

## **НЕЙРОЕНДОКРИННА СИСТЕМА ЛЕГЕНЬ: СУЧАСНИЙ СТАН ТА ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)**

**С.С. Попко, В.М. Євтушенко, В.К. Сирцов**

Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, Україна

### **Ключові слова:**

нейроендокринні клітини, нейроепітеліальні тіลця, легені, електронномікроскопічне дослідження.

Буковинський медичний вісник. Т.23, № 3 (91). С. 131-137.

### **DOI:**

10.24061/2413-0737.XXIV.3.91.2019.73

**E-mail:** kluchkosv@gmail.com

**Резюме.** Огляд літератури присвячений сучасному стану вивчення гістотопографії, ультраструктурної організації нейроендокриноцитів легень та їх ролі в пренатальному та постнатальному періодах онтогенезу.

**Мета роботи** — проаналізувати морфофункціональні та гістотопографічні особливості нейроендокринної системи легень для з'ясування їх участі в розвитку захворювань дихальної системи в пренатальному і постнатальному періодах онтогенезу.

**Висновки.** Стратегічне розташування нейроепітеліальних тілець з апікальними частинами клітин, які виступають у провіт у ділянці біфуркації трахеї, та їх аферентно-еферентна іннервація доводять той факт, що ці структури забезпечують внутрішньолегеву хеморецепторну систему, яка точно регулює баланс між вентиляцією і перфузією. У пренатальному онтогенезі NEBs (neuroepithelial bodies — нейроепітеліальні тілця) сприяють нормальному розвитку легень плода. Ще недостатньо досліджена участь нейроендокриноцитів легень у процесах регенерації та канцерогенезі в дорослому віці.

### **Ключевые слова:**

нейроэндокринные клетки, нейроэпителиальные тельца, легкие, электронномикроскопическое исследование.

Буковинский медицинский вестник. Т.23, № 3 (91). С. 131-137.

## **НЕЙРОЭНДОКРИННАЯ СИСТЕМА ЛЕГКИХ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШИХ ИССЛЕДОВАНИЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

**С.С. Попко, В.М. Евтушенко, В.К. Сырцов**

**Резюме.** Обзор литературы посвящен современному состоянию изучения гистотопографии, ультраструктурной организации нейроэндокриноцитов легких и их роли в пренатальном и постнатальном периодах онтогенеза.

**Цель работы** — проанализировать морфофункциональные и гистотопографические особенности нейроэндокринной системы легких для выяснения их участия в развитии заболеваний дыхательной системы в пренатальном и постнатальном периодах онтогенеза.

**Выводы.** Стратегическое расположение нейроэпителиальных телец с апикальной частью клеток, выступающими в просвет в области бифуркации трахеи и их афферентно-эфферентная иннервация, доказывают факт, что эти структуры обеспечивают внутрилегочную хеморецепторную систему, которая точно регулирует баланс между вентиляцией и перфузией. В пренатальном онтогенезе NEBs (neuroepithelial bodies — нейроэпителиальные тельца) способствуют нормальному развитию легких плода. Еще недостаточно исследовано участие нейроэндокриноцитов легких в процессах регенерации и канцерогенеза во взрослом возрасте.

### **Keywords:**

neuroendocrine cells, neuroepithelial bodies, lungs, electron microscopic examination

## **LUNG NEUROENDOCRINE SYSTEM: CURRENT STATE AND PROSPECTS FOR FURTHER RESEARCH (REVIEW OF LITERATURE)**

**S.S. Popko, V.M. Evtushenko, V.K. Syrtsov**

**Abstract.** The review of literature focuses on histotopography, ultrastructural organization of the neuroendocrinocytes of the lungs and their role in the pre-

## Наукові огляди

*Bukovinian Medical Herald. V.23, № 3 (91). P. 131-137.*

*natal and postnatal periods of ontogenesis.*

**The purpose of the work:** *to analyze the morphofunctional and histotopographical features of the neuroendocrine system of the lungs in order to ascertain their participation in the development of diseases of the respiratory system in the prenatal and postnatal periods of ontogenesis.*

**Conclusion.** *The strategic location of the neuroepithelial bodies with the apical part of the cells protruding into the lumen in the space of the airway bifurcation and their afferent-efferent innervation prove these structures provide an intrapulmonary chemoreceptor system that precisely regulates the balance between ventilation and perfusion. In prenatal ontogenesis, NEBs (neuroepithelial bodies) contribute to the normal development of the fetal lungs. The involvement of neuroendocrinocytes of the lungs in the processes of regeneration and carcinogenesis in adulthood has not been sufficiently studied.*

**Вступ.** На сьогоднішній день анатомо-фізіологічну систему, представлену у всіх органах пептидергічними нейронами, імунокомпетентними та ендокринними клітинами, які мають основну властивість клітин APUD-системи (сумісний синтез регуляторних пептидів та біогенних амінів), прийнято називати ДЕС – дифузною нейроімуноендокринною системою, і розглядати її як єдину функціональну біологічну систему [1].

Згідно зі сучасними уявленнями, клітини APUD-системи розвиваються з усіх трьох зародкових листків: ектодерми, як нейроектодерми (нейроендокринні клітини нейросекреторних ядер гіпоталамуса, пінеалоцити, хромафінні клітини мозкової речовини надниркових залоз, пептидергічні нейрони центральної і периферичної нервової системи), так і шкірної ектодерми (клітини аденогіпофіза, клітини Меркеля шкіри), ентодерми (ентерохромафінні клітини, нейроендокринні тільця легень), мезодерми (секреторні кардіоміоцити, мезенхіми (мастоцити) [2, 3].

Всі поодинокі ендокринні (паракринні) клітини організму та їх скупчення об'єднуються в дифузну нейроімуноендокринну систему [4, 5, 6, 7]. Ці клітини синтезують і секретують біологічно активні речовини різної хімічної природи (пептиди, похідні амінокислот, стероїди), які здійснюють ендокринний, паракринний (парагормони) або аутокринний вплив [8, 9].

Клітини ДЕС і APUD - системи можуть локалізуватися в епітеліальному шарі, у сполучній, м'язовій і нервовій тканинах, вони є їх частиною, але завжди розташовані поблизу кровоносних судин. Клітини APUD-системи завжди мають тісний зв'язок з нервовою системою, оскільки вони взаємодіють із терміналями аксонів нейронів (пре- чи постгангліонарних) автономної нервової системи. Крім того, ці клітини не реагують на тропні гормони аденогіпофіза [9, 10].

Внаслідок того, що поодинокі ендокринні клітини епітелію слизових оболонок дихальної, сечовидільної, статеві та інших систем були описані пізніше ентероцитів, номенклатура останніх є основною для визначення аналогічних клітин в органах цих систем. Цим же пояснюється порівняно невелика кількість інформації про ендокринні клітини слизових оболонок дихальної,

сечовидільної і статеві систем, подібно ентеринів системі в тонкій та товстій кишках.

За даними літератури, система легневих нейроендокринних клітин (англ. pulmonary neuroendocrine cells – PNEC) складається з поодиноких нейроендокриноцитів і нейроепітеліальних тілець, які трапляються в слизовій оболонці дихальних шляхів. Легеневі нейроепітеліальні тільця (англ. neuroepithelial bodies – NEBs) складаються з високоорганізованих кластерів спеціалізованих клітин з нейроендокринними характеристиками, які виявлені в епітелію на всіх рівнях внутрішньолегневих повітряноносних шляхів [11]. У літературі відсутні дані щодо того, чи всі поодинокі ендокриноцити епітелію слизової оболонки дихальної системи є клітинами APUD-системи.

Апудоцити в легенях у нормі здійснюють нейрогуморальний контроль тону судин гладких м'язів судин та повітряноносних шляхів, діють як периферичні хеморецептори, передають сигнали на міоцити, а також беруть участь у клітинній проліферації, диференціюванні, регуляції продукції слизу респіраторним епітелієм [12]. Знання структурних і функціональних аспектів апудоцитів легень має важливе значення для оцінки токсичних реакцій, які можуть бути викликані хімічними речовинами, що містяться в крові або в повітрі, що вдихається.

Зважаючи на важливу роль АПУД-системи апарату дихання як одного з основних регуляторів процесів дихання і гомеостазу організму, вивчення її гістофізіології в нормі та при захворюваннях легень є однією з актуальних задач морфології.

**Мета роботи.** Проаналізувати морфофункціональні та гістотопографічні особливості нейроендокринної системи легень для виявлення їх участі в розвитку захворювань дихальної системи в пренатальному і постнатальному періодах онтогенезу.

**Основна частина.** Дифузну ендокринну систему дихальних шляхів представлена як поодинокими ендокринними клітинами, так і їх скупченнями – нейроепітеліальними тільцями [13, 14, 15]. Клітини дифузної ендокринної системи дихальних шляхів, розташовані в епітелію носової порожнини, верхніх дихальних шляхів

і на всьому протязі бронхіального дерева, представлені: EC1 (серотонін), EC2 (мелатонін), ECL (гістамін), D (соматостатин), D1 (ВІП), I (холецистокінін – панкреозимін), P (бомбезиноподібний пептид – гастрин-релізінг пептид) і С-клітинами (кальцитонін) [16].

Відомо, що кількість поодиноких ендокриноцитів слизової оболонки дихальних шляхів зростає в дистальному напрямі, однак, у складі епітелію термінальних бронхіол та альвеол ці клітини трапляються рідко. Найбільший їх вміст визначається в субсегментарних бронхах [17, 18]. Нейроепітеліальні тільця розташовані в епітелію слизової оболонки внутрішньолегених бронхів і трахеї [19, 20]. Окрім поодиноких ендокриноцитів, в епітелію в легенях є клітини APUD - системи у власній пластинці слизової оболонки, в підслизовому прошарку та інших оболонках стінки бронхіального дерева, а також у стромі легень (мастоцити, нейросекреторні клітини метасимпатичного відділу автономної нервової системи), за аналогією з травним трактом [21].

Згідно зі сучасними уявленнями, основними функціями дихальних ендокриноцитів є рецепторна та ефекторна. Завдяки наявності на апікальній частині плазмолемі рецепторних білків, які можуть взаємодіяти з різними агоністами, що знаходяться у просвіті органа, клітини відкритого типу здатні сприймати інформацію із зовнішнього середовища, аналізуючи хімічний склад повітря, що вдихається та видихається, реагуючи виділенням із базальної частини гранул з ендокриною та паракриною активністю [22].

Так, у плазмолемі ендокринних клітин відкритого типу в епітелію бронхів і трахеї є NADPH-оксидаза – фермент, чутливий до низького вмісту кисню в повітрі, що вдихається. При падінні вмісту кисню зменшується утворення його активних форм цим ферментом, що призводить до закриття калієвих каналів, зменшенню виходу калію з клітини і деполаризації плазмолемі дихального ендокриноцита. Це, в свою чергу, сприяє відкриттю кальцієвих каналів, збільшенню внутрішньоклітинної концентрації кальцію та вивільненню вмісту секреторних гранул. Вміст гранул викликає бронхо- і вазодилатацію. Отже, дихальні ендокриноцити слизової оболонки бронхіального дерева беруть участь у пристосуванні легеневого кровотоку до газообміну. Клітини закритого типу реагують виділенням секреторних гранул на зміни хімічного складу міжклітинної речовини, осмотичного тиску, температури внутрішнього середовища.

Раннє диференціювання і функціонування клітин ДЕС і APUD-системи дихальних шляхів вже на етапі пренатального онтогенезу свідчить про їх участь у процесах гістогенезу і органогенезу дихальної системи [23].

Наявність нейроендокринних епітеліальних клітин у легенях людини і ссавців продемонстровано за допомогою світлової та електронної мікроскопії. Гістохімічні методи, які використовувались для ідентифікації цих клітин, включали імпрегнацію сріблом, флюоресценцію типу амінів, PAS-реакцію, імуногістохімічне виявлення локалізації нейроносцифічної енолази. Показано, що

клітини нейроендокринної системи легень трапляються у плодів і дорослих ссавців у вигляді поодиноких клітин або у вигляді окремих скупчень, відомих як нейроепітеліальні тільця. Хоча частота обох популяцій вважається низькою, поодинокі клітини з гранулами з щільною серцевиною були виявлені в епітелію в ділянці перенеподібного хряща гортані морської свинки. Поодинокі клітини можуть бути знайдені у всіх дихальних шляхах ссавців, тоді як NEBs обмежені внутрішньолегеневими дихальними шляхами [20, 21, 22].

Морфологічні та цитохімічні дослідження показують, що NEBs є внутрішньолегеневими хеморецепторами, які можуть реагувати на зміни складу газу в дихальних шляхах. Показано, що гіпоксія або гіперкапнія зменшує цитофлуоресценцію амінів у цих клітинах і, мабуть, збільшує екзоцитоз щільних везикул з базальної ділянки клітин.

Гіперплазія легеневих нейроендокринних клітин виникала у хом'яків, які отримували діетилнітрозамін. Доведено, що пухлини легень з ендокриноподібними властивостями, а саме карциноїди бронхів і дрібноклітинні карциноми легень, можуть походити з клітин нейроендокринної системи легень. Взаємодія даної популяції клітин-попередників із вибраними канцерогенами може призвести до стимуляції швидкості нормального диференціювання або, альтернативно, до переходу на аномальний шлях диференціювання, що має нейроендокринний фенотип [23].

Основними ультраструктурними характеристиками легеневих нейроендокринних клітин є цитоплазматичні щільні пухирці (діаметром 70 – 200 нм). Ідентифікація невеликих цитоплазматичних, зазвичай сферичних секреторних гранул, інакше відомих як везикул із щільною серцевиною (англ. dense core vesicles - DCV), є основною ультраструктурною характеристикою дихальних нейроендокриноцитів. Розміри і зовнішній вигляд гранул варіюють від 70 до 200 нм. Гранули містять у центрі ядро змінної електронної щільності, яке, зазвичай, відокремлено від навколишньої тонкої, електроннопрозорої зони тришаровою мембраною. Гранули спостерігаються у всій цитоплазмі, але, на думку деяких дослідників, частіше концентруються в перинуклеарній і базальній частинах цитоплазми [24].

Везикули з щільною серцевиною клітин нейроепітеліальних тілець плодів кроликів розділили на два типи. DCV 1-го типу мають клиноподібну або овальну форму з щільною аморфною серцевиною і діаметром приблизно 136 нм. Між щільною серцевиною і мембраною зазвичай немає ореолу. Навпаки, DCV 2-го типу мають діаметр приблизно 105 нм, більш круглу форму і меншу за розмірами серцевину, яка оточена виразним ореолом розміром від 15 до 20 нм. «Порожні» везикули дихальних нейроендокриноцитів іноді спостерігаються при безпосередньому контакті з позаклітинним простором. Окремі клітини NEBs плода мали два типи гранул, як повідомлялося раніше, а в тих же легенях були NEBs, чиї клітини містили тільки більші (приблизно 148 нм) ентохромафіноподібні гранули. Відмінності

## Наукові огляди

в морфології DCV в окремих клітинах інтерпретуються залежно від стадії їх утворення чи секреції [25].

До інших ультраструктурних характеристик дихальних нейроендокриноцитів відносять різну кількість вільних рибосом і мітохондрій, останні зазвичай менші за розміром, ніж у сусідніх клітинах. Апарат Гольджі добре візуалізується і знаходиться в над'ядерній зоні. Гранулярна та агранулярна ендоплазматична сітка і включення глікогену зазвичай знаходяться в різній кількості [25].

NEBs, що складаються з декількох до 80 клітин, були виявлені у внутрішньолегеневих дихальних шляхах плодів кролика. NEBs склалися із паралельно розташованих, без в'їчастих призматичних клітин, які контактували з основною перетинкою і просвітом дихальних шляхів. Основний полюс клітин NEBs досягав власної пластинки слизової оболонки. Їх бічні поверхні характеризуються складними переплетеннями, наявністю десмосом та іноді первинними в'їчками. Верхівкові поверхні з'єднані між собою за допомогою щільних сполучень та демосом. Люмінальна поверхня клітин NEBs є видоспецифічною, має короткі мікрворсинки. У жаби (*B. marinus*) більшість нейроендокринних клітин не контактують безпосередньо з просвітом, замість цього вкриваються в'їчастими клітинами [24].

Скануюче електронномікроскопічне дослідження Cutz E. et al. [17] показало, що поверхні клітин NEBs плодів кроликів частково вкриті клітинами з куполоподібною апікальною поверхнею – клітинами Клара.

NEBs з'являються в легенях плодів кролика на 19-ту добу внутрішньоутробного розвитку. В'їчасті клітини з'являються на 27-й день, а клітини Клара були відсутні в легенях кролика в пренатальному періоді онтогенезу. Виявилось, що куполоподібні клітини, які вкривають NEB плода кролика, не містили гранули чи велику кількість гладкої ендоплазматичної сітки, як клітини Клара, а замість цього містили великі гранули глікогену. Можливо, ці клітини потім диференціюються в клітини Клара [24].

При дослідженні розвитку NEBs у легенях плодів кролика, вчені припускають, що вони виникають із стовбурових клітин, які вперше з'являються в ентодермальному епітелію легень на 18–19-й день внутрішньоутробного розвитку. При дослідженні легень новонароджених за допомогою трансмісивної і скануючої електронної мікроскопії виявилось, що NEB межували з в'їчастими клітинами і клітинами Клара. Зв'язок між в'їчастими клітинами або клітинами Клара з NEB залишається неясним [24].

Іннервація NEB була продемонстрована за допомогою світлової та електронної мікроскопії та може бути ключовою морфологічною ознакою для їх ідентифікації в респіраторному епітелію [19]. Lauwegyns G. et al. [21] виявили, що цитоплазма і нервові закінчення в клітинах NEB кролика забарвлюються ацетилхолінестеразою. Cutz E. et al. [17] повідомили про щільні «мережі» ацетилхолінестераза-позитивних волокон у NEB у слизовій оболонці бронхів. Немієлінізовані

волокна були відслідковані від власної пластинки до NEBs у новонароджених, плодів кроликів і новонароджених мишей, де волокна розгалужувалися між клітинами NEBs.

Висловлено припущення, що NEBs іннервуються як аферентними, так і еферентними волокнами [16]. Вчені розділили NEBs жаби за іннервацією. Близько 60% іннервуються виключно нервовими волокнами, що містять агранулярні везикули і утворюють синапси. Близько 20% іннервуються виключно адренергічними нервовими волокнами, які утворюють виразні синаптичні контакти. А решта 20% були іннервовані обома типами нервових волокон. Нервові волокна в кролячих NEBs характеризуються наявністю електроннолюмінесцентної аксоплазми, нейротрубочок і невеликих мітохондрій. Повідомлялося, що деякі з цих волокон утворюють синапси з NEBs. У місці контакту наявні синаптосомы, які містили агранулярні везикули діаметром від 30 до 50 нм. У деяких випадках видимий екзоцитоз DCV спостерігався в місці контакту між аферентними нервовими закінченнями і клітинами NEBs.

Клітинна організація, ультраструктура та іннервація NEBs дозволяють розглядати їх як анатомічний гомолог смакової бруньки і каротидний синус відомих периферичних хеморецепторів. Вчені припускають, що між цими нейроендокринними структурами можуть бути виявлені загальні функціональні властивості.

Виявлення клітин з нейросекреторними гранулами в епітелію сегментарних бронхів людини призвело до висловлення Barnes [15] постулату, що нейроендокринні клітини можуть слугувати первинним або додатковим джерелом епітеліальних клітин слизової оболонки дихальних шляхів у нормі та при патологічних станах.

При дослідженні сенсорних закінчень у легенях птахів вченими був ідентифікований аферентний синаптичний комплекс у великих бронхах, пов'язаний зі спеціалізованими клітинами, що містили в цитоплазмі гранули з щільною серцевиною, подібні до тих, які містяться в каротидному синусі і в клітинах NEB легень ссавців. Ці спеціалізовані клітини легень птахів траплялися у вигляді невеликих скупчень і були визначені авторами як комплекс нервово волокно – хеморецептор. Пізніші дослідження також продемонстрували у внутрішньолегеневих дихальних шляхах птахів інтраепітеліальні нервові закінчення, які утворювали синапсоподібні контакти з клітинами, що містили гранули з щільною серцевиною. Автори припустили, що такі комплекси в легенях можуть функціонувати як хеморецептори. Додаткові докази того, що NEBs можуть функціонувати як хеморецептори, були представлені Lauwegyns G. et al. [21] в комплексному дослідженні NEB новонароджених кроликів у різних умовах. Пізніше з досліджень перехресної циркуляції дійшли висновку, що NEBs безпосередньо реагують на недостатній вміст кисню у повітрі, а не на гіпоксемію легневих судин. Екзоцитоз везикул із щільною серцевиною також спостерігався в клітинах каротидного синусу в умовах гіпоксії або гіперкапнії. Ці морфологічні зміни, мабуть, є специфіч-

ними для легень, оскільки гостра гіпоксія не викликала таких змін в інших клітинах APUD - системи, таких як хромафіноцити мозкової речовини надниркових залоз шурів. Отже, гострі і хронічні адаптивні реакції NEBs і каротидних синусів при гіпоксії мають загальні морфологічні та функціональні особливості.

Оскільки спектр цитофлуоресценції NEB, викликаной формальдегідом, відповідає спектру серотоніну, вчені постулювали, що цей індолалкіламін зберігається в гранулах 1-го типу клітин NEB і може бути відповідальним за гіпоксичну легеневу вазоконстрикцію. Серотонін може викликати звуження легеневих кровоносних судин і, цілком імовірно, що при дегрануляції NEB, індукованої гіпоксією, може вивільнитися достатня його кількість у легеневу судинне русло для координації вентиляції і перфузії в легенях. Відповідно, даний факт пояснює хронічну вазоконстрикцію в легенях плода, швидку легеневу вазодилатацію при народженні і легеневу гіперперфузію, пов'язану з респіраторним дистрес-синдромом [24]. Інші вчені припускають, що альвеолярна гіпоксія може провокувати синтез і виділення простагландинів та інших медіаторів, які доповнюють легеневу судинну відповідь на гіпоксію [23].

У легенях дорослої людини кількість нейроендокриноцитів у три-чотири рази менша, порівняно з легенями плода та новонародженого. Недавні дослідження виявили потенційний механізм зв'язку між бронхолегеневою патологією, викликаную нейроендокриною системою легень і хронічними запальними захворюваннями легень. Цікаво, що частота бронхолегеневої патології підвищується незабаром після народження в недоношених дітей, у яких згодом розвивається бронхолегенева дисплазія. Остання, яка пов'язана з гіперплазією нейроендокриноцитів легень, і є найпоширенішою хронічною хворобою дихальної системи у немовлят США [22].

Нейроендокриноцити легень як прозапальні клітини, функціонально пов'язані з багатьма патологічними станами, включаючи астму, муковісцидоз, ХОЗЛ і рак. Крім того, існує також інша паракринна роль біоактивних пептидів нейроендокриноцитів у легенях. Гіпоксія може сприяти збільшенню кількості нейроендокриноцитів легень у людей і тварин, що живуть у високогір'ї. Зростання вмісту нейроендокриноцитів легень спостерігається також у немовлят із синдромом раптової дитячої смерті (СРДС) або із синдромом природженої центральної гіповентиляції [22].

У нормальній легені дорослої людини переважна більшість нейроендокриноцитів рівномірно розподілена в епітелію, в той час як у немовлят і новонароджених їх вміст пропорційно зростає, та більшість їх представлена у формі NEBs. При багатьох патологічних станах, які включають запалення і фіброз, спостерігається збільшення кількості нейроендокриноцитів легень. Lommel A. [22] описав шість пацієнтів із рідкісним станом, який зараз відомий як дифузна ідіопатична гіперплазія нейроендокриноцитів легень. У дослідженнях описані випадки захворювання у дітей з ідіопатичною гіперпла-

зією нейроендокринних клітин. Відмінною особливістю даного захворювання є те, що інша патологія, яка може викликати реактивну проліферацію нейроендокриноцитів легень, відсутня, а фіброзний бронхіоліт із рентгенографічними змінами є частиною клінічної картини ідіопатичної гіперплазії нейроендокринних клітин легень. Хоча вона вже включена у ВООЗ класифікацію новоутворень легень, її зв'язок з канцерогенезом все ще потрібно встановити. Парадоксально, що велика кількість (одна третина) всіх видів раку легень людини має ознаки нейроендокринної диференціації, при тому що нейроендокриноцити складають лише незначну частку серед епітеліоцитів дихальних шляхів [11, 12, 20].

Отже, на сьогоднішній день встановлено, що нейроендокринні клітини та NEBs наявні в легенях у великій кількості в пренатальному та ранньому постнатальному періодах, виконуючи такі функції: сприяють дозріванню легень і регулюють функціональний їх стан відповідно до рівня кисню в повітрі (хеморецепторна функція), чим подібні до каротидного синусу. У легенях дорослих нейроендокринних клітин та NEBs набагато менше. Тому виникає питання, якою є їх роль у подальшому житті? Яка різниця у функціональному значенні між поодинокими нейроендокринними клітинами та NEBs? Також необхідні подальші дослідження ролі стовбурових клітин дихальних шляхів і нейроендокринних клітин у процесах відновлення тканин та ролі нейроендокринних клітин легень у канцерогенезі у дорослих, оскільки ці питання не розкриті та не досліджені повною мірою.

**Висновки.** Стратегічне розташування NEB з апікальними частинами клітин, які виступають у просвіт у ділянці біфуркації дихальних шляхів, і їх аферентно-еферентна іннервація доводять факт, що ці структури забезпечують внутрішньолегеневу хеморецепторну систему, яка точно регулює баланс між вентиляцією і перфузією. У пренатальному онтогенезі NEB сприяють нормальному розвитку легень плода. Ще недостатньо досліджена участь нейроендокриноцитів легень у процесах регенерації та канцерогенезі в дорослому віці.

#### Список літератури

1. Поплавська ОВ. Особливості імуногістохімічної діагностики нейроендокринних пухлин. ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України». 2015;9(4):66-71.
2. Блинова СА. Содержание эндокринных клеток АПУД-системы лёгких при раке этого органа. Архив патологии. 1998;9:46-50.
3. Боднар ЛВ. АПУД-система легень. Буковинський медичний вісник. 2006;10(6):88-93.
4. Евсюкова ЕВ. Нейроэндокринная система лёгких человека. Физиология человека. 2016;32(4):121-30.
5. Кветной ИМ, Южаков ВВ. Диффузная эндокринная система. Руководство по гистологии. СПб.: Спец Лит. 2011;2:509-41.
6. Калашник СВ, Бирка ВС. Структурно-функціональна організація апуд-системи органів дихання. Харківська державна зооветеринарна академія, м. Харків, Україна. 2014;16(59) Ч.2:24-30.
7. Суходоло ИВ, Геренг ЕА. Структурно-функциональная организация клеток диффузной эндокринной системы в дыхательных путях в норме и при патологии. Сибирский государственный медицинский университет. Томск. 2008;1:38-48.
8. Ефименко НА, Чернеховская НЕ, Галаева ЕВ, и др. Содер-

## Наукові огляди

- жание серотонина в эндокринных клетках слизистой оболочки бронхов и желудка при ХОБЛ. Воен.-мед. журн. 2003;11:26–29.
9. Козлова ИВ, Осадчук МА, и др. Апудоциты и тучные клетки при хронических воспалительных заболеваниях легких. Клинико-морфологические сопоставления. Терапевт. арх. 2010;72(2):32–35.
  10. Блинова СА. Нейроэпителиальные тельца в легких и их отношения к АПУД-системе. АПУД-система: достижения и перспективы изучения в онкорadiологии и патологии. Обнинск. 2008;106–109.
  11. Fletcher CD. Diagnostic histopathology of tumors. 4th ed. PA: Elsevier; 2013. 1148 p.
  12. Wong HH, Chu P, Wong Hannah H. Immunohistochemical features of the gastrointestinal tract tumors. J Gastrointest Oncol. 2012;3(3):262–84.
  13. Adams MS and Bronner-Fraser M. The role of neural crest cells in the endocrine system. Endocrine Pathol. 2009;20(2):98–113.
  14. Andrew A and Rawdon BB. The embryonic origin of connective tissue mast cells. J. Anat. 1997;150:219–27.
  15. Barnes PJ. Neuropeptides in the lung: localization, function and pathophysiologic implications. J. Allergy Clin. Immunol. 1997;79(2):285–95.
  16. Brouns I. Dual sensory innervation of pulmonary neuroepithelial bodies. Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 2013;28:275–85.
  17. Cutz E. Introduction to pulmonary neuroendocrine cell system: structure — function correlations. Microsc. Res. Tech. 2017;37:1–3.
  18. Erspamer V, Melchiorri P. Active polypeptides of the amphibian skin and their synthetic analogues. Pure Appl. Chem. 1993;35:463–94.
  19. Evsyukova II. Formation of diffuse neuroendocrine system in human ontogenesis. J. Evolutionary Biochem. Physiol. 2006;42(1):1–10.
  20. Ito T, Udaka N, Okudela K, et al. Mechanisms of neuroendocrine differentiation in pulmonary neuroendocrine cells and small cell carcinoma. Endocr. Pathol. 2003;14(2):133–39.
  21. Lauweryns GM, Van Ranst L, Lloyd RV and O'Connor DT. Chromogranin in the bronchopulmonary neuroendocrine cell: Immunocytochemical detection in human, monkey and pig respiratory mucosa. J. Histochem. Cytochem. 2007;35(1):113–18.
  22. Lommel A. Pulmonary neuroendocrine cells (PNEC) and neuroepithelial bodies (NEB): chemoreceptors and regulators of lung development. Paediatr. Respir. Rev. 2001;2:171–76.
  23. Naruse H, Gomi T, Kimura A, et al. Structure of the respiratory tract of the red-bellied newt *Cynops pyrrhogaster*, with reference to serotonin-positive neuroepithelial endocrine cells. Anat. Sci. Int. 2015;80(2):97–104.
  24. Nasyrova DI. Development of central and peripheral serotonin-producing systems in rats in ontogenesis. J. Evol. Biochem. Physiol. 2009;45(1):78–85.
  25. Seldeslagh KA, Lauweryns GM. NCAM expression in the pulmonary neural and diffuse neuroendocrine cell system. Microsc. Res. Tech. 2007;37(1):69–75.
- References**
1. Poplavska OV. Osoblyvosti imunohistokhimichnoi diahnozyky neuroendokrynnykh pukhlyln [Features of immunohistochemical diagnosis of neuroendocrine tumors]. DZ «Dnipropetrovska medychna akademiia MOZ Ukrainy». 2015;9(4):66–71. (in Ukrainian).
  2. Blinova SA. Soderzhanie jendokrynnykh kletok APUD-sistemy ljogkih pri rake jetogo organa [The content of endocrine cells of the APUD-system of the lung in cancer of this organ]. Arhiv patologii. 1998;9:46–50. (in Russian).
  3. Bodnar LV. APUD-sistema leheniv [APUD system of the lungs] Bukovynskyi medychnyi visnyk. 2006;10(6):88–93. (in Ukrainian).
  4. Evsjukova EV. Nejrojendokrinnaia sistema ljogkih cheloveka [Neuroendocrine system of human lungs]. Fiziologija cheloveka. 2016;32(4):121–30. (in Russian).
  5. Kvetnoj IM, Juzhakov VV. Diffuznaja jendokrinnaia sistema [Diffuse endocrine system]. Rukovodstvo po gistologii. SPb: SpecLit. 2011;2:509–41. (in Russian).
  6. Kalashnyk SV, Byrka VS. Strukturno-funktsionalna orhanizatsiia apud-sistemy orhaniv dykhannia [Structural and functional organization of respiratory system APUD-system] Kharkivska derzhavna zooveterynarna akademiia, Kharkiv, Ukraina. 2014;16(12;2):24–30. (in Ukrainian).
  7. Suhodolo IV, Gereng EA. Strukturno-funktsional'naja organizatsiia kletok diffuznoj jendokrinnoy sistemy v dyhatel'nykh putjah v norme i pri patologii [Structural and functional organization of cells of the diffuse endocrine system in the respiratory tract in health and disease] Sibirskij gosudarstvennyj medicinskij universitet. Tomsk. 2008;1:38–48. (in Russian).
  8. Efimenko NA, Chernenovskaja NE, Galaeva EV. Soderzhanie serotonina v jendokrynnykh kletkah slizistoj obolochki bronhov i zheludka pri HOBL [Serotonin content in the endocrine cells of the mucous membrane of the bronchi and stomach in COPD]. Voen.-med. zhurn. 2003;11:26–29. (in Russian).
  9. Kozlova IV, Osadchuk MA, Kvetnoj IM, Poluchiev VV. Tuchnye kletki pri hronicheskikh vospalitel'nykh zabolevanijah legkih. Kliniko-morfologicheskie sopostavlenija [Apudocytes and mast cells in chronic inflammatory lung diseases. Clinical and morphological comparisons]. Terapevt. arh. 2010;72(2):32–35. (in Russian).
  10. Blinova SA. Nejroepitelial'nye tel'ca v legkih i ih otnosheniia k APUD-sisteme [Neuroepithelial bodies in the lungs and their relationship to the APUD system]. APUD-sistema: dostizhenija i perspektivy izuchenija v onkoradiologii i patologii. Obninsk. 2008;1:106–109. (in Russian).
  11. Fletcher CD. Diagnostic histopathology of tumors. 4th ed. PA: Elsevier; 2013. 1148 p.
  12. Wong HH, Chu P, Wong Hannah H. Immunohistochemical features of the gastrointestinal tract tumors. J Gastrointest Oncol. 2012;3(3):262–84.
  13. Adams MS and Bronner-Fraser M. The role of neural crest cells in the endocrine system. Endocrine Pathol. 2009;20(2):98–113.
  14. Andrew A and Rawdon BB. The embryonic origin of connective tissue mast cells. J. Anat. 1997;150:219–27.
  15. Barnes PJ. Neuropeptides in the lung: localization, function and pathophysiologic implications. J. Allergy Clin. Immunol. 1997;79(2):285–95.
  16. Brouns I. Dual sensory innervation of pulmonary neuroepithelial bodies. Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 2013;28:275–85.
  17. Cutz E. Introduction to pulmonary neuroendocrine cell system: structure –function correlations. Microsc. Res. Tech. 2017;37:1–3.
  18. Erspamer V, Melchiorri P. Active polypeptides of the amphibian skin and their synthetic analogues. Pure Appl. Chem. 1993;35:463–94.
  19. Evsyukova II. Formation of diffuse neuroendocrine system in human ontogenesis. J. Evolutionary Biochem. Physiol. 2006;42(1):1–10.
  20. Ito T, Udaka N, Okudela K, et al. Mechanisms of neuroendocrine differentiation in pulmonary neuroendocrine cells and small cell carcinoma. Endocr. Pathol. 2003;14(2):133–39.
  21. Lauweryns GM, Van Ranst L, Lloyd RV and O'Connor DT. Chromogranin in the bronchopulmonary neuroendocrine cell: Immunocytochemical detection in human, monkey and pig respiratory mucosa. J. Histochem. Cytochem. 2007;35(1):113–18.
  22. Lommel A. Pulmonary neuroendocrine cells (PNEC) and neuroepithelial bodies (NEB): chemoreceptors and regulators of lung development. Paediatr. Respir. Rev. 2001;2:171–76.
  23. Naruse H, Gomi T, Kimura A, et al. Structure of the respiratory tract of the red-bellied newt *Cynops pyrrhogaster*, with reference

- to serotonin-positive neuroepithelial endocrine cells. *Anat. Sci. Int.* 2015;80(2):97–104.
24. Nasyrova DI. Development of central and peripheral serotonin-producing systems in rats in ontogenesis. *J. Evol. Biochem. Physiol.* 2009;45(1):78–85.
25. Seldeslagh KA, Lauweryns GM. NCAM expression in the pulmonary neural and diffuse neuroendocrine cell system. *Microsc. Res. Tech.* 2007;37(1):69–75.

**Відомості про авторів:**

Попко Світлана Сергіївна — к. мед. н., ст. викладач кафедри гістології, цитології та ембріології ЗДМУ, м. Запоріжжя, Україна.

Євтушенко Валентина Михайлівна — д. мед. н., проф. кафедри гістології, цитології та ембріології ЗДМУ, м. Запоріжжя, Україна.

Сирцов Вадим Кирилович — д. мед. н., проф., зав. кафедри гістології, цитології та ембріології ЗДМУ, м. Запоріжжя, Україна.

**Сведения об авторах**

Попко С. С. — к. мед. н., ст. преподаватель кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии ЗГМУ, г. Запорожье, Украина.

Евтушенко В. М. — д. мед. н., проф. кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии ЗГМУ, г. Запорожье, Украина.

Сырцов Вадим Кириллович — д. мед. н., проф., зав. кафедрой гистологии, цитологии, эмбриологии ЗГМУ, г. Запорожье, Украина.

**Information about the authors:**

Popko SS — PhD, senior lector of the Department of Histology, Cytology and Embryology, ZSMU. Zaporizhzhia. Ukraine.

Yevtushenko VM — MD Professor of the Department of Histology, Cytology and Embryology ZSMU. Zaporizhzhia. Ukraine.

Syrtsov VK — MD Professor, Head of the Department of Histology, Cytology and Embryology ZSMU. Zaporizhzhia. Ukraine.

*Надійшла до редакції 10.04.2019*

*Рецензент — проф. Цигикало О.В.*

*© С.С. Попко, В.М. Євтушенко, В.К. Сирцов, 2019*