систему, соединяющую островки Лангерганса с окружающей ацинарной тканью.

Капиллярная внутриостровковая сеть имеет постоянное (векторное) направление кровотока от инсулин- к глюкагон- и далее к соматостатин-секретирующим клеткам. Наличие инсулоацинарной портальной системы является одной из основ функционального взаимодействия экзокринной и эндокринной функций поджелудочной железы

Кровоток в поджелудочной железе имеет свои особенности, он направлен от островков к ацинарной ткани. Структура микроциркуляторного русла поджелудочной железы была названа J. Henderson [5] островково-экзокринной портальной системой. Прекапиллярные артериолы направляются к панкреатическим островкам, которые первыми получают артериальную кровь. Сразу же после вступления артериола распадается на капилляры, которые образуют своеобразный сосудистый клубочек. Кровь, оттекающая из островков и содержащая высокую концентра-

цию гормонов, попадает в капиллярную сеть экзокринной ткани поджелудочной железы, а не непосредственно в панкреатические вены, что обеспечивает возможность влияния этих гормонов на экзокринную паренхиму.

Капиллярная внутриостровковая сеть имеет постоянное (векторное) направление кровотока от инсулин- к глюкагон- и далее к соматостатин-секретирующим клеткам [6]. Наличие инсулоацинарной портальной системы является одной из основ функционального взаимодействия экзокринной и эндокринной функций поджелудочной железы.

Основной секреторный продукт клеток панкреатических протоков есть богатая бикарбонатами жидкость. Секреция бикарбонатов осуществляется главным образом в центроацинарных и терминальных протоковых клетках, особенно в тех участках, которые контактируют с эндокринной тканью. Показательно, что при своем взаимодействии с эндокринной тканью протоки своими мельчайшими ответвлениями достигают центра островка и далее – его периферии, главным образом через центроацинарные клетки и мелкие внутридольковые протоки [3, 7]. Вероятно, поэтому определенное количество бикарбонат-секретирующих клеток находится под паракринным влиянием островковых клеток. Диффузный характер распределения островков, эндокринных ростков и отдельных эндокринных клеток по панкреатической паренхиме позволяет инсулину и другим гормонам проникать в протоковые клетки также классическим эндокринным образом. Мелкие островки расположены вблизи панкреатических протоков, анастомозируя своими выносящими сосудами с перидуктулярным сосудистым сплетением [8–10]. Помимо этого, в поджелудочной железе человека эндокринные ростки и отдельные вырабатывающие инсулин клетки, как правило, связаны с мелкими протоками. Считается, что они выделяют инсулин в ту же самую капиллярную сеть, которая кровоснабжает протоковые клетки [2, 5].

Имеются достоверные данные о том, что в поджелудочной железе взрослого человека островки и протоки связаны между собой. Это подтверждается тем, что при выделении островков человека в них всегда обнаруживается определенное количество (20–60%) протоковых клеток

По данным световой и электронной микроскопии, существуют контакты между островками и центроацинарными/дуктулярными клетками [3]. В поджелудочной железе крыс по меньшей мере у трех островков из четырех есть многогранные связи с протоковой системой. Кроме того, почти все островки, каким-либо образом связанные с системой протоков, находятся в контакте с центроацинарными и/или мелкими внутридольковыми протоками. Эти связи главным образом затрагивают глюкагон- и соматостатин-секретирующие клетки, поскольку они расположены ближе к периферии островков. Однако в некоторых случаях (6% островков) протоки пронизыва-

ют островки, устанавливая обширные контакты с бета-клетками. Установлено, что половина островков расположена в непосредственной близости от протоков. Но лишь 1,3% островков интимно контактирует с протоками [11]. С другой стороны, имеются достоверные данные о том, что в поджелудочной железе взрослого человека островки и протоки связаны между собой. Это подтверждается тем, что при выделении островков человека в них всегда обнаруживается определенное количество (20–60%) протоковых клеток [12].

Установлено, что соматостатин обладает непосредственным ингибирующим эффектом на протоковые клетки, на клетки островков и экзокринную секрецию. Он угнетает как базальную, так и стимулированную панкреатическую секрецию

В поджелудочной железе, кроме экзокринных и эндокринных клеток, существует особый тип клеток – ациноостровковые, которые располагаются среди экзокринной ткани вблизи панкреатических островков и характеризуются особо высокой активностью окислительных энзимов цикла Кребса – сукцинатдегидрогеназы, НАДН-дегидрогеназы, высокими показателями энергетического и белкового обмена [13]. Эти клетки имеют ультраструктурные признаки, свойственные эндокринному и экзокринному типам клеток, одновременно синтезируя гормоны и пищеварительные ферменты. Особенностью этих клеток с промежуточной экзокринно-эндокринной морфологией является наличие гранул двух типов – крупных зимогенных и мелких, характерных для островковых клеток, эритроплазматического ретикулула двух типов – шероховатого и гладкого, митохондрий – крупных, свойственных экзокринным клеткам, и мелких, типичных для островковых клеток. Экзокринные гранулы этих клеток располагаются в апикальных отделах, и их содержимое выделяется в просвет центрацинозных протоков. Эндокринные гранулы находятся в примыкающих к капиллярам базальных отделах, и их содержимое попадает непосредственно в кровь. По представлениям целого ряда исследователей, при определенных функциональных состояниях ациноостровковые клетки могут переходить в ацинарные или островковые [14].

Доказано, что все главные островковые гормоны в определенных количествах постоянно присутствуют в панкреатическом соке [15]. Физиологическое значение экзокринной островковой секреции до сих пор не установлено. Одной из точек приложения островковых гормонов может быть кишечный эпителий, имеющий рецепторы к инсулину на своей щеточной кайме.

Установлено, что взаимосвязь между эндокринной и экзокринной частью поджелудочной железы осуществляется через ферментно-гормональную систему. Гормоны, вырабатываемые островковыми клетками, оказывают влияние на функцию ацинарных клеток.

Инсулин влияет на внешнесекреторную деятельность поджелудочной железы, усиливая эффекты ацетилхолина,

секретина и панкреозимина. Инсулин обладает прямым стимулирующим действием на жидкую панкреатическую секрецию и синтез панкреатических ферментов, особенно амилазы. Кроме того, инсулин значительно повышает активность $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -насоса в протоковых клетках. Инсулин стимулирует рост ацинарных клеток через специальный рецептор IGF1, оказывая трофическое влияние на экзокринную ткань ПЖ. Гипоинсулинемия ингибирует рост ацинарных клеток и синтез панкреатических энзимов [2]. Трофическим и стимулирующим влиянием инсулина особенно подвержены ацинарные клетки, расположенные близко к островкам (ациноостровковые клетки). Инсулин усиливает высвобождение ферментов, особенно амилазы, в ответ на воздействие секретина, холецистокинина, ацетилхолина в изолированных ацинусах ПЖ [16].

Глюкагон обладает преимущественно ингибирующим эффектом на панкреатические ацинарные и протоковые клетки. Спустя 18 часов после инъекции глюкагона крысам ацинусы теряли до 90% зимогенных гранул, а через три недели инъекций вместе с исчезновением гранул наблюдалась атрофия экзокринной части поджелудочной железы. У человека, после введения глюкагона, отмечается снижение объема панкреатического сока, бикарбонатов, содержания белка и амилазы [17, 18].

Установлено, что соматостатин обладает непосредственным ингибирующим эффектом на протоковые клетки, на клетки островков и экзокринную секрецию. Он угнетает как базальную, так и стимулированную панкреатическую секрецию. Действие соматостатина осуществляется через рецепторы клетки, связываясь с G-белками, он активирует два их подтипа – G_{i1} и G_{i2} . Эти белки влияют на ионные каналы, способствуя гиперполяризации мембран клеток и снижению уровня кальция [13].

Относительно панкреатического полипептида, выделяемого PP-клетками, указывается, что он не действует на эндокринные клетки, но способен тормозить секрецию ферментов, бикарбонатов и жидкости, при этом увеличивает синтез ДНК в панкреатических ацинарных клетках.

Вектор этих эффектов направлен не только от островков к ацинусам: важные взаимодействия осуществляются также и между самими островковыми клетками. Например, соматостатин значительно угнетает выброс инсулина и глюкагона, инсулин тормозит секрецию глюкагона и соматостатина, глюкагон повышает секрецию последних двух гормонов. В свою очередь, панкреатические ацинарные клетки также обладают выраженным, хотя и косвенным эффектом на функцию островковых клеток. Например, у пациентов с экзокринной панкреатической недостаточностью снижена толерантность к глюкозе из-за того, что островки вырабатывают мало инсулина в ответ на прием пищи, хотя и обладают способностью к нормальной функции. Если мальдигестия устранена посредством адекватной заместительной терапии, выброс инсулина и, следовательно, толерантность к глюкозе нормализуются [4].

Амилин угнетает секрецию инсулина и глюкагона, стимулирует высвобождение соматостатина, а также образование фибрилл амилоида, которые, накапливаясь внутриклеточно, способствуют уменьшению количества бета-клеток посредством апоптоза. Грелин действует на рецепторы клеток поджелудочной железы, ингибируя секрецию инсулина, вызванную глюкозой [18–20].

Следовательно, поджелудочная железа есть интегрированный, хорошо отлаженный орган, в котором все компоненты функционально связаны между собой и, вероятно, взаимозаменяемы. В поджелудочной железе существует единая эндокринно-экзокринно-дуктальная система, обеспечивающая максимальную функциональность данного органа. Знание этих взаимоотношений очень важно и может быть использовано при рассмотрении клинических аспектов различных заболеваний поджелудочной железы. Возможно, будущее в лечении сахарного диабета и внешнесекреторной недостаточности принадлежит не трансплантации железы или ее фрагментов, а биотехнологическим методам.

ЛИТЕРАТУРА

- Pandiri AR. Overview of exocrine pancreatic pathobiology. *Toxicol Pathol*, 2014, 42(1): 207–16.
- Bertelli E, Regoli M, Orazioli D, Bendayan M. Association between islets of Langerhans and pancreatic ductal system in adult rat. Where endocrine and exocrine meet together? *Diabetologia*, 2001, 44: 575–584.
- Bouwens L, Pipeleers DG. Extra-insular beta cells associated with ductules are frequent in adult human pancreas. *Diabetologia*, 1998, 41: 629–633.
- Van Suylichem PTR, Wolters GHJ, Van Schilfgaarde R. Peri-insular presence of collagenase during islet isolation procedures. *J Surg Res*, 1992, 53: 503–509.
- Henderson JR, Daniel PM, Fraser PA. The pancreas as a single organ: the influence of the endocrine upon the exocrine part of the gland. *Gut*, 1981, 22(2): 158–167.
- Stagner JJ, Samols E. The vascular order of islet cellular perfusion in the human pancreas. *Diabetes*, 1992, 41: 93–97.
- Quilichini E, Haumaitre C. Implication of epigenetics in pancreas development and disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2015, 29(6): 883–98.
- Shih HP, Wang A, Sander M. Pancreas organogenesis: from lineage determination to morphogenesis. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2013, 29: 81–105.
- Benitez CM, Goodyer WR, Kim SK. Deconstructing pancreas developmental biology. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2012, 1: 4(6).
- Burcelin R, Thorens B. Evidence that extrapancreatic GLUT2-dependent glucose sensors control glucagon secretion. *Diabetes*, 2001, 50: 1282–1289.
- Watanabe T, Yaegashi H, Koizumi M, Toyota T, Takahashi T. Changing distribution of islets in the developing human pancreas: a computer-assisted three-dimensional reconstruction study. *Pancreas*, 1999, 18: 349–354.
- Keymeulen B, Ling Z, Goris FK, Delvaux G, Bouwens L, Gruppig A, Hendrickx C. et al. Implantation of standardized beta-cell grafts in a liver segment of IDDM patients: graft and recipient characteristics in two cases of insulin-independence under maintenance immunosuppression for prior kidney graft. *Diabetologia*, 1998, 41: 452–459.
- Bendayan M. Presence of endocrine cells in pancreatic duct. *Pancreas*, 1987, 2: 393–397.
- Яглов В.В., Яглова Н.В. Актуальные проблемы биологии ациноостровковых клеток поджелудочной железы. *Вестник Российской академии медицинских наук*, 2010, 7: 28–35.
- Можейко Л.А. О гетерогенности экзокринного отдела поджелудочной железы и его физиологических резервах. *Журнал ГрГМУ*, 2009, 4: 66–69.
- Shah AU et al. Cyclic AMP accelerates calcium waves in pancreatic acinar cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2008, 294: 1328–1334.
- Konturek SJ, Tasler J, Obulowicz W. Characteristics of inhibition of pancreatic secretion by glucagon. *Digestion*, 1974, 10: 138–149.
- Chandra R, Liddle RA. Modulation of pancreatic exocrine and endocrine secretion. *Curr Opin Gastroenterol*, 2013, 29(5): 517–22.
- Schmitz O, Brock B, Rungby J. Amylin agonists: a novel approach in the treatment of diabetes. *Diabetes*, 2004, 53(Suppl 3): 233–238.
- Терещенко И.В., Каюшев П.Е. Секреция грелина у больных, оперированных по поводу желчно-каменной болезни. *Хирургия*, 2011, 10: 39–42.