**Поджелудочная железа: гистология**

Архитектоника поджелудочной железы. Поджелудочная железа по своему строению относится к разряду сложных альвеолярных желез. Дольки поджелудочной железы разделены прослойками рыхлой соединительной ткани, по которым проходят кровеносные и лимфатические сосуды, нервы и выводные протоки. В этих прослойках встречаются жировые клетки, иногда – многочисленные. Поджелудочная железа покрыта тонкой соединительнотканной капсулой.

Главный выводной проток, многократно разветвляясь, распадается на мелкие междольковые выводные протоки. Крупные выводные протоки, возникшие у зародыша как выросты слизистой оболочки кишечной трубки, подобно этой трубке, выстланы высоким однослойным цилиндрическим эпителием, в котором рассеяны бокаловидные слизистые клетки. Местами выросты этой эпителиальной выстилки дают начало небольшим слизистым железкам, или криптам, встречающимся по ходу главного выводного протока вблизи его впадения в двенадцатиперстную кишку. Снаружи главный выводной проток окружен слоем плотной соединительной ткани, богатой коллегановыми и эластическими волокнами, что придает ему достаточную плотность, благодаря которой он, занимая осевое положение в поджелудочной железе, играет в известной мере роль стержня, поддерживающего нежную паренхиму этого органа.

Главный выводной проток отдает многочисленные боковые ветви (междольковые протоки), проходящие по более толстым соединительнотканным прослойкам и выстланные, подобно главному протоку, цилиндрическим эпителием. Междольковые протоки разветвляются на внутридольковые (малого калибра), эпителий которых уже кубический. Короткие внутридольковые протоки, наконец, переходят во вставочные отделы, непосредственно заканчивающиеся ацинусами. Вставочные отделы образованы плоским эпителием.

В электронный микроскоп видно, что апикальная поверхность эпителиальных клеток мелких выводных протоков, обращенная к их просвету, вытянута в микроворсинки разной формы и величины. Цитоплазма этих клеток электроннооптически светлая, мало структурирована. Эргасто-плазма выражена слабо и представлена мелкими вакуолями и гранулами Пелида. Митохондрии немногочисленны, округлой или овальной формы. Местами в цитоплазме встречаются одиночные более крупные вакуоли. Каждая долька состоит из нескольких ацинусов, тесно прижатых друг к другу и разделенных лишь скудными прослойками ретикулярной ткани, по которой ветвится капиллярная сеть, оплетающая ацинусы. Ацинусы имеют шаровидную, овальную или слегка удлиненную форму и состоят из одного слоя железистых эпителиальных клеток, кольцеобразно расположенных на тонкой базальной мембране. Соединение ацинусов со вставочными отделами, являющимися началом выводных протоков, может происходить различным способом. Иногда вставочный отдел на своем конце прямо расширяется в ацинус, но большей частью дистальный конец вставочного отдела оказывается вдвинутым в полость ацинуса. В таких случаях в середине ацинуса обнаруживаются мелкие эпителиальные клетки, лежащие на верхушках ацинарных клеток, но принадлежащие вставочному отделу. Эти мелкие клетки получили название центроацинозных, они представляют одну из наиболее характерных структурных особенностей поджелудочной железы. Наконец, встречаются и такие случаи, когда ацинус прилежит к боковому краю выводного протока, и тогда на поперечном разрезе создается впечатление, что просвет ацинуса с одной стороны ограничен ацинарными клетками, а с другой – клетками выводного протока (центроацинозными).

Островки Лангерганса выделяются в панкреатической паренхиме в виде клеточных скоплений, резко отличающихся от окружающих ацинусов своей бледной окраской. Размеры островков сильно варьируют. Иногда островки состоят всего лишь из немногих клеток, но, как правило, они представляют крупные образования, нередко достигающие 175 м и больше в диаметре и, во всяком случае, значительно превышающие по величине окружающие их ацинусы. Форма островков более или менее округлая (шарообразная), однако нередко они имеют неправильные угловатые очертания или выступы и углубления на своей поверхности.

Островки могут быть выявлены благодаря их способности воспринимать некоторые суправитальные окраски более избирательно, чем остальная паренхима поджелудочной железы. Если подвергнуть перфузии свежую поджелудочную железу через ее артерии слабым раствором нейтрального красного или януса зеленого, то на общем фоне бледно-окрашенной паренхимы островки Лангерганса выделяются более интенсивным красным или соответственно сине-зеленым цветом. Число островков Лангерганса весьма изменчиво, т. к. они легко образуются вновь, даже во взрослом организме. Однако они явно преобладают в хвостовой части поджелудочной железы. Общее число островков в поджелудочной железе человека составляет от 208 000 до 1 760 000. Возрастные изменения островков не могут быть установлены с достаточной точностью ввиду их чрезвычайной вариабильности. По-видимому, все же с возрастом их относительное количество постепенно нарастает, а после 25 лет начинает постепенно уменьшаться. Оформленная капсула вокруг островков отсутствует, и они отделяются от окружающей ацинарной паренхимы лишь нежной ретикулярной мембраной.

Железистые клетки островков располагаются компактными скоплениями или разветвленными тяжами неправильных очертаний. Эти тяжи разделены соединительнотканными прослойками, в которых проходят широкие капилляры – синусоиды. Строму островка составляют ретикулярные волокна, связанные с этими прослойками.

Наконец, в паренхиме поджелудочной железы встречаются небольшие слепые трубочки диаметром 12–25 ц, анастомозирующие между собой. Эти трубочки образованы однослойным эпителием с мелкими кубическими клетками, среди которых иногда встречаются бокаловидные клетки и клетки с гранулами муцина в цитоплазме. Трубочки иногда заканчиваются на островках Лангерганса, особенно крупных; другим же концом они могут быть связаны с протоками. По-видимому, трубочки представляют собой остатки эпителиальных тяжей, дававших в эмбриогенезе начало островкам Лангерганса; оставаясь недифференцированными, они и во взрослом организме являются, по всей вероятности, источниками образования новых островков, а возможно и ацинусов.

Ацинусы и их секреторный цикл. Ацинарные (экзокринные) клетки имеют более или менее коническую форму и обращены апикальным концом к просвету ацинуса. Просвет ацинуса, небольшой в период функционального покоя поджелудочная железа, увеличивается в фазах активной секреции, растягиваясь выделяющимся из клеток жидким секретом. Верхушки ацинарных клеток покрыты тонкой апикальной мембраной, а между боковыми поверхностями соприкасающихся клеток иногда заметны секреторные капилляры, открывающиеся в просвет ацинуса. Ядро лежит ближе к основанию ацинарной клетки. Апикальная (надъядерная) часть цитоплазмы заполнена гранулами секрета (зимогена), количество которых во время фазы выделения невелико, но в фазе функционального покоя гранулы густо заполняют всю верхнюю половину ацинарной клетки. В этой же надъядерной зоне при соответствующей гистологической обработке выявляется объемистая и рыхло разветвленная сеть Гольджи, в тесном контакте с веточками которой лежат созревающие гранулы секрета.

Базальная часть ацинарной клетки резко отличается от апикальной своей гомогенностью. Она интенсивно окрашивается основными красками в противоположность ацидофильным гранулам апикальной части. Базофилия нижней части обусловливается обильным накоплением рибозонуклепно-вой кислоты (рибозонуклеопротеидов), что, очевидно, стоит в связи с интенсивным белковым синтезом, приводящим к образованию гранул секрета. В базальных частях ацинарных клеток располагаются также митохондрии, обычно длинные и тонкие, часто извитые или скрученные.

Округлые крупные ядра ацинарных клеток содержат сравнительно много хроматина и 1–2 оксифильных ядрышка. Митозы в ацинарных клетках встречаются очень редко.

Ацинарные клетки отличаются хорошо развитой эргастоплазмой. Применение электронного микроскопа выявляет, что вся цитоплазма ацинарной клетки образована многочисленными уплощенными пузыревидными мембранами, заполняющими клетку почти полностью, за исключением небольшой надъядерной зоны Гольджи. Наружная поверхность а-цитомембран усажена многочисленными рибозонуклепяовымн гранулами (гранулы Пелида), обилие которых обусловливает характерную базофилию ацинарной клетки. Рибозонуклеиновые гранулы рассеяны также и по цитоплазме между мембранами. Пузыревидные мембраны эргастоплазмы наслаиваются более или менее параллельно вокруг ядра ацинарной клетки. В поперечном сечении эргастоплазма имеет вид цепочек, щелей и маленьких пузырьков, местами несколько расширяющихся. Обилие рпбозонуклеино-вых гранул обусловливает возможность интенсивного синтеза белковых продуктов, приводящего к образованию секреторных зимогеновых гранул, скопляющихся в верхушке ацинарной клетки.

Секрет выделяется только во время пищеварения; поэтому у голодающего животного верхушки ацинарных клеток поджелудочной железы заполнены зимогеновыми гранулами. В разгаре же пищеварения наступает очень быстрое растворение секреторных гранул иих выделение в просвет ацинуса и даже в систему выводных протоков поджелудочной железы.

В ацинарной клетке поджелудочной железы, продуцирующей секрет белкового характера, субстратом интенсивных процессов биосинтеза являются сильно развитые пластинки эргастоплазмы, а особенно обильные ри-бозонуклеиновые гранулы, как сидящие на этих ацитомембранах, так и рассеянные между ними.

По способу отдачи готового секрета экзокринная часть поджелудочной железы принадлежит к типичныммерокринным железам, секрет которых выделяется в растворенном виде путемдиффузии через апикальную мембрану, сохраняющую свою целость. Для отделениясекрета требуется особое нервное или гуморальное раздражение; поэтому секрет поджелудочной железы выделяется лишь в связи с попаданием пищи в кишечник. Следовательно, периоды активизации поджелудочной железы (т.е. периоды интенсивной отдачи секрета) чередуются с более или менее длительными периодами функционального покоя, когда в ацинарных клетках совершается синтез секреторных продуктов, гранулы которых накопляются в верхних частях данных клеток. Поэтому мерокринная секрецияподжелудочной железы имеет характер прерывистой, или спорадической, секреции.

Как уже отмечалось выше, панкреатические островки сильно варьируют в размерах и в частоте своего распределения по паренхиме. Обычно они имеют более или менее округлую форму и отличаются сравнительно компактным расположением клеток в виде неправильно разветвленных тяжей. Специфические клетки островков представлены двумя основными разновидностями. Большинство островковых клеток содержит мелкие гранулы, растворимые в спирте, но сохраняющиеся в водных фиксаторах. Наоборот, гранулы других клеток растворяются в воде, но консервируются спиртовыми фиксаторами. Клетки первой группы получили название В-клеток (Р-клеток), тогда как клетки второго типа с алко-гольрезистентными гранулами обозначаются как А-клетки (а-клетки). В качестве одного из распространенных способов дифференцирования островковых клеток обычно пользуются окраской хромовым гематоксилином с флоксином по Гомори (О. Сошоп, 1941). Кроме того, гранулы А-клеток, обнаруживая отчетливую аргирофилию, избирательно вычерниваются аммиачным серебром.

Распределение А- и В-клеток по островку может быть различным. В-клетки располагаются компактными тяжами, находясь в непосредственном контакте с капиллярами. Эти клетки имеют более или менее призматическую форму и тесно прилегают друг к другу. Их ядра округлы или слегка овальны, сравнительно богаты хроматином. Округлые или угловатые А-клетки, более крупные по размерам, чем В-клетки, в одних случаях лежат неправильными скоплениями на периферии островка (у грызунов), в других разбросаны по всему островку илп собраны в небольшие группы в центре островка (у человека, хищников). Ядра А-клеток пузыревидные, крупные, светлоокрашивающиеся, имеют крупное оксифильное ядрышко.

Кроме А- и В-клеток, составляющих основную массу островка, в небольшом количестве встречаются также клетки, лишенные гранул (так наз. С-клетки). Наряду с ними иногда обнаруживаются клетки типа Б, выделяющиеся бледно-голубой окраской гранул при применении окраски по Маллори или по методу азан; функциональное значение клеток С и Б неизвестно. Возможно, что клетки С представляют резервные малодифференцированные стадии развития клеток В, а клеткам приписывают аналогичное значение в отношении клеток А, потому что они, подобно последним, обнаруживают некоторую аргирофилию цитоплазмы.

Островковые клетки резко отличаются от ацинарных клеток строением своих эргастоплазматических образований. В то время, как для ацинарных клеток весьма характерно обильное развитие ацитомембран, густо заполняющих параллельными рядами всю цитоплазму, в островковых клетках эргастоплазма («эндоплазмати-ческий ретикулум») представлена сравнительно небольшими расположенными без заметного порядка пузырьками, усаженными снаружи рибозонуклеиновыми гранулами. При этом в клетках В такие элементы эргастоплазмы развиты несколько сильнее, иногда даже в отдельных зонах цитоплазмы намечается параллельное группирование ацитомембран. Эргастоплазма А-клеток более скудна, и ее пузырьки, неправильной формы и варьирующих размеров, разбросаны рыхло.

Специфические гранулы В- и А-клеток электроннооптически оказываются очень сходными. Они лежат внутри пузырьков эргастоплазмы и окружены ее мембранами.

Хондриосомы в островковых клетках, в отличие от длинных нитевидных митохондрий, свойственных ацинарным клеткам, имеют вид коротких палочек часто неправильной формы и обладают сравнительно высокой электроннооптической плотностью. Хондриосомы островковых клеток приближаются к хондриосомам клеток протоков. В В-клетках хондриосомы более многочисленны, чем в А-клетках. Сеть Гольджи в островковых клетках развита меньше, чем в ацинарных. Она представлена преимущественно системой крупных вакуолей, тогда как двойные пластинки (у-цитомсмбраны) выражены слабо. Сеть Гольджи лежит в той части островковой клетки, которая обращена к капилляру. Иногда в А-клетках при обычных окрасках обнаруживается кольцеобразная структура (макула), представляющая негативное изображение сети Гольджи.

В стенке капилляров, ветвящихся в островках, электронный микроскоп обнаруживает своеобразные поры, пронизывающие эндотелиальную выстилку и прикрытые тонкой мембраной. Между капилляром и прилежащими к нему островковыми клетками остается узкое свободное щелевидное пространство.

Физиологическое значение В- и А-клеток. Уже из того факта, что инсулин может быть экстрагирован из поджелудочной железы подкисленным спиртом, а гранулы В-клеток избирательно растворяются в спирте, можно сделать вывод о выработке инсулина этими клетками. При длительной нагрузке подопытного животного глюкозой повышенная потребность организма в инсулине проявляется в первый момент быстрой отдачей гранул из В-клеток, а затем их гипертрофией и гиперплазией, когда они вновь заполняются специфическими гранулами. Наконец, решающее доказательство дает применение аллоксана. Это вещество вызывает избирательный некроз только В-клеток (А-клетки остаются нормальными), и в то же время наступает сначала кратковременная гипогликемия (объясняющаяся тем, что из разрушающихся В-клеток сразу выбрасывается весь запас инсулина, содержавшегося в них), сменяющаяся стойкой гипергликемией и гликозурией*.* Наоборот, при действии синтетических сахароснижающих веществ сульфаниламидной группы (В 255, надизан, растинон) наблюдаются гипертрофия и гиперплазия островков, сопровождающиеся набуханием В-клеток, увеличением числа митозов в них и отдачей их гранул, что свидетельствует об усилении их секреторной активности. Лишь при длительном применении данных антидиабетических препаратов может наступить истощение В-клеток, приводящее к их гидропической дегенерации. Таким образом, значение В-клеток как продуцентов инсулина установлено с исчерпывающей достоверностью.

Поджелудочная железа рогатого скота содержит около 150 мг\кг инсулина. По данным Барнетта и его сотрудников, общая продукция инсулина у человека достигает приблизительно 2 мгв сутки.

Было найдено, что для восстановления нормального уровня сахара в крови у животных, подвергшихся действию аллоксана, требуются большие количества инсулина, чем для нормализации сахарной кривой у депанкреатизированного животного. Отсюда следует, что в поджелудочной железе, лишившейся В-клеток, вырабатывается некоторое вещество, оказывающее гипергликемизирующий эффект, т.е. действующее противоположно инсулину. Искомый продукт («гипергликемизирующий-гликогенолитический фактор», или «НОГ») был выделен из поджелудочной железы Мерлином и получил наименование глюкагона. Препараты глюкагона повышают уровень сахара в крови.

Подобно тому, как В-клетки избирательно поражаются аллоксаном, клетки А испытывают аналогичную чувствительность к солям кобальта и особенно кадмия, которые вызывают отдачу накопленных гранул секрета из этих клеток. При этом обнаруживается понижение уровня сахара крови. Длительное введение сульфата кадмия сопровождается увеличением числа А-клеток и гипергликемией. Эти данные указывают на связь А-клеток с образованием глюкагона. С другой стороны, инъекции экзогенного глюкагона приводят к избирательной атрофии А-клеток при сохранении В-клеток интактными, что подтверждает заключение о глтока-гонообразовательной деятельности А-клеток.

Таким образом, островки Лангерганса участвуют в регуляции углеводного обмена, продуцируя два гормона – инсулини глюкагон – с антагонистическим действием. Каждый из этих гормонов вырабатывается особыми специализированными клетками. Поэтому количественное соотношение между А- и В-клетками должно иметь существенное значение для регуляции уровня сахара крови. В норме у взрослого человека это соотношение несколько варьирует, но в среднем держится около 1: 3,5–1: 4. Следовательно, В-клетка значительно преобладают количественно. В эмбриогенезе у одних животных первыми дифференцируются А-клетки; у других сначала появляются В-клетки, у плодов и новорожденных отношение **числа** клеток А к числу клеток В равно 1: 0,9–1: 1,2, затем содержание В-клеток с возрастом постепенно увеличивается. При сахарном диабете часто отмечается относительное уменьшение числа В-клеток (1: 1–1: 2,5), однако иногда отношение А/В может оставаться близким к норме, несмотря на отчетливую гипергликемию.