

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«СЕВЕРО-ОСЕТИНСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ
АКАДЕМИЯ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ**

КАФЕДРА БИОЛОГИИ И ГИСТОЛОГИИ

Возрастная гистология.

**Морфо-функциональные особенности
больших пищеварительных желез**



**Учебно-методическое пособие для студентов лечебного, педиатрического,
медико-профилактического и стоматологического факультетов**

СОСТАВИТЕЛИ :

- доцент Л.А.Акоева
- доцент Л.С. Таболова
- старший преподаватель Л.А. Гиреева

Методическое пособие предназначено для подготовки к практическим занятиям и самостоятельной работы студентов лечебного, и педиатрического, стоматологического, медико-профилактического факультетов. Структура и содержание пособия соответствуют типовой и рабочей программам по гистологии, цитологии и эмбриологии, полностью отражают объем требований при изучении дисциплины.

Рецензенты:

Заведующая кафедрой анатомии человека с топографической анатомией и оперативной хирургией, кандидат медицинских наук, доцент Тотоева О.Н.;

Главный внештатный специалист по судебной медицине МЗ РСО-А, врач высшей категории, к.м.н., доцент Олейник Н.Г.

Содержание:

Печень. Развитие.....	4
Анатомия печени.....	5
Строение печени. Кровеносная система печени	6
Печеночные дольки. Модели печеночных долек.....	8
Печеночные балки.....	12
Ультраструктура гепатоцита.....	14
Желчевыводящая система.....	15
Желчный пузырь.....	17
Функции печени.....	20
Белковый обмен.....	21
Углеводный обмен.....	22
Жировой обмен.....	23
Пигментный обмен.....	25
Обмен билирубина.....	27
Метаболизм желчных пигментов в печени.....	29
Детоксицирующая и клиренсная функция печени.....	35
Обмен гормонов и витаминов.....	36
Обмен ферментов.....	37
Возрастные изменения.....	40
Поджелудочная железа.....	41
Развитие.....	41
Анатомия и топография поджелудочной железы.	49
Морфология поджелудочной железы.	50

Экзокринная часть.....	52
Эндокринная часть.....	55
Васкуляризация. Иннервация.....	58
Возрастные изменения.....	59
Физиология и биохимия поджелудочной железы.....	62
Внутрисекреторная деятельность поджелудочной железы.....	67
Литература.....	77

Печень – один из наиболее крупных органов человеческого тела. Относительные размеры и масса печени подвержены значительным колебаниям в зависимости от возраста. Масса печени взрослого человека 1300 - 1800 г. Печень новорожденных и детей первого месяца жизни занимает 1/2 или 1/3 брюшной полости, составляя в среднем 1/18 массы тела, а у взрослых она составляет лишь 1/36 массы тела. Однако уже у трехлетних детей печень имеет такие же соотношения с органами брюшной полости, как и у взрослых, хотя ее край больше выступает из-под реберной дуги в связи с короткой грудной клеткой ребенка.

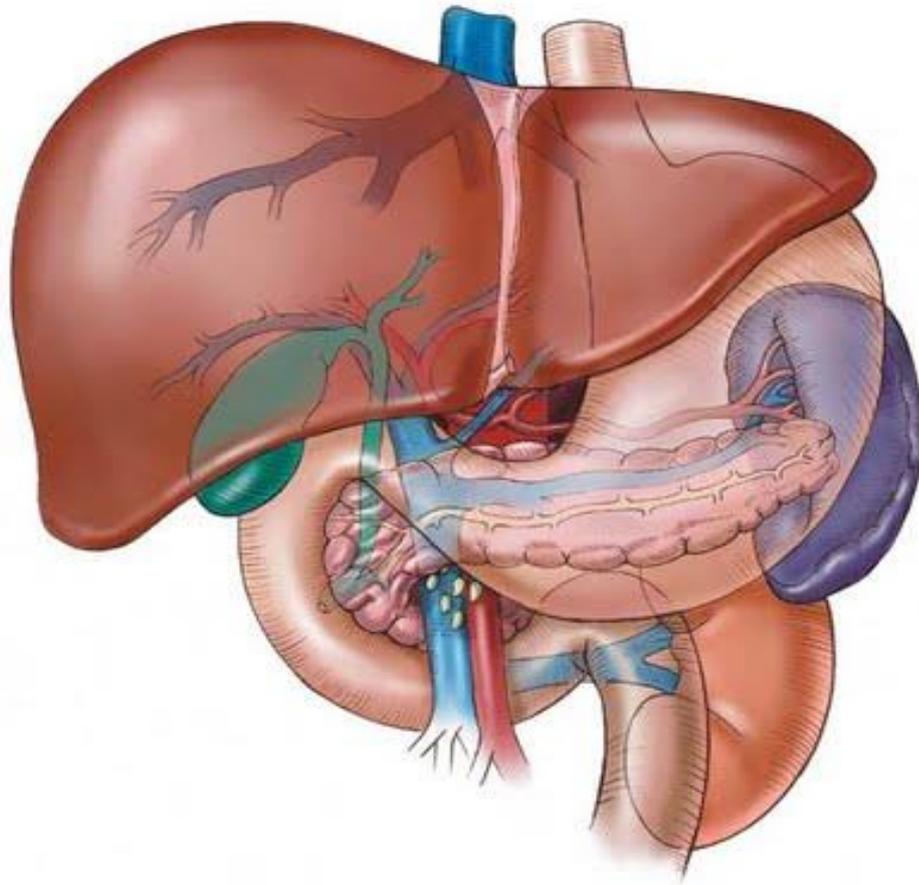
Развитие. Впервые закладка печени обозначается у зародыша длиной 3-5 мм, когда эпителиальные клетки выстилки переднего входа кишечника становятся более высокими, затем начинают быстро размножаться, образуя утолщение - печеночный дивертикул. В быстро увеличивающемся выпячивании вскоре можно различить две части - краниальную и каудальную. Краниальная часть врастает в мезенхиму вентральной брыжейки, подразделяясь на правую и левую порции. Вскоре здесь можно различить эпителиальные балки и зачатки желчных протоков. На 6-й неделе развития становятся заметны и просветы концевых секреторных отделов печени (печеночных балок) - так называемые желчные капилляры. Каудальная часть, не образуя эпителиальных тяжей, растет как полый орган, формируя желчный пузырь и пузырьный проток.

Печень является сложно построенным, полифункциональным органом. В процессе индивидуального развития одна функция (как ведущая) сменяет другую. В связи с этим на разных этапах индивидуального развития разные ткани

(мезенхима, эпителий) становятся ведущей функциональной тканью печени. Столь сложное взаимодействие тканей прослежено на разных этапах формирования печени. Процесс формирования долек очень сложен и растянут во времени. В нем участвуют как растущие печеночные балки, так и сосуды.

При взаимодействии развивающихся печеночных балок и сосудов, последние образуют сеть синусоидов. Таким образом, оказывается заложенной воротная система печени. В процессе образования печеночных долек происходит процесс взаимной адаптации развивающихся в ограниченном пространстве венозных сосудов и железистой ткани. Эмбриональная печень не имеет дольчатого строения, однако некоторые черты дольчатой организации можно видеть еще во внутриутробном периоде. Особо существенные изменения, как в структуре печеночных клеток, так и в гистофизиологии всего организма происходят в конце эмбрионального и начале постнатального периода.

Анатомия печени. Расположена печень непосредственно под диафрагмой, в верхней части брюшной полости справа, так что лишь сравнительно небольшая часть органа заходит у взрослого влево от средней линии; у новорожденного она занимает большую часть брюшной полости. На печени различают две поверхности и два края.

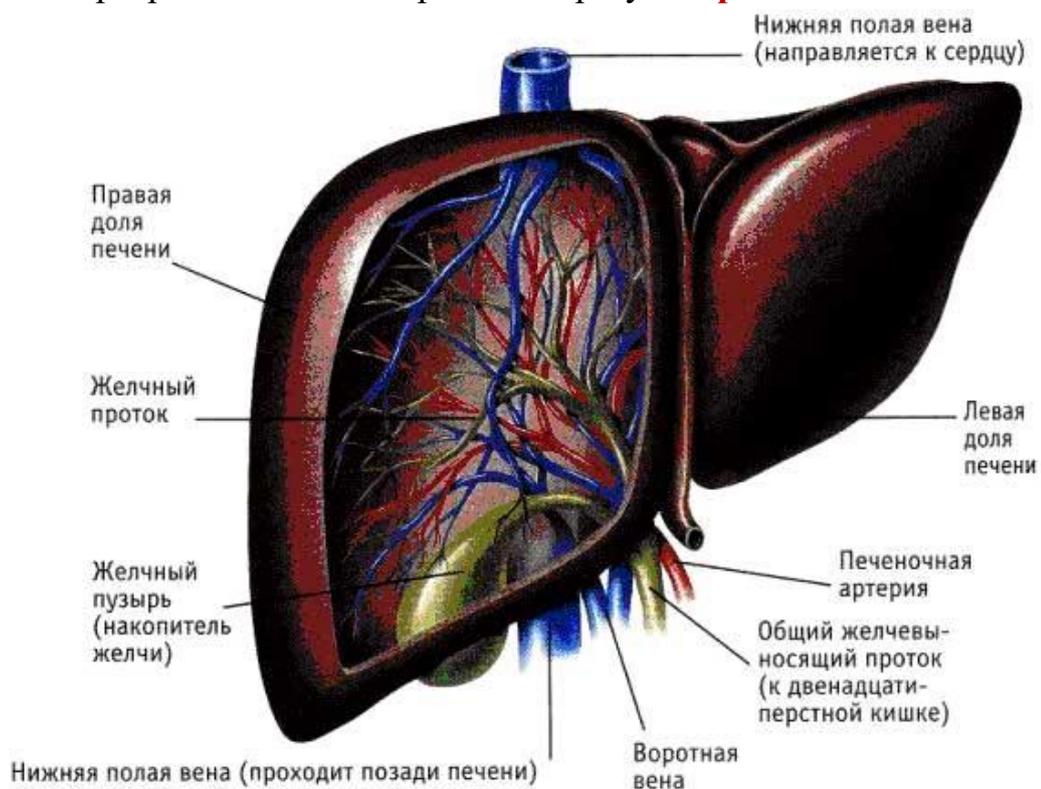


Верхняя, выпукла соответственно вогнутости диафрагмы, к которой она прилежит; нижняя поверхность обращена вниз и назад и несет на себе ряд вдавлений от брюшных внутренностей, к которым она прилежит. Верхняя и нижняя поверхности отделяются друг от друга острым нижним краем. Другой край печени, верхнезадний, напротив, настолько тупой, что его можно рассматривать как заднюю поверхность печени. В печени различают две доли: правую, и меньшую левую, которые на диафрагмальной поверхности отделены друг от друга серповидной связкой печени.

Строение. Поверхность печени покрыта соединительнотканной капсулой, которая плотно срастается с висцеральным листком брюшины. На нижней поверхности печени соединительная ткань капсулы вместе с воротной веной и печеночной артерией врастает внутрь органа, образуя ворота.

Кровеносная система. Кровеносную систему печени можно разделить на три части: *систему притока крови* к долькам, *систему циркуляции крови* внутри них и *систему оттока крови* от долек.

Система притока представлена воротной веной и печеночной артерией. Воротная вена доставляет в печень кровь, богатую веществами, всосавшимися в кишечник. **Печеночная артерия** приносит кровь от аорты, насыщенную кислородом. В печени они многократно разделяются на все более мелкие сосуды, идущие рядом друг с другом: **долевые, сегментарные, междольковые вены и артерии, вокругдольковые вены и артерии**. На всем протяжении эти сосуды сопровождаются желчными протоками. Вместе ветви воротной вены, печеночной артерии и желчные протоки образуют **триады**.



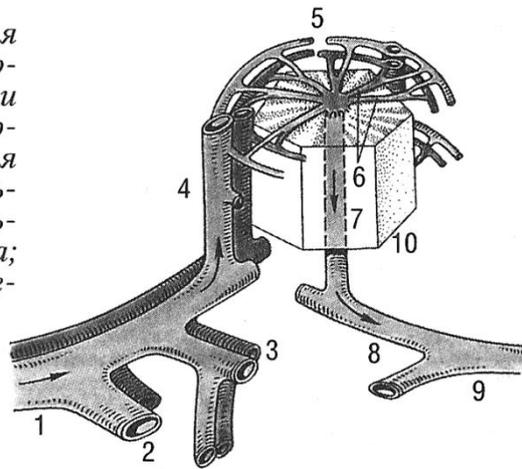
Междольковые и внутридольковые вены являются сосудами со слабо развитой мышечной тканью. От вокругдольковых вен и артерий начинаются **капилляры**. Они входят в печеночные дольки и сливаются, образуя **внутридольковые гемокапилляры**, которые составляют систему циркуляции крови в печеночных дольках. По ним течет смешанная кровь в направлении от периферии к центру долек. Соотношение между венозной и артериальной кровью во внутридольковых гемокапиллярах определяется состоянием сфинктера междольковых вен.

Внутридольковые гемокапилляры относятся к синусоидному, третьему типу капилляров с прерывистой базальной мембраной. Они идут между тяжами

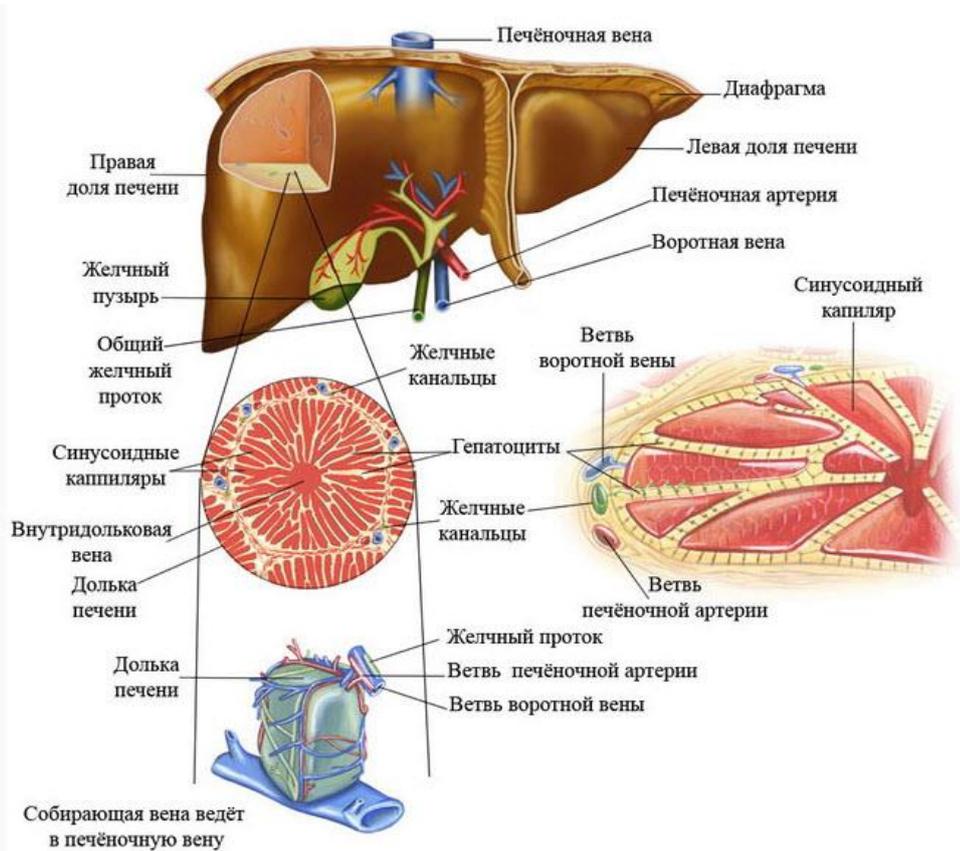
печеночных долек – **печеночными балками**, радиально сходясь к центральным венам, которые лежат в центре печеночных долек.

Центральными венами начинается система оттока крови от долек. По выходе эти вены впадают в **собираательные, или поддольковые, вены, проходящие в междольковых перегородках**. Собираательные вены не сопровождаются артериями и желчными протоками. Центральные и собираательные вены – сосуды безмышечного типа. Они сливаются и образуют ветви **печеночных вен**, которые в количестве 3 – 4 выходят из печени и впадают в нижнюю полую вену. Ветви печеночных вен имеют хорошо развитые мышечные сфинктеры. С их помощью регулируется отток крови от долек и всей печени в соответствии с ее химическим составом и массой.

1 – воротная вена и печеночная артерия; 2 – долевая вена и артерия; 3 – сегментарная вена и артерия; 4 – междольковая артерия и вена; 5 – вокругдольковая вена и артерия; 6 – внутридольковые капилляры; 7 – центральная вена; 8 – собираательная вена; 9 – печеночные вены; 10 – печеночная долька



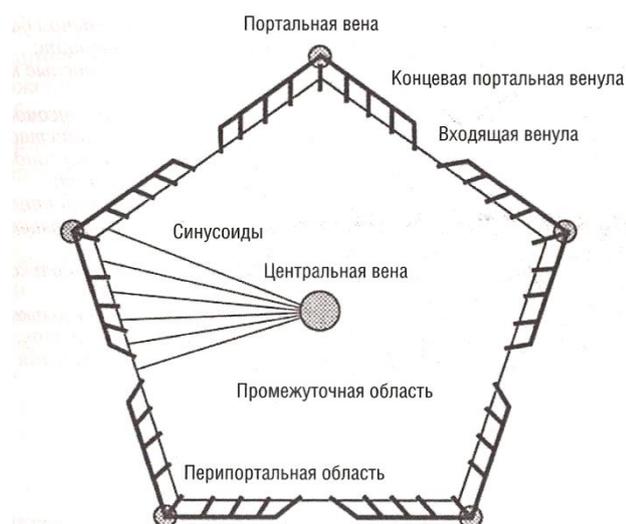
Таким образом, кровеносная система печени построена сложно, а кровообращение в ней имеет ряд особенностей. Печень снабжается кровью из двух мощных источников – воротной вены и печеночной артерии. Благодаря этому через печень проходит вся кровь организма за непродолжительное время, претерпевая при этом значительные изменения: обогащаясь белками, освобождаясь от продуктов азотистого обмена и других вредных веществ. Кровоток в печеночных дольках осуществляется медленно, что способствует обмену между кровью и клетками печени, выполняющими защитную, обезвреживающую, синтетическую и другие важные для организма функции. При необходимости в сосудах печени может также депонироваться до 20% всей массы крови.



Паренхима печени разделена тонкими прослойками соединительной ткани на небольшие участки примерно равной величины и формы. Они именуются печеночными дольками, а соединительная ткань, расположенная между ними, - междольковыми перегородками. Печеночную дольку принято считать основной структурно функциональной единицей печени.

Различают 3 модели печеночных долек: **классическая, портальная и ацинарная.**

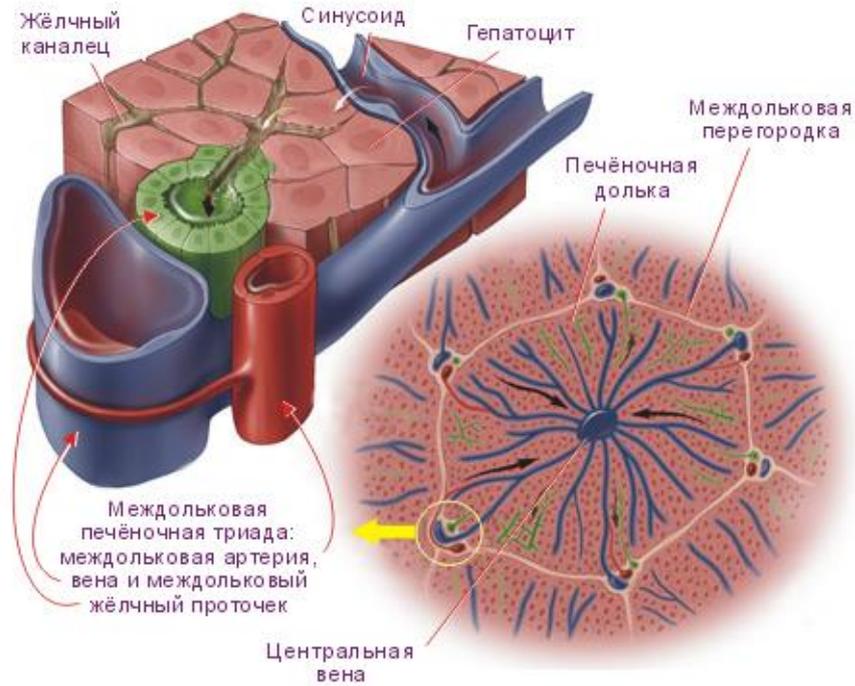
«**Классическая**» гексагональная **долька** на гистологических препаратах, имеет вид шестиугольника, центром которого является центральная вена – начальное звено венозной системы, собирающую кровь, оттекающую от печени. По углам шестиугольника расположены триады. В триадах проходят разветвления воротной вены, печеночной артерии, желчный проток, лимфатические сосуды и нервы. Триады не принадлежат ни к одной конкретной дольке, так как они расположены по углам шестигранника и каждая триада относится к 3 долькам, между которыми он проходит.



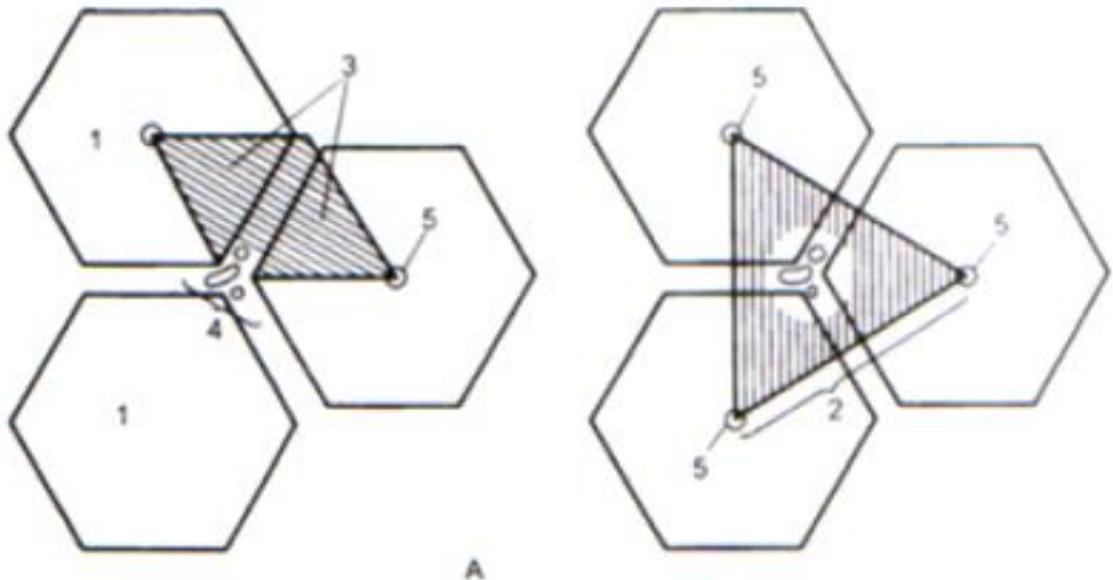
Дольки отделены друг от друга прослойками соединительной ткани, поэтому классические дольки хорошо видны лишь у животных тех видов, у которых хорошо развиты соединительные септы.

Количество долек в печени человека достигает 500 тысяч. Междольковая соединительная ткань нормальной печени человека развита слабо, дольки не имеют четких границ, о наличии и об очертаниях их можно судить лишь по расположению центральной вены и портальных триад. Паренхима долек образована радиально расположенными вокруг центральной вены печеночными балками, представляющие пластинчатые образования, толщиной в одну клетку. В портальных полях происходят разветвления воротной вены, печеночной артерии, желчный проток, лимфатические сосуды, а также нервы. Проникая через терминальную пластинку гепатоцитов, отделяющую паренхиму долек от портального поля, портальная вена и печеночная артерия отдают свою кровь синусоидам. Синусоиды впадают в центральную вену дольки. Диаметр синусоидов колеблется от 4 до 25 мкм в зависимости от функционального состояния печени. Печеночные артерии, подобно соответствующим венам, распадаются на капилляры, которые входят в дольку печени и на ее периферии сливаются с капиллярами, берущими начало от портальных вен. Благодаря этому во внутридольковой капиллярной сети происходит смещение крови, поступающей из воротной вены и печеночной артерии.

Строение печёночной дольки (в объёме)



Концепция о **портальной долке** основывается на том, что в печени человека значительно больше терминальных веточек воротной вены. Такая долька имеет форму треугольника, сторонами которого являются линии, соединяющие центральные вены трех соседних классических гексагональных долек, а в центре этой фигуры расположен портальный тракт, число портальных долек в 2 раза больше, чем долек классических.



Проще всего охарактеризовать **ацинусы** печени, как самостоятельные структурные единицы. Представление об ацинусе печени основано на том, что кровь, двигаясь из печеночной артерии и воротной вены, прежде чем попасть в

синусоиды, направляется в ветви этих сосудов. Эти боковые ответвления печеночной артерии и воротной вены, лежащие в портальных трактах, образуют основу печеночных ацинусов, и именно от них еще более мелкие веточки отводят кровь в синусоиды. Простые ацинусы расположены между двумя центральными (терминальными) венами. Линия, соединяющая эти венулы, образует ось ацинуса.

Выделяют **3 зоны ацинуса**, состоящие из печеночных пластинок, располагающихся вокруг оси ацинуса (линии, соединяющие центральные вены) подобно слоям луковицы. Клетки I, микроциркуляторной, зоны ацинуса прилежат к афферентным сосудам, а клетки III зоны расположены от них на наибольшем расстоянии. Вследствие этого зоны ацинуса находятся в разных условиях кровоснабжения. В направлении от внутреннего (I зона) к наружному (III зона) отделу ацинуса снижается давление кислорода в крови и постепенно удаляются находящиеся в ней вещества. Этим определяется и концентрационный градиент синусоидальной крови, и метаболическая организация гепатоцитов.

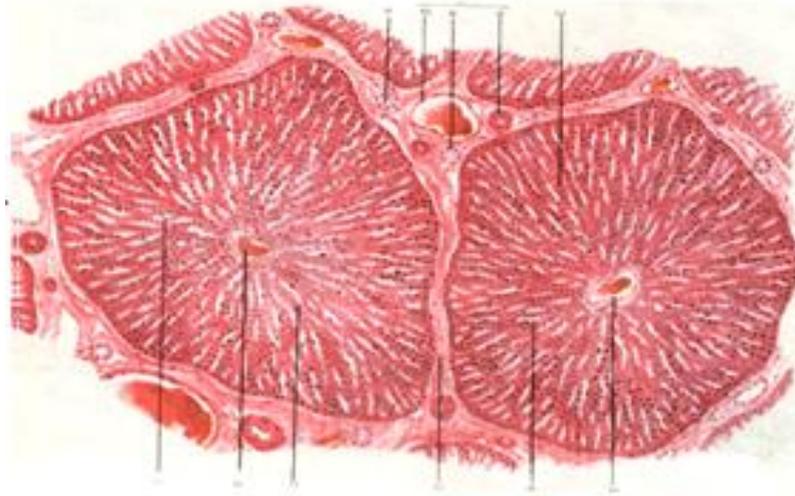
Печеночные дольки. Образованы печеночными балками, или трабекулами и внутридольковыми синусоидными гемокапиллярами. Печеночные балки – это тяжи печеночных клеток – **гепатоцитов**, расположенные в радиальном направлении. Между ними в том же направлении от периферии к центру долек проходят гемокапилляры. Внутридольковые синусоидные гемокапилляры имеют сложное строение. В составе гемокапилляра следующие клетки: эндотелиоциты, звездчатые макрофаги (клетки Купфера), ямочные клетки (Pit-клетки), перисинусоидальные липоциты (клетки Ито).

Стенка гемокапилляров выстлана плоскими *эндотелиальными* клетками мезенхимного происхождения. В них области соединения имеют мелкие поры. Эти участки эндотелия называют сетовидными. Между эндотелиоцитами рассеяны многочисленные *звездчатые клетки Купфера*, не образующие сплошного пласта. Они имеют моноцитарное происхождение и являются макрофагами печени. Звездчатые клетки имеют отростчатую форму и строение, типичное для фагоцитов. Клетки способны к фагоцитозу, а также представлять антигены лимфоцитам.

Клетки Ито небольших размеров, в цитоплазме - мелкие капли жира. В этих каплях клетки способны накапливать жирорастворимые витамины. Клетки синтезируют коллаген III типа, образующий ретикулярные волокна.

Ямочные клетки образуются в красном костном мозге, содержат гранулы. Являются естественными киллерами, которые узнают и уничтожают собственные видоизменённые клетки организма.

Гемокапилляры окружены узким (0,2 – 1 мкм) вокругсинусоидным пространством (пространством Диссе). Через поры в эндотелии капилляров составные части плазмы крови и форменные элементы могут попадать в это пространство. В нем, кроме жидкости, богатой белками, находятся микроворсинки гепатоцитов, а также клетки, известные под разными названиями – липоциты, жиронакапливающие или жирозапасающие клетки (клетки Ито и иногда - Pit-клетки), фибробласты в покое и др.

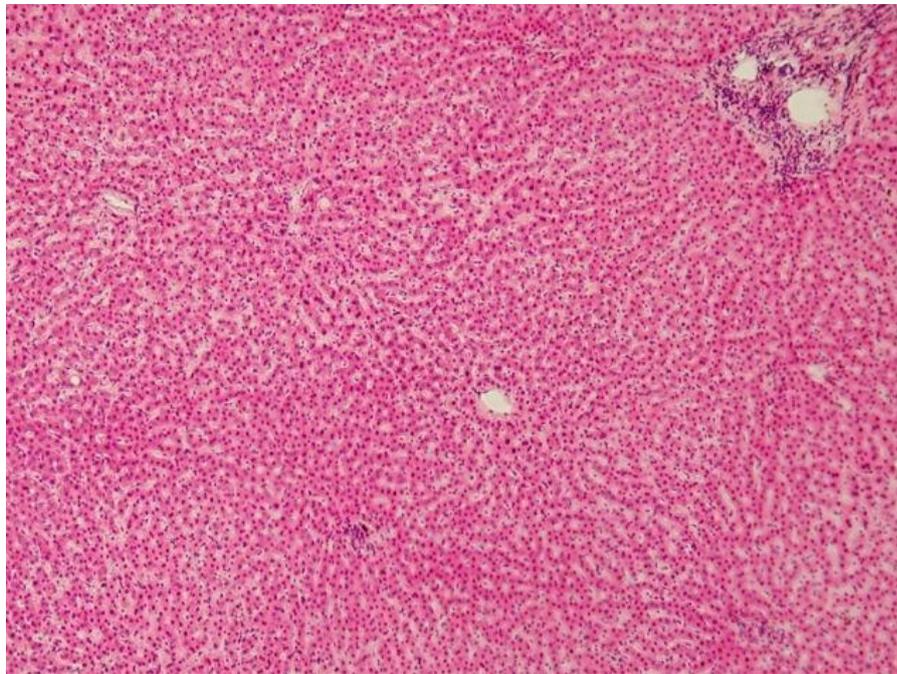


Печёночная долька.

Печеночные балки состоят из гепатоцитов, связанных между собой по типу «замка». Балки анастомозируют между собой и поэтому их радиальное направление в дольках не всегда четко заметно. В печеночных балках и анастомозах между ними гепатоциты располагаются 2 рядами, тесно прилегающими друг к другу. По аналогии с другими железами печеночные балки можно считать концевыми отделами печени, так как образующие их гепатоциты вырабатывают желчь, синтезируют гликоген, белки крови и ряд других веществ.

Между рядами гепатоцитов, составляющих балку, располагаются желчные капилляры диаметром от 0,5 до 1 мкм. Эти капилляры не имеют собственной стенки. Их стенка образована соприкасающимися поверхностями гепатоцитов, на которых имеются небольшие углубления, совпадающие друг с другом, и вместе образующие просвет желчного капилляра, который не сообщается с межклеточной щелью благодаря тому, что мембраны соседних гепатоцитов в этом месте плотно прилегают друг к другу, образуя замыкательные пластинки. Поверхности гепатоцитов, ограничивающие желчные капилляры, имеют микроворсинки, которые вдаются в их просвет.

Каждый гепатоцит имеет две стороны: васкулярную и билиарную. Васкулярная сторона обращена в сторону синусоидного капилляра. Она покрыта микроворсинками, которые проникают через поры в эндотелиоците в просвет капилляра и прямо контактируют с кровью. От стенки синусоидного капилляра васкулярная сторона гепатоцита отделяется перисинусоидальным пространством Диссе. Билиарная сторона гепатоцита обращена в сторону желчного капилляра. Цитолемма контактирующих гепатоцитов образует инвагинации и микроворсинки. Билиарной стороной гепатоцитов вырабатывается желчь. Васкулярная сторона выделяет в кровь белки, глюкозу, витамины, липидные комплексы. В норме желчь никогда не поступает в кровь.



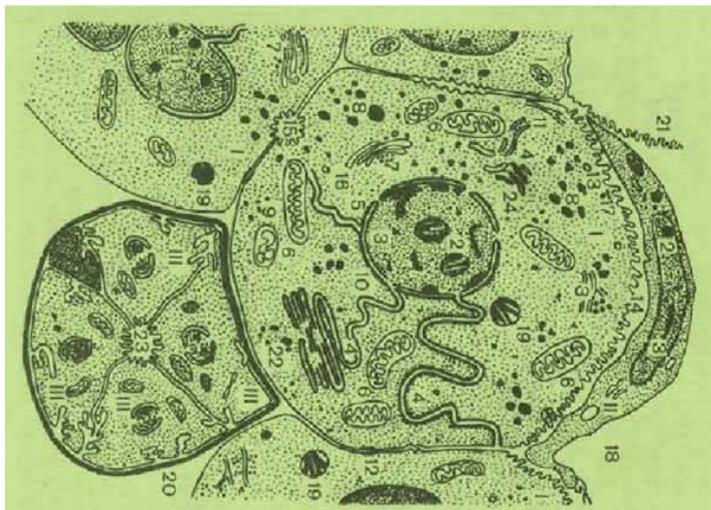
Печень человека (окраска гематоксилин-эозин)

Желчные капилляры располагаются внутри печеночных балок, тогда как, между балками проходят кровеносные капилляры. Между кровеносными и желчными капиллярами нигде нет непосредственной связи, так как их отделяют друг от друга печеночные и эндотелиальные клетки. Только при некоторых заболеваниях (паренхиматозная желтуха и др.) связанных с повреждением и гибелью части печеночных клеток, желчь может непосредственно из желчных капилляров поступать в кровеносные. В этих случаях желчь разносится кровью по всему организму и окрашивает его ткани в желтый цвет (желтуха).

Ультраструктура гепатоцита

Гепатоцит – имеет неправильно-гексагональную форму с нечетко выраженными углами. Цитоплазматическая мембрана гепатоцита состоит из наружного и внутреннего слоев, между ними расположен осмиофобный слой шириной 2,5 – 3 нм. В мембране гепатоцита имеются поры, обеспечивающие сообщение эндоплазматической сети с внеклеточной средой.

Многочисленные выросты мембраны – микроворсинки – особенно хорошо выражены на синусоидальном полюсе гепатоцита.



Гиалоплазма, основное вещество цитоплазмы гепатоцитов, с нечетко выраженными мелкими гранулами, пузырьками и фибриллами. Растворимые компоненты матрикса цитоплазмы включают значительное количество белка, небольшое количество РНК и липидов, ферменты гликолиза и др. В гиалоплазме содержатся цитоплазматические органеллы и включения.

Ядро. Округлое и светлое, оно расположено в центральной части гепатоцита, имеет хорошо заметную ядерную оболочку, немногочисленные мелкие глыбки хроматина и от 1 до 4 округлых оксифильных ядрышка. В редких случаях гепатоциты содержат 2 ядра. Ядерная оболочка в гепатоцитах тесно связана с эндоплазматической сетью: наблюдаются прямые переходы наружной мембраны ядерной оболочки в мембрану эндоплазматической сети и сообщение щелевидного пространства между мембранами сети. В хроматине ядра локализованы ДНК и гистоны, кислые белки, рРНК и РНК. В ядре гепатоцита обнаруживают многочисленные ферменты, участвующие в синтезе РНК, ДНК и белка.

Эндоплазматическая сеть гепатоцита представлена системой канальцев и цистерн, образованных параллельно расположенными мембранами. Эндоплазматическая сеть состоит из двух частей: зернистой и гладкой. В физиологических условиях зернистая часть более развита, чем гладкая; она

расположена в основном вокруг ядра и митохондрий, на его наружной мембране находятся многочисленные осмиофильные гранулы диаметром 12 – 15 нм – рибосомы. Мембраны гладкой эндоплазматической сети тесно связаны, представляя собой систему непрерывных трубочек. Функциональная роль эндоплазматической сети состоит в обезвреживании лекарственных и токсических веществ, конъюгации билирубина, метаболизме стероидов, биосинтезе белков, выделяемых клеткой в тканевую жидкость, непосредственном участии в углеводном обмене.

Пластинчатый комплекс (аппарат Гольджи) состоит из двойных мембран, образующих уплощенные мешочки и мелкие пузырьки. Обычно он располагается в непосредственной близости к гладкой эндоплазматической сети гепатоцита. Функциональное назначение пластинчатого комплекса определяется его важной ролью в секреторных процессах. В зависимости от фазы секреции желчи изменяются компоненты пластинчатого комплекса. Предполагается его участие в образовании лизосом и гликогена.

Митохондрии обладают весьма изменчивыми формой и расположением в клетке в зависимости от ее месторасположения в дольке. Или особенностей функционального состояния. Обычно митохондрии округлые, овальные или вытянутые, окружены трехслойной мембраной. Внутренний слой мембран образует мембранные перегородки – кристы, на которых расположены гранулярные частицы. В гранулярных частицах осуществляется окислительное фосфорилирование. Матрикс митохондрий имеет мелкозернистое строение, содержит гранулы РНК, тонкие нити ДНК и единичные липидные включения. В митохондриях локализованы важнейшие ферментные системы.

Лизосомы имеют круглую и эллипсоидную форму, окружены однослойной липопротеидной мембраной. В наибольшем количестве лизосомы содержатся в периферических зонах печеночной дольки. Лизосомы рассматривают как аппарат внутриклеточного пищеварения и разделяют на первичные, еще не использовавшие свои литические ферменты, и вторичные, в которых уже произошел контакт между гидролазами и субстратом. Вторичные лизосомы подразделяют на пищеварительные вакуоли, аутофагийные вакуоли, и остаточные тельца. Функцию лизосом можно определить как «внутриклеточное переваривание», они участвуют в защитных реакциях, образовании желчи, обеспечивают внутриклеточный гомеостаз.

Кроме органелл, в цитоплазме гепатоцитов содержатся различные включения: гликоген, липиды, пигменты, липофусцины и др.

Желчевыводящая система.

Желчь, вырабатываемая гепатоцитами, проходит через сложную систему желчных ходов, расположенных внутри печени. Эта система включает в себя

желчные каналы, желчные протоки и междольковые протоки. Начальным звеном ее являются междольковые желчные каналы, образованные билиарными полюсами двух и более смежных гепатоцитов.



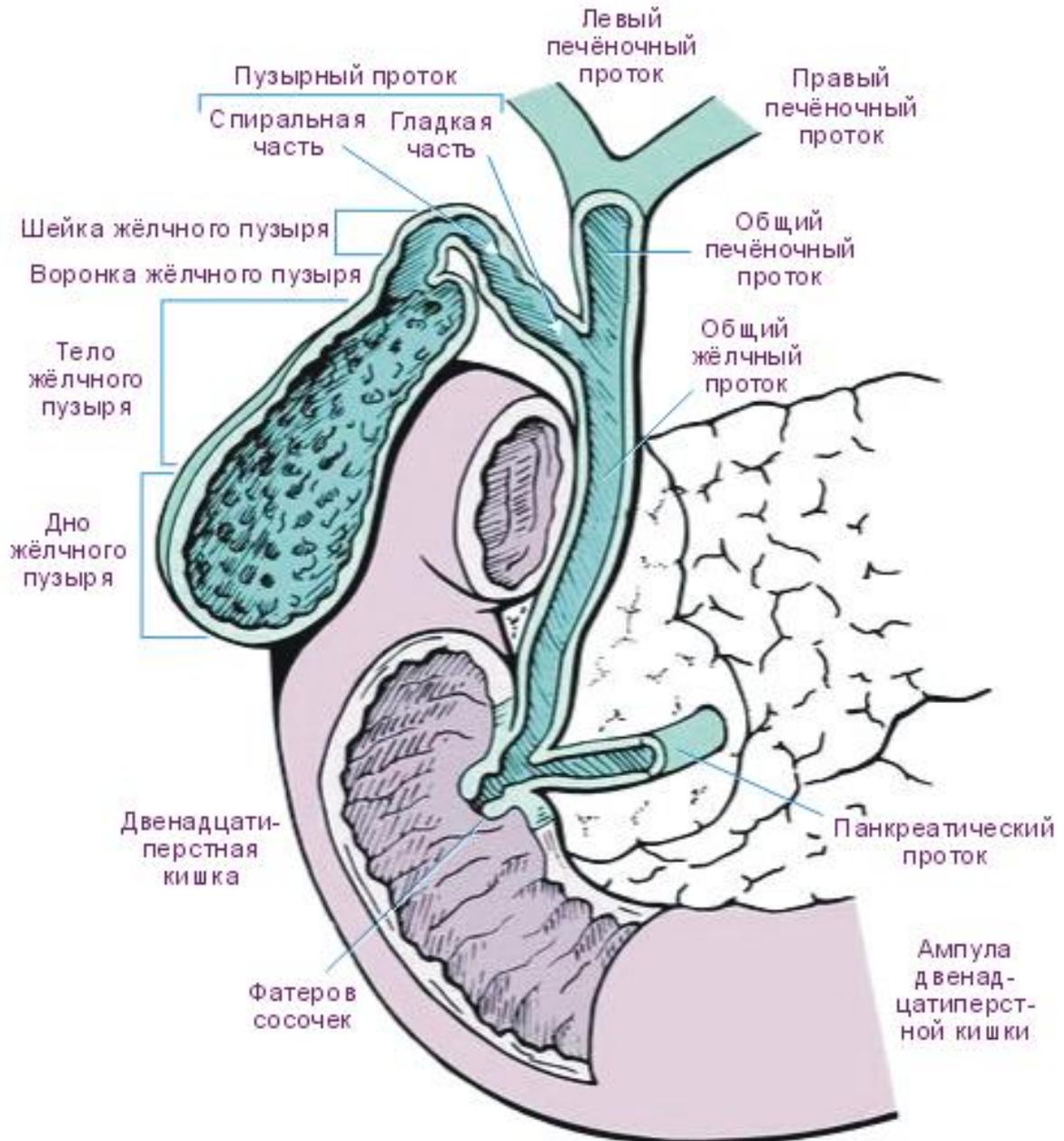
Желчные каналы не имеют собственной стенки, ею служат цитоплазматические мембраны гепатоцитов. Межклеточные желчные каналы, сливаясь друг с другом на периферии печеночной дольки, образуют более крупные перилобулярные желчные протоки, имеющие базальную мембрану. Проходя через терминальную пластинку гепатоцитов, в перипортальной зоне холангиолы впадают в междольковые желчные протоки.

Междольковые протоки выстланы кубическим эпителием, лежащим на базальной мембране. Протоки анастомозируют между собой, увеличиваются в размерах и становятся крупными септальными протоками, выстланными высокими призматическими эпителиоцитами. Фиброзная ткань портальных трактов видна преимущественно вокруг таких протоков, в более крупных протоках имеется также слой гладкомышечных волокон.

На нижней поверхности печени в области поперечной борозды левый и правый желчные протоки соединяются, образуя общий печеночный проток. Последний, сливаясь с пузырным протоком, впадает в общий желчный проток длиной 8 – 12 см. Общий желчный проток открывается в просвет двенадцатиперстной кишки в области большого дуоденального сосочка.

Дистальный конец общего желчного протока расширен, в его стенке имеется слой гладкой мускулатуры – сфинктер печечно – поджелудочной ампулы (сфинктер Одди).

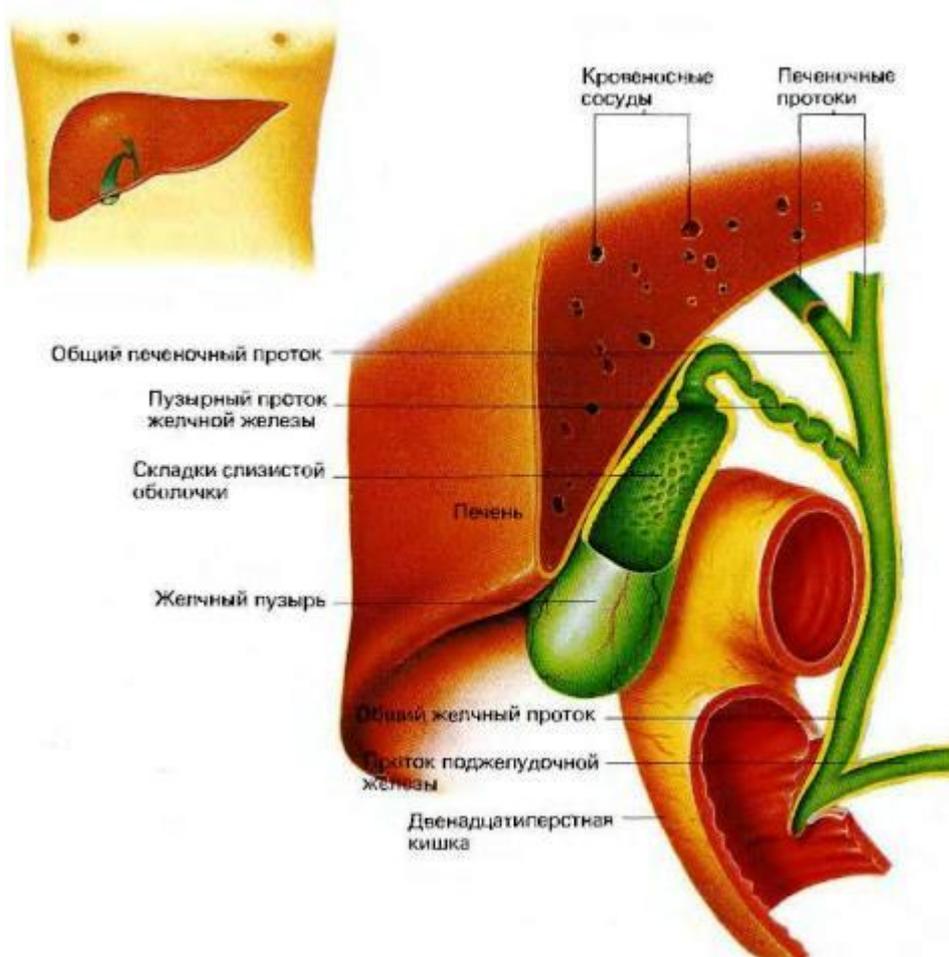
Внепечёночные жёлчевыводящие пути.



Желчный пузырь

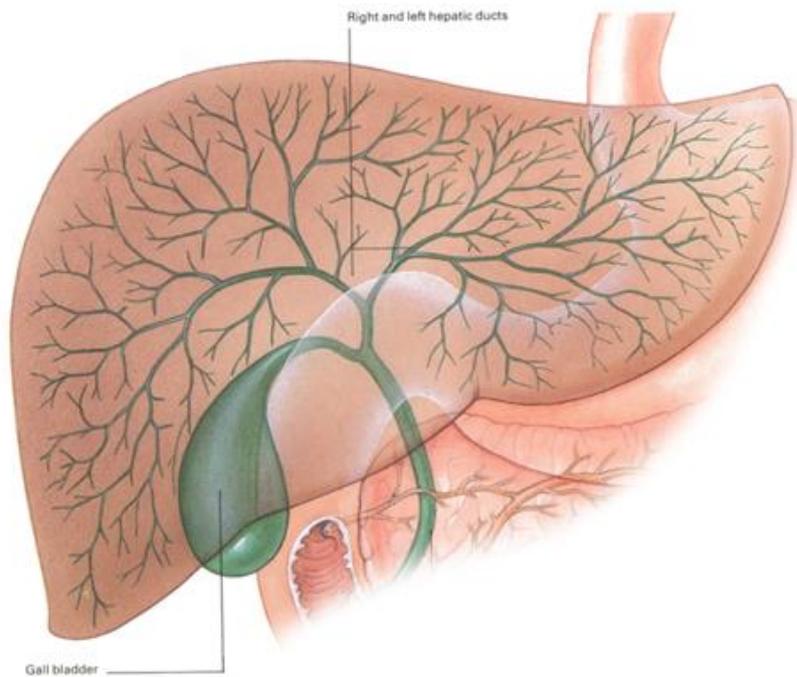
Желчный пузырь представляет собой тонкостенный орган (толщина стенки 1,5—2 мм), вмещающий 40—70 мл желчи. Стенка желчного пузыря состоит из трех оболочек: слизистой, мышечной и адвентициальной. Пузырь со стороны брюшной полости покрыт серозной оболочкой.

Расположение желчного пузыря



Слизистая оболочка образует многочисленные складки. Она выстлана высокими призматическими эпителиальными клетками, имеющими каемку. Под эпителием располагается собственная пластинка слизистой оболочки, содержащая большое количество эластических волокон. В области шейки пузыря в ней находятся альвеолярно-трубчатые железы, выделяющие слизь. Эпителий слизистой оболочки обладает способностью всасывать воду и некоторые другие вещества из желчи, заполняющей полость пузыря. Поэтому пузырная желчь всегда более густой консистенции и более темного цвета, чем желчь, изливающаяся непосредственно из печени.

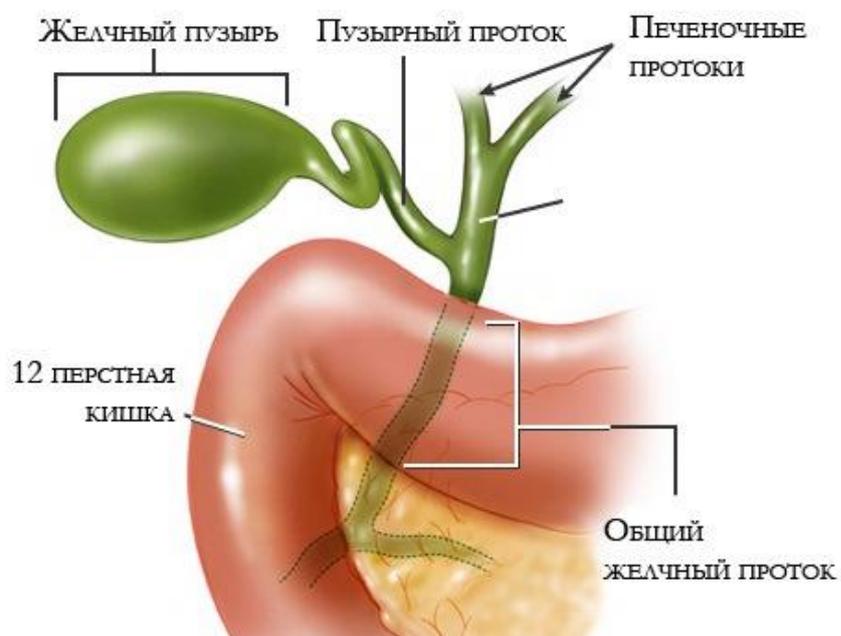
Мышечная оболочка желчного пузыря состоит из пучков гладких миоцитов, расположенных в виде сети, в которой преобладает их циркулярное направление. В области шейки пузыря циркулярные пучки мышечных клеток особенно сильно развиты. Вместе с мышечным слоем пузырного протока они образуют сфинктер. Между пучками мышечных клеток всегда имеются хорошо выраженные прослойки рыхлой соединительной ткани.



Адвентициальная оболочка желчного пузыря состоит из плотной волокнистой соединительной ткани, в которой содержится много толстых эластических волокон, образующих сети.

Иннервация. В капсуле печени находится вегетативное нервное сплетение, ветви которого, сопровождая кровеносные сосуды, продолжают в междольковую соединительную ткань.

Они иннервируют кровеносные сосуды, желчные протоки и гепатоциты в печеночных балках, формируя окончания в виде небольших утолщений. По ходу нервов располагаются отдельные нервные клетки.



Функции желчного пузыря

- накопление в полости жёлчного пузыря жёлчи, секретлируемой печенью;
- концентрирование накапливаемой жёлчи с целью создания резерва веществ, достаточного для упреждающего обеспечения пищеварения с участием жёлчи;
- периодическое, с должным упреждением выведение в двенадцатиперстную кишку жёлчи в необходимой концентрации её компонентов, в должные интервалы времени, в необходимых для нормального пищеварения количествах.

Накопление и концентрирование жёлчи в жёлчном пузыре обозначают как резервирующую функцию жёлчного пузыря.

Функции печени

- участие во всех видах обмена веществ: белковом, липидном, углеводном, пигментном, минеральном;
- синтез белков крови: фибриногена, протромбина, альбуминов;
- участие в регуляции свертывания крови;
- секреторная функция - образование желчи;
- депонирование - гликоген, жирорастворимые витамины (А, D, Е, К), кровь;
- дезинтоксикационная функция;
- барьерно-защитная функция;
- гомеостатическая функция- регуляция метаболического, антигенного и температурного гомеостаза организма;
- кроветворная функция;
- эндокринная функция.

Физиология и биохимия печени

Печень представляет собой центральный орган химического гомеостаза организма, где создается единый обменный и энергетический пул для метаболизма белков, жиров и углеводов. К основным функциям печени относятся обмен белков, углеводов, липидов, ферментов, витаминов; водный и минеральный обмен, пигментный обмен, секреция желчи, детоксицирующая функция. Все обменные процессы в печени чрезвычайно энергоёмки. Основными источниками энергии являются процессы аэробного окисления цикла Кребса и нуклеотиды, выделяющие значительное количество энергии в результате высвобождения фосфатидных связей при переходе аденозинтрифосфата в аденозиндифосфат.



Белковый обмен

Печень ответственна как за основные анаболические, так и за катаболические процессы обмена белков. Синтез белков в печени осуществляется из свободных аминокислот. Это, прежде всего, экзогенные аминокислоты, поступающие с кровью воротной вены из кишечника. Приток этих аминокислот в печень зависит от количественного и качественного состава пищи, активности пищеварительных ферментов, фазы пищеварения и т. д. Колебания поступления аминокислот в нормальных условиях соответствуют суточному циклу активности печеночных клеток. Эндогенные свободные аминокислоты образуются в организме вследствие физиологического клеточного распада в других органах. Обычно приток указанных веществ в печень относительно постоянен. Небольшое количество аминокислот образуется в самой печени из углеводов и жирных кислот.

Печень является единственным местом синтеза альбуминов, фибриногена, протромбина, проконвертина, проакцелерина. Основная масса глобулинов, гепарина, ферментов также образуется в печени. Синтез белков и многочисленных ферментов осуществляется в гепатоцитах рибосомами.

В печени осуществляются все этапы расщепления белков до образования аммиака и мочевины. Протеолитические ферменты расщепляют тканевые и сывороточные белки до низкомолекулярных соединений. Ферменты деаминации, окисления, входящие в цикл Кребса, производят дальнейшее многоэтапное расщепление пептидных соединений и аминокислот. В печени из

свободных аминокислот синтезируются жирные кислоты и кетоновые тела. Печень осуществляет катаболизм нуклеопротеидов с их расщеплением до аминокислот, пуриновых и пиримидиновых оснований. В печени последние превращаются в мочевую кислоту, выделяемую затем почками. Важно отметить, что конечные этапы катаболических изменений белковых тел в печени одновременно представляют ее детоксицирующую функцию.

Углеводный обмен

Печень играет центральную роль в многочисленных реакциях промежуточного обмена углеводов. Среди них особенно важны превращение галактозы в глюкозу; превращение фруктозы в глюкозу; синтез и распад гликогена; глюконеогенез; окисление глюкозы; образование глюкоуроновой кислоты.

Превращение галактозы в глюкозу. Галактоза поступает в организм в составе молочного сахара. В печени происходит ее превращение через уридиндифосфогалактозу в глюкозо-1-фосфат. При нарушении функции печени способность организма использовать галактозу снижается, на этом основана функциональная проба печени с нагрузкой галактозой.

Превращение фруктозы в глюкозу. Печень превращает фруктозу во фруктозо-1-фосфат (Ф-1-Ф) с помощью содержащейся в ней специфической фруктокиназы при участии АТФ. Фруктозо-1-фосфат расщепляется в печени альдолазой типа В, как и фруктозо-1, 6-дифосфат - промежуточный продукт обмена глюкозы, превращаясь в диоксиацетонфосфат и 3-фосфоглицериновый альдегид. Часть фруктозы под действием гексокиназы превращается в фруктозо-6-фосфат, промежуточный продукт основного пути распада глюкозы.

Синтез и распад гликогена. Гликоген синтезируется из активированной глюкозы, т. е. из Г-6-Ф. Печень может синтезировать гликоген и из других продуктов углеводного обмена, например из молочной кислоты. Распад гликогена в печени происходит и гидролитически фосфоролитически. Под действием фосфорилазы образуется Г-1-Ф, который превращается в Г-6-Ф; последний включается в различные метаболические процессы. Печень служит единственным поставщиком глюкозы в кровь, так как только под влиянием печеночной микросомальной Г-6-фосфатазы из Г-6-Ф освобождается глюкоза. Таким образом, под влиянием обратимых реакций синтеза и распада гликогена регулируется количество глюкозы в соответствии с потребностями организма. Уровень гликогена регулируется гормональными факторами: АКТГ, глюкокортикоиды и инсулин повышают содержание гликогена в печени, а адреналин, глюкагон, соматотропный гормон и тироксин понижают.

Глюконеогенез. Глюкоза может синтезироваться из различных соединений не углеводной природы, таких, как лактат, глицерин, некоторые метаболиты цитратного цикла и глюкопластические аминокислоты (глицин, аланин, серии,

треонин, валин, аспарагиновая и глютаминовая кислоты, аргинин, гистидин, пролин и оксипролин). Глюконеогенез связывает между собой обмен белков и углеводов и обеспечивает жизнедеятельность при недостатке углеводов в пище.

Образование глюкуроновой кислоты. С обменом углеводов связан синтез глюкуроновой кислоты, необходимой для конъюгации плохо растворимых веществ (фенолы, билирубин и др.) и образования смешанных полисахаридов (гиалуроновая кислота, гепарин и др.).

В основе нарушений обмена углеводов при заболеваниях печени лежат повреждения митохондрий, которые ведут к снижению окислительного фосфорилирования. Вторично страдают функции печени, требующие расхода энергии - синтез белка, эстерификация стероидных гормонов. Дефицит углеводов приводит также к усилению анаэробного гликолиза, вследствие чего в клетках накапливаются кислые метаболиты, вызывающие снижение рН. Следствием этого является разрушение лизосомальных мембран и выход в цитоплазму кислых гидролаз, вызывающих некроз гепатоцитов.

Жировой обмен

Печень играет ведущую роль в обмене липидных веществ - нейтральных жиров, жирных кислот, фосфолипидов, холестерина. Участие печени в обмене липидов тесно связано с ее желчевыделительной функцией: желчь активно участвует в ассимиляции жиров в кишечнике. При нарушении образования или выделения желчи жиры в повышенном количестве выделяются с калом. Желчь усиливает действие панкреатической липазы и вместе с рядом других веществ участвует в образовании хиломикрон. Гепатоциты с помощью микроворсинок непосредственно захватывают липиды из крови. В печени осуществляются следующие процессы обмена липидов: окисление триглицеридов, образование ацетоновых тел, синтез триглицеридов и фосфолипидов, синтез липопротеидов, синтез холестерина.

Гидролиз триглицеридов на глицерин и жирные кислоты происходит под действием внутрипеченочных липолитических ферментов. Печень является центральным местом метаболизма жирных кислот. В ней происходит синтез жирных кислот и их расщепление до ацетилкофермента А, а также образование кетоновых тел, насыщение ненасыщенных жирных кислот и их включение в ресинтез нейтральных жиров и фосфолипидов с последующим выведением в кровь и желчь. Катаболизм жирных кислот осуществляется путем окисления, главной реакцией которого является активирование жирной кислоты с участием кофермента А и АТФ. Освобождающийся ацетилкофермент А подвергается полному окислению в митохондриях, в результате чего клетки обеспечиваются энергией.

Следует отметить, что в печени образуется лишь 10% общего количества жирных кислот, основным местом их синтеза является жировая ткань.

Кетоновые тела (ацетоуксусная, бета - оксимасляная кислоты и ацетон) образуются почти исключительно в печени. В норме их содержание в плазме не превышает 10 мг/л, а при сахарном диабете оно может увеличиться в сотни раз. Возникающий в патологических условиях кетоз, связан с диссоциацией кетогенеза в печени и утилизацией кетоновых тел в других органах. Из жирных кислот, глицерина, фосфорной кислоты, холина и других оснований печень синтезирует важнейшие составные части клеточных мембран - различные фосфолипиды. Синтез нейтральных жиров и фосфолипидов связан главным образом с митохондриями, а также с гладким эндоплазматическим ретикуломом.

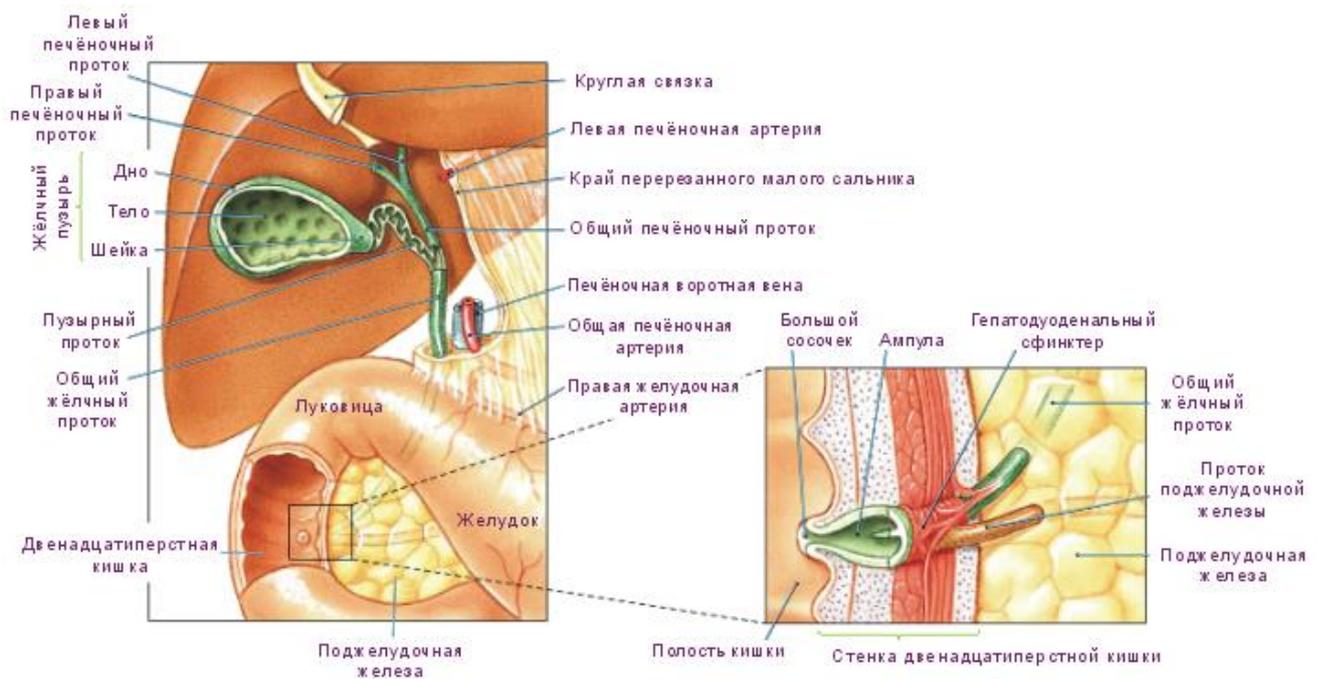


Синтез холестерина в основном происходит в печени и кишечнике, где образуется более 90% всего холестерина. Холестерин представляет собой важную составную часть плазмы крови и используется для синтеза кортикостероидных гормонов и витамина D. Основная масса холестерина синтезируется гладкой эндоплазматической сетью. Уровень холестерина поддерживается постоянным в результате синтеза, катаболизма и выведения избыточного количества с желчью в кишечник: пятая часть его выделяется с калом, а большая часть всасывается вновь, обеспечивая печеночно-кишечную циркуляцию. Печеночные клетки полностью ответственны за удаление избыточного количества холестерина из организма путем выведения, как

самого холестерина, так и его производных (желчные кислоты) с желчью. Нарушение печеночно-кишечной циркуляции вследствие окклюзии желчевыводящих путей приводит к резкому возрастанию синтеза желчных кислот из холестерина.

В печени происходит синтез липопротеидов, особой транспортной формы фосфолипидов, нейтральных жиров и холестерина.

Секреция жёлчи печенью. Компоненты жёлчи.



Пигментный обмен

Возникновение желтухи всегда обусловлено нарушением обмена билирубина, который образуется в результате распада гемоглобина эритроцитов и разрушения гема. Этот процесс является естественной составной частью постоянного обновления красной крови в организме.

Образование билирубина

Гемоглобин превращается в билирубин в ретикулоэндотелиальной системе, главным образом в печени, селезенке и костном мозге посредством сложного комплекса окислительно-восстановительных реакций. Конечным продуктом распада является биливердин, не содержащий железа и белковой части. Клетки ретикулоэндотелиальной системы выделяют в кровь непрямой, свободный билирубин. За сутки у человека распадается около 1% циркулирующих эритроцитов с образованием 100 - 250 мг билирубина, при этом 5 - 20% билирубина образуется из гемоглобина не зрелых, а преждевременно

разрушенных эритроцитов и из других гемсодержащих веществ. Это так называемый шунтовой или ранний билирубин.

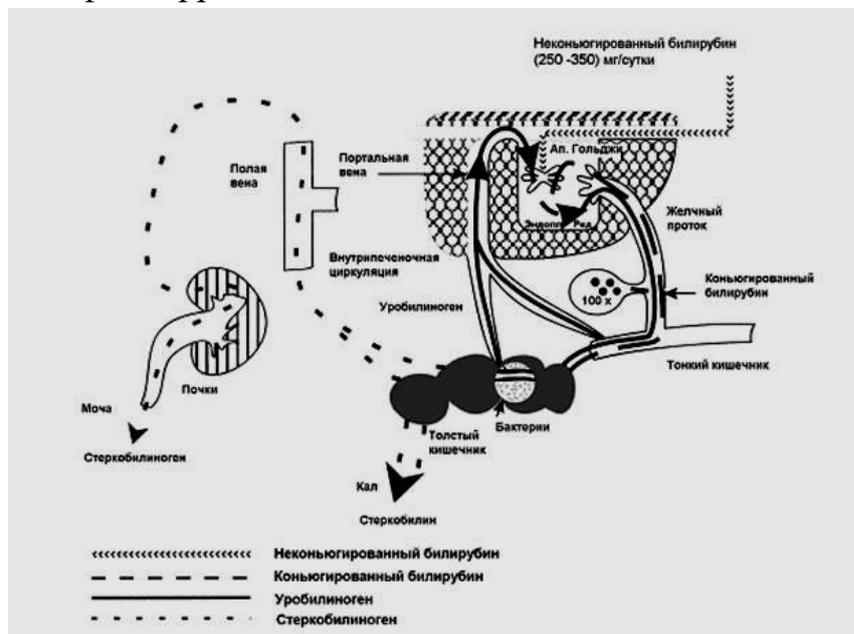
Исследованиями с введением в организм изотопных предшественников гема (15N- и 14C-глицин) установлено, что большинство образующихся меченых желчных пигментов выделяются с калом в виде уробилина или стеркобилина в период между 90-м и 150-м днем после введения изотопа, что соответствует продолжительности жизни.

Выявлено незначительное содержание меченого пигмента в кале сразу же после применения изотопного предшественника, составляющее от 10 до 20% всей меченой пигментной экскреции, что соответствует раннему, или шунтовому, билирубину.

Значительное увеличение образования раннего билирубина обнаружено при болезнях, связанных с неэффективным эритропозом, таких, как железодефицитная анемия, пернициозная анемия, талассемия, сидеробластическая анемия, эритропоэтическая порфирия, свинцовое отравление.

При этих состояниях количество раннего пигмента колеблется от 30 до 80% всех желчных пигментов. Больные с этой патологией имеют значительно увеличенную фекальную уробилиногенную экскрецию как следствие увеличенного тотального желчного пигментного оборота, но без укорочения жизни эритроцитов периферической крови.

Существование второго неэритроцитного компонента раннего билирубина доказано с применением меченой аминокислоты, являющейся маркером гема из других источников. Наиболее вероятным источником неэритроцитного гема служат печеночные протеиды: миоглобин, цитохромы, каталаза и триптофанпирролаза печени.



Обмен билирубина

Печень выполняет три важнейшие функции в обмене билирубина: захват билирубина из крови печеночной клеткой, связывание билирубина с глюкуроновой кислотой и выделение связанного билирубина из печеночной клетки в желчные капилляры. Перенос билирубина из плазмы в гепатоцит происходит в печеночных синусоидах.

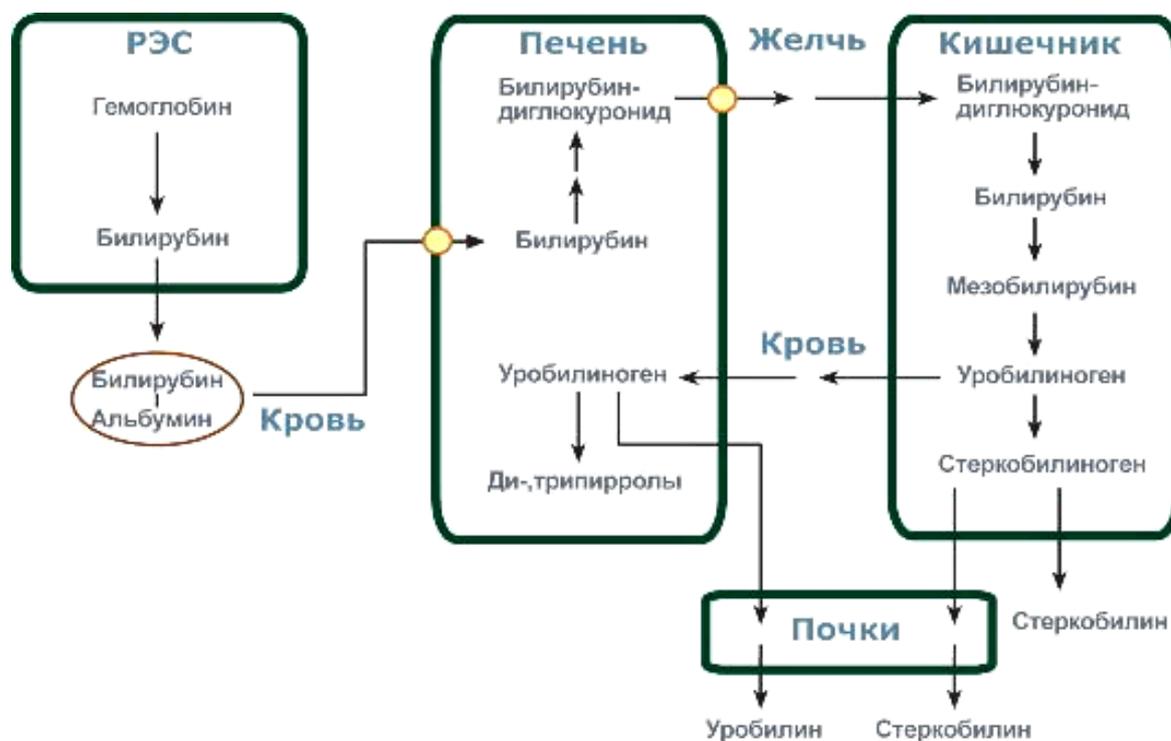


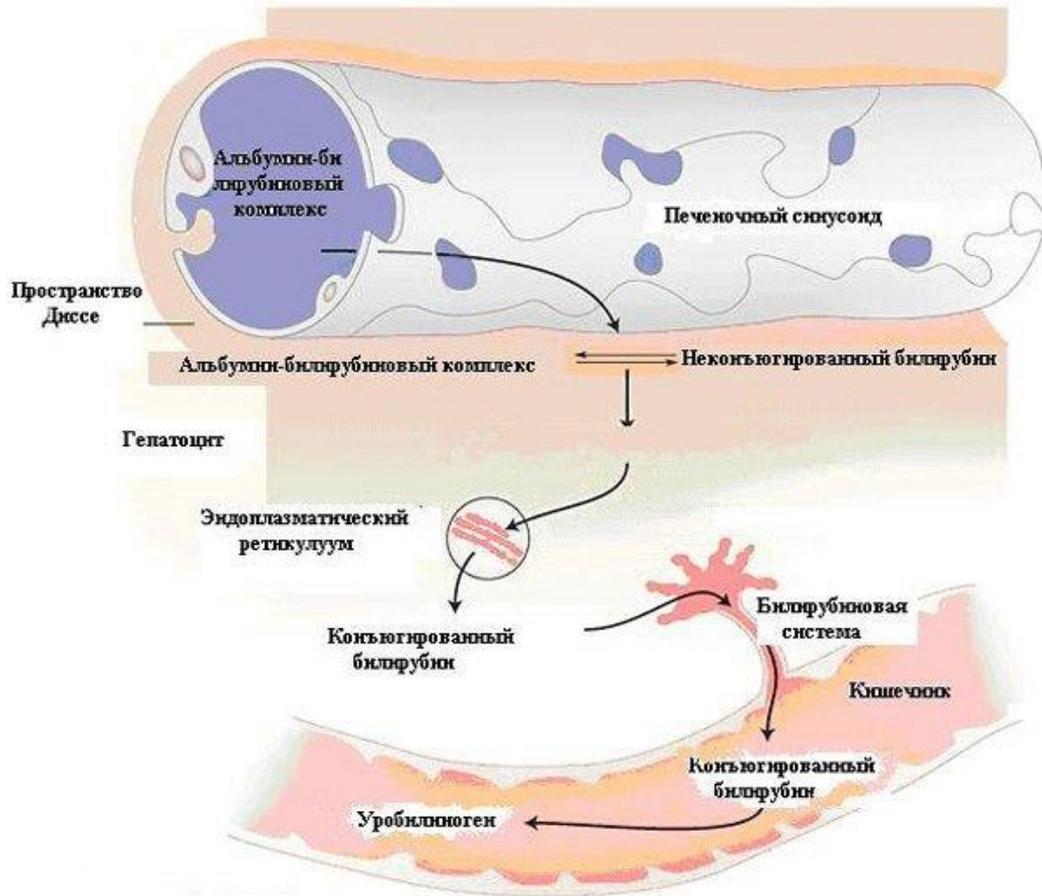
Схема обмена билирубина в норме

Свободный (непрямой) билирубин отделяется от альбумина в цитоплазматической мембране, внутриклеточные протеины захватывают билирубин и, возможно, ускоряют перенос билирубина в гепатоцит. А. J. Levi и соавт. изолировали из цитоплазмы печени 2 неспецифических связывающих протеина, обозначенных как Y- и Z-протеины, которые, по мнению авторов, отвечают за большую часть внутриклеточного захвата билирубина. Протеин Y присутствует в печени в относительно большом количестве и связывает также другие органические анионы, такие, как бромсульфалеин, метаболиты кортизона. Предполагают, что печеночная мембрана активно участвует в захвате билирубина из плазмы.

Непрямой билирубин в клетке переносится в мембраны эндоплазматической сети, где билирубин связывается с глюкуроновой кислотой. Эта реакция катализируется специфическим для билирубина ферментом УДФ-глюкуронилтрансферазой. Соединение билирубина с сильно поляризующей глюкуроновой кислотой делает его растворимым в воде, что и обеспечивает

переход в желчь, фильтрацию в почках и быструю (прямую) реакцию с диазореактивом.

Образующийся пигмент называется связанным или прямым билирубином.

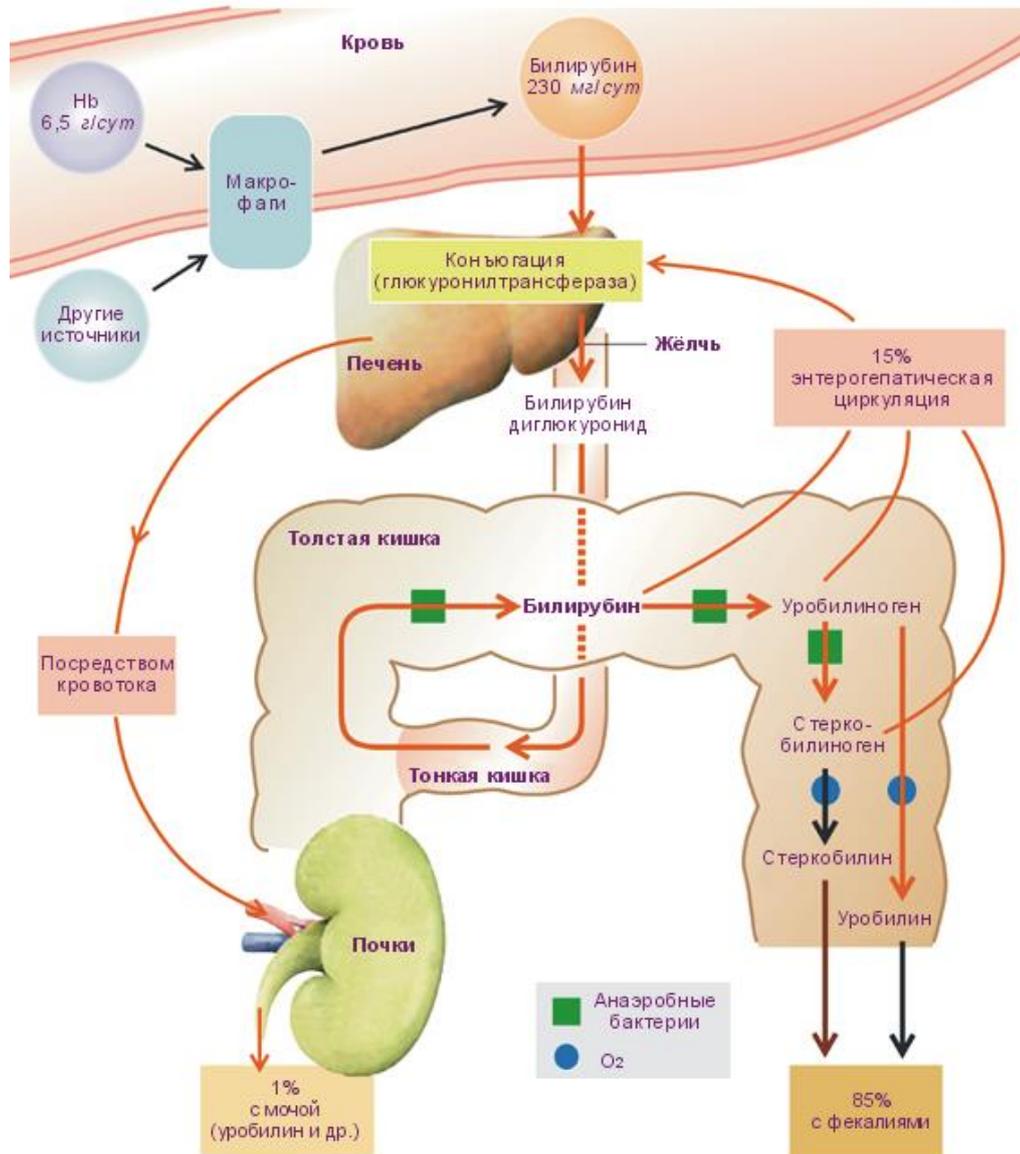


Метаболизм билирубина в печени.

Транспорт билирубина

Выделение билирубина в желчь представляет собой конечный этап обмена пигмента в печеночных клетках. В желчи обнаруживается лишь небольшое количество несвязанного билирубина, связывание требуется для экскреции пигмента печенью. Некоторые вещества конкурируют с билирубином за путь выделения в желчь и могут вызвать желтуху. Печень способна выделить пигмента в 10 раз больше, чем его образуется в физиологических условиях. Таким образом, у здорового человека есть большой функциональный резерв для экскреции билирубина. При ненарушенном связывании переход билирубина из печени в желчь зависит от скорости секреции желчи. Предполагают, что экскреция билирубина находится под гормональным контролем, так как скорость выделения связанного билирубина уменьшается у гипофизэктомированных животных и может быть нормализована гипофизарными гормонами или тироксином. Билирубин выделяется из печени

в желчь с помощью цитоплазматических мембран билиарного полюса гепатоцита, лизосом и аппарата Гольджи.



Конъюгация билирубина в печени и его секреция в жёлчь.

Метаболизм желчных пигментов в печени.

Связанный билирубин в желчи образует макромолекулярный комплекс (мицеллу) с холестерином, фосфолипидами и желчными солями. С желчью билирубин выводится в тонкий кишечник. У взрослого человека кишечные бактерии восстанавливают пигмент с образованием уробилиногена. Небольшая часть билирубина (около 10%) восстанавливается до уробилиногена на пути в тонкий кишечник во внепеченочных желчных ходах и желчном пузыре. Из тонкого кишечника часть образовавшегося уробилиногена всасывается через

кишечную стенку, попадает в v.portae и током крови переносится в печень (так называемая кишечно-печеночная циркуляция уробилиногена). В печени пигмент полностью расщепляется. Однако незначительное количество уробилиногена может попадать в общий круг кровообращения и тогда определяется в моче (0 - 4 мг/сутки). Основное количество уробилиногена из тонкого кишечника поступает в толстый и выделяется с калом. Количество фекального уробилиногена варьирует от 47 до 276 мг в день в зависимости от массы тела и пола (у мужчин немного больше). Исследованиями установлено, что в норме только 50% дневной продукции билирубина выявляется в виде фекального уробилиногена. Это несоответствие связано с различными превращениями билирубина в кишечнике и методическими трудностями его определения.

Мочевая экскреция желчных пигментов. Уробилиноген, определяющийся в моче у здоровых людей в небольшом количестве, может повышаться при увеличении фекального уробилиногена (гемолиз), а также когда имеется повышенный уровень связанного билирубина в плазме. Клиническое значение имеет то, что при нарушении функции печени уробилиноген может быть обнаружен в моче до того, как выявляется желтуха. При механической желтухе уробилиноген в моче отсутствует.

Билирубин в моче (желчные пигменты) появляется только при увеличении в крови связанного (прямого) билирубина.

Внешнесекреторная функция печени - образование и выделение желчи имеет жизненно важное значение для организма.

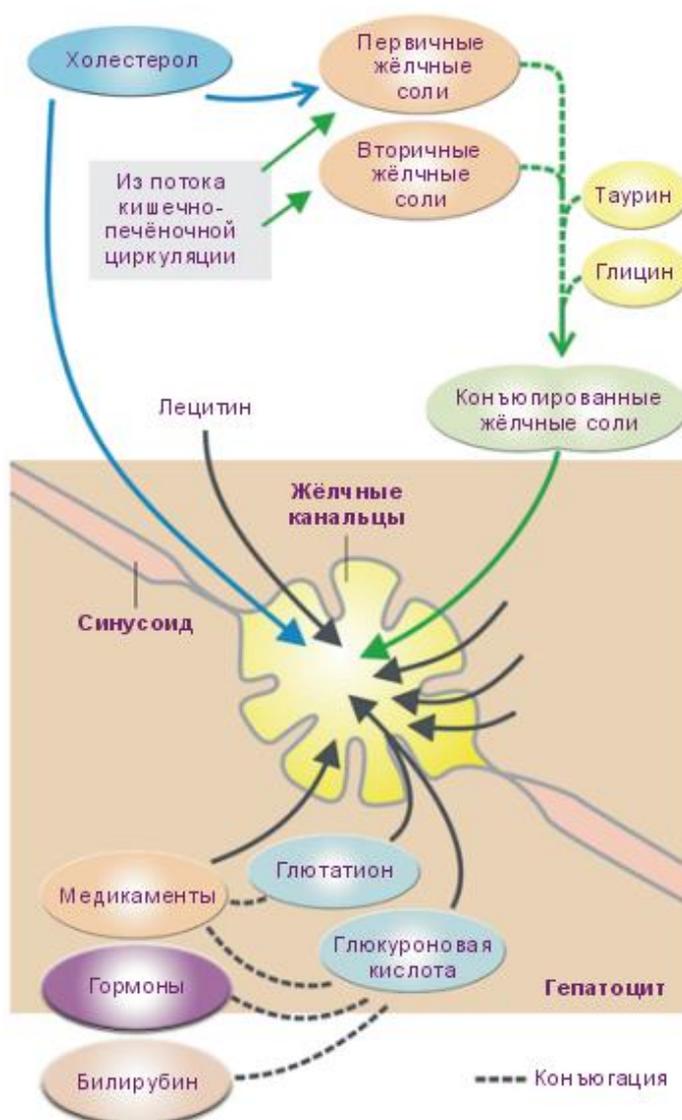
Желчь - сложный водный раствор органических и неорганических веществ, с осмотическими свойствами, близкими к таковым плазмы. Основными органическими компонентами желчи являются желчные кислоты, фосфолипиды, холестерин и желчные пигменты. Другие органические составляющие, включая протеины, присутствуют в очень малых концентрациях. Желчные кислоты и фосфолипиды (лецитин) составляют основную часть твердой фракции желчи. В печеночной желчи человека нормальные концентрации желчных кислот имеют значения от 3 до 45 ммоль/л (140 - 2230 мг%) или 8 - 53% общей твердой части желчи, концентрация лецитина от 1,4 до 8,1 г/л или от 9 до 21% твердой части, концентрация холестерина от 2,52 до 8,32 ммоль/л (97 - 320 мг%), что соответствует 3 - 11% твердого осадка. Концентрация билирубина определяется цифрами от 205,25 до 1197,28 мкмоль/л (12 - 70 мг%) или от 0,4 до 2% твердого осадка. В желчном пузыре концентрация всех составляющих значительно выше, что связано с реабсорбцией воды и неорганических электролитов.

Фиксированное соотношение концентрации желчных кислот, фосфолипидов и холестерина обеспечивает им более высокую растворимость в воде.

Речь идет об образовании устойчивой мицеллы, которая впоследствии была названа липидным комплексом. На его поверхности могут адсорбироваться другие компоненты желчи.

Физиологическая роль липидного комплекса заключается, таким образом, в обеспечении не только эффективного пищеварения, но и функционирования особой выделительной системы: из печени в кишечник.

Основные компоненты желчи (желчные кислоты, фосфолипиды, холестерин), всасываясь в кишечнике, постоянно совершают печеночно-кишечный круговорот, что позволяет поддерживать оптимальную концентрацию активных компонентов желчи в период пищеварения, а также разгружает обмен веществ и облегчает синтетическую работу печени. Нарушения состава желчи могут способствовать образованию конкрементов в желчевыводящих путях.



Секреция жёлчи печенью. Компоненты жёлчи.

Желчные кислоты (ЖК) являются важнейшим стабилизатором коллоидного состояния желчи. Желчные кислоты синтезируются из холестерина, и на это расходуется около 40% его содержания в организме. В печени человека образуются две 2 4-углеродные желчные кислоты: холевая (ХК) и хенодезоксихолевая (ХДХК).

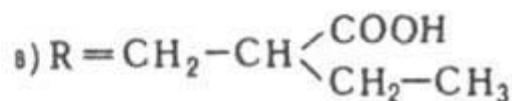
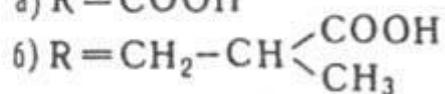
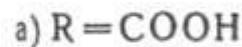
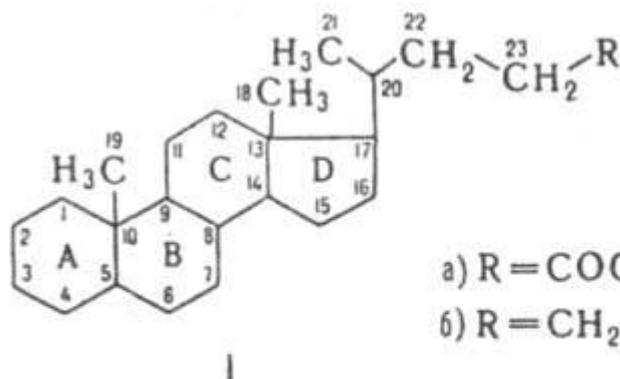
Первым этапом при синтезе холевой кислоты является 7 α -гидроксилирование холестерина с образованием 5-холестен-3 β , 7 α -диола, которое катализируется микросомальной фракцией гомогената печени. Затем через серию промежуточных реакций, включающих 12 α -гидроксилирование и редуцирование двойной связи в 5 положении, образуется 5 β -холестен-3 α , 73 α , 12 α -триол. Окисление его боковой цепи, катализируемое митохондриальной фракцией гомогената печени, приводит к образованию холевой кислоты или, точнее, холил-КоА-эстера.

Структурные изменения, происходящие при преобразовании холестерина в хенодезоксихолевую кислоту, те же самые, что и при образовании ХК, за исключением введения 12 α -гидроксильной группы.

Скорость синтеза ХК у людей, изученная радиоизотопным методом, составляет около 200 - 300 мг/сут и равна скорости синтеза ХДХК. Общий синтез первичных ЖК, таким образом, составляет у здорового взрослого человека приблизительно 400 - 600 мг/сут. В нормальных условиях это количество равно суточной потере ЖК с калом и мочой.

При различных состояниях, ведущих к уменьшению пула ЖК (потеря желчи через фистулу, прием холестирамина, резекция тонкой кишки), синтез ЖК увеличивается в 5 - 10 раз. В противовес этому внутривенное или пероральное введение ЖК угнетает холатообразование. Эти данные позволили прийти к заключению, что биосинтез ЖК регулируется по типу обратной отрицательной связи на основании количества ЖК, проходящих через печень в единицу времени. В опытах *in vitro* на крысах и на изолированной печени кролика показано, что основным ферментом, регулирующим биосинтез ЖК, является 7 α -гидроксилаза; 12 α -гидроксилаза может выполнять вторичную регулируемую функцию, определяя отношение ХК/ХДХК.

Образующиеся на конечном этапе синтеза ЖК КоА-эстеры желчных кислот связываются с таурином (Т) или глицином (Г). При этом образуются тауро- и глицинконъюгаты ЖК. Отношение Г/Т конъюгатов зависит от возраста, питания, гормонального профиля и колеблется у здоровых людей от 2 до 6. Увеличение коэффициента Г/Т до 9 - 15 наблюдается при выключении активного илеального транспорта ЖК, потере желчи через фистулу желчного пузыря и приеме холестирамина, а также при изменении бактериальной флоры кишечника.



Некоторые желчные кислоты

У здоровых людей в сыворотке крови содержится небольшое количество неконъюгированных (свободных) ЖК, а в желчи обнаруживаются только следы свободных ЖК.

Неконъюгированные ЖК менее растворимы и легко осаждаются из раствора, образуя физиологически неактивные соединения ЖК при pH 6,5 - 7,0. pH пузырной желчи колеблется от 6 до 7, а печеночной от 7,3 до 7,7, соли конъюгированных ЖК выпадают в осадок лишь при pH 4,3 - 5,0, почти не наблюдающейся в кишечнике. Конъюгация снижает константу ионизации желчных кислот. Неионизированные ЖК абсорбируются в тощей и проксимальном отделе подвздошной кишки посредством пассивной неионной диффузии со скоростью, пропорциональной их внутрикишечной концентрации и активности. Конъюгация служит для предотвращения преждевременной абсорбции ЖК в проксимальном отделе тонкого кишечника и удерживает эти важные соединения в просвете кишки в концентрациях, достаточных для осуществления мицеллярной фазы переваривания и абсорбции жиров.

В случаях деконъюгации ЖК ненормально пролиферирующей бактериальной флорой в тонкой кишке они быстро всасываются, что может привести к недостаточной для абсорбции жиров внутрикишечной концентрации желчных. Недавно было показано, что в печени человека желчные кислоты связываются не только с аминокислотами, но и сульфатными групп. Однако в нормальных условиях этот процесс, по-видимому, не играет важной роли в метаболизме полигидроксилированных желчных кислот.

Можно выделить два пути возвращения желчных кислот. Портальный путь, когда вещества, абсорбированные из кишечника, попадают в воротную вену и транспортируются непосредственно в печень, и экстрапортальный путь, когда всосавшиеся в кишечнике вещества по лимфатическим путям проходят в

лимфатический проток, а затем в верхнюю полую вену и разносятся током крови по всему организму. В печень эти вещества возвращаются через печеночную артерию.

Основная масса всосавшихся в кишечнике желчных кислот (98%) поступает в печень по системе воротной вены, а около 2% желчных кислот по лимфатическим путям попадают в общий кровоток, а затем захватываются печенью. ЖК, абсорбированные из просвета кишечника, попадая в воротную вену, связываются с альбумином и транспортируются в печень.

Эндотелиальный барьер печеночных синусоидов эффективен только для эритроцитов, так что желчные кислоты, как и другие вещества, связанные с белком плазмы (билирубин, бромсульфалеин, индоциан зеленый), легко проходят в пространство Диссе, приближаясь к микроворсинчатой поверхности гепатоцитов.

Фаза насыщения в процессе поглощения бромсульфалеина, а также конкурентные отношения между билирубином, бромсульфалеином и индоцианом позволяют предположить существование медиаторов - переносчиков для транспорта веществ из пространства Диссе в гепатоцит.

При однократном прохождении крови через печень извлекается около 90 - 95% ЖК. Благодаря такой эффективности захвата гепатоцитами уровень ЖК в периферической крови крайне низок. Почечный клиренс ЖК очень мал, поэтому почти все ЖК, попавшие в общий кровоток, возвращаются в печень. Деконъюгированные в кишечнике ЖК захватываются печенью менее эффективно, чем конъюгированные.

Мало изучен механизм концентрации желчных кислот внутри гепатоцитов. Желчные кислоты, как и некоторые другие анионы (бромсульфалеин, флюоресцеин), достигают высокой концентрации в гепатоците перед экскрецией в желчь. Накопление вещества в гепатоците в более высокой концентрации, чем в плазме, может быть следствием активного процесса поглощения или внутриклеточного связывания. Желчные кислоты, деконъюгированные кишечной микрофлорой, в гепатоците активируются, соединяясь с КоА, и вновь конъюгируются. Затем эти желчные кислоты быстро выделяются в желчь. К рециркулирующим желчным кислот добавляется небольшое количество вновь синтезированных желчных кислот.

Поступившие в кишечник ЖК участвуют в процессе пищеварения и всасывания жиров и постепенно абсорбируются путем пассивной неионной диффузии на протяжении тонкого кишечника. Основная часть желчных кислот активно абсорбируется в дистальном отделе подвздошной кишки.

Около 10% ЖК, невсосавшиеся в тонком кишечнике, переходят в толстый кишечник. Соли парных желчных кислот в терминальной части тонкого

кишечника и в толстом кишечнике деконъюгируются бактериями, которые содержат фермент, способный разрывать пептидную связь; такого фермента нет в пищеварительных соках. Под воздействием микрофлоры толстого кишечника происходит ряд изменений в химической структуре желчных кислот. Первым этапом становится удаление 7 α -гидроксильной группы. Таким образом из первичных образуются вторичные желчные кислоты; из ХК образуется дезоксихолевая (ДХК), а из ХДХК - литохолевая (ЛХК).

В толстом кишечнике всасывается большая часть ДХК и лишь незначительное количество ЛХК, вероятно, вследствие ее малой растворимости, абсорбции каловыми массами и превращения в другие метаболиты. В печени ЛХК частично связывается с глицином или таурином, а основное количество выделяется в желчь с сульфатами. Сульфат ЛХК абсорбируется в терминальном отделе подвздошной кишки, но меньше, чем другие желчные кислоты.

Детоксицирующая и клиренсная функция печени.

Детоксикации подвергаются вещества, образуемые микробами в кишечнике и через портальную систему попадающие в печень. Это токсические продукты обмена аминокислот - фенол, крезол, скатол, индол, аммиак. Реакции детоксикации осуществляются с помощью ферментов, связанных с гладким эндоплазматическим ретикулумом и митохондриями. Окислительные процессы нейтрализуют ароматические углеводороды, некоторые стероидные гормоны, атофан. К окислительным процессам относятся дегидрирование этанола под действием алкогольдегидрогеназы. Последняя превращает этиловый спирт в альдегид с последующим его окислением. Восстановительные реакции делают безвредными многочисленные нитросоединения, в том числе 2,4-динитрофенол, превращающиеся в аминсоединения. Детоксикация ряда лекарственных веществ, например сердечных гликозидов, алкалоидов, происходит в результате гидролиза.

Некоторые вещества детоксицируются путем включения в синтез веществ, безразличных для организма или используемых в различных метаболических процессах (включение аммиака в синтез мочевины, нуклеиновых кислот).

Важнейшей реакцией детоксикации является конъюгация, ведущая к инактивированию или повышению растворимости и ускорению выведения образующихся продуктов. Обезвреживание происходит за счет соединения с глюкуроновой или серной кислотой. С помощью конъюгации инактивируются стероидные гормоны, билирубин, желчные кислоты, ароматические углеводороды и их галогенопроизводные. В качестве обезвреживающих веществ в организме используются также глицерин, таурин, цистеин для

образования парных соединений ЖК, бензойной кислоты, никотиновой кислоты.

Химический клиренс крови может осуществляться печенью путем избирательного поглощения вещества из крови и выделения его из организма желчью без химических превращений, например, холестерин может частично выделяться с желчью в неизменном виде.

Нерастворимые частички удаляются из крови путем активного фагоцитоза купферовскими клетками. Фагоцитарные клиренсные функции купферовских клеток связаны прежде всего с их иммунной защитной ролью, они выступают в качестве фиксаторов иммунных комплексов. Купферовские клетки наряду с другими клетками ретикулоэндотелиальной системы фагоцитируют различные инфекционные агенты, удаляют из тока крови разрушенные эритроциты.

Обмен гормонов и витаминов

Стероидные гормоны (глюкокортикостероиды, андрогены, эстрогены, альдостерон) образуются вне печени, но ей принадлежит важнейшая роль в их инактивации и распаде. Именно печень осуществляет ферментативную инактивацию и конъюгацию стероидных гормонов с глюкуроновой и серной кислотами. Печень активно влияет на гомеостатическую регуляцию уровня глюкокортикоидных гормонов. Она синтезирует также специфический транспортный белок крови - транскортин, который связывает гидрокортизон, делая его временно неактивным.

Инактивация серотонина и гистамина совершается путем окислительного дезаминирования с участием высокоактивной МАО и гистаминазы. Повышение концентрации гистамина может быть одной из причин кожного зуда и язвообразования в желудочно-кишечном тракте.

Печень участвует в обмене почти всех витаминов, в ней происходит их депонирование и частично разрушение. Обмен витамина А на всех этапах прямо зависит от функции печени. Всасывание поступающего с пищей жирорастворимого витамина А в кишечнике вместе с другими веществами липидной природы происходит благодаря эмульгирующему действию желчи. Большая часть витамина А накапливается печенью в мельчайших жировых капельках в цитоплазме печеночных и купферовских клеток. Так же, как и в кишечнике, в печени каротин превращается в витамин А.

При заболеваниях печени нарушаются всасывание в кишечнике, накопление в печеночной ткани и поступление витамина в кровь. Присутствие желчи в кишечнике - необходимое условие всасывания и других жирорастворимых витаминов - D, E, K. Витамин E (токоферол) ингибирует процессы окисления, и его недостаток в организме ведет к повреждению паренхимы печени. Витамин K участвует в синтезе факторов протромбинового комплекса, осуществляемом

гепатоцитами, и недостаточное его всасывание в кишечнике служит одной из причин гипопротромбинемии и геморрагического диатеза при патологии печени.

Обмен большинства витаминов комплекса В непосредственно связан с функцией печени. Многие из них входят в состав коферментов. Функции окислительных дыхательных ферментов связаны, в частности, с присутствием в ткани витамина В1, депонируемого в форме кокарбоксилазы и участвующего в декарбоксилировании кетокислот. Витамин В2 (рибофлавин) активно участвует в окислительном дезаминировании аминокислот. Витамин В5 (пантотеновая кислота) входит в состав ацетилкоэнзима А и непосредственно связан с последними этапами цикла Кребса в образовании конечных продуктов метаболизма белков, жиров, углеводов, детоксикацией ароматических аминов, сульфонамидов и др. Витамин В6 (пиридоксин) является коэнзимом ферментов, участвующих в трансаминировании и декарбоксилировании аминокислот, в катализе основных жирных кислот, входит в состав фосфорилазы, гистаминазы.



Обмен ферментов

Все метаболические процессы в печени осуществляются только благодаря содержащимся в гепатоцитах соответствующим ферментам. Синтез ферментов является одной из важнейших функций печени, а динамическое постоянство

ферментных констелляций в печени - необходимое условие ее нормального функционирования. Ферменты имеют белковую природу и синтезируются рибосомами. Вместе с тем все клеточные органеллы обладают своим специфическим набором ферментов, определяющим их биологическую роль. Митохондрии содержат главным образом ферменты энергетического обмена (ферменты окислительного фосфорилирования, цикла Кребса, АТФ-азы и др.). С гранулярным эндоплазматическим ретикулумом связаны ферменты белкового синтеза, с гладкой его частью - ферменты углеводного, липидного обмена, большинства реакций детоксикации, с лизосомами - основные гидролазы.

В процессе распада большинство ферментов подвергается протеолизу. Другой путь разрушения ферментов состоит в прижизненной термической инактивации. Некоторые ферменты выделяются с желчью (щелочная фосфатаза, лейцинаминопептидаза) или с мочой (амилаза).

Патологические процессы в печени вызывают различные нарушения ферментативного равновесия в ней и изменение активности ферментов печеночного происхождения в сыворотке крови. Определение активности тех или других ферментов в сыворотке крови позволяет судить о характере и глубине поражения различных компонентов гепатоцитов.

В клинической практике ферменты разделяют по функции клеток печени и их мембран, определяющих активность этих ферментов в сыворотке крови .

Это разделение весьма удобно для клинического анализа ферментных сдвигов. Выделяют следующие группы ферментов.

Секреторные синтезируются гепатоцитами и в физиологических условиях выделяются в плазму, выполняя в ней определенные функции. Это собственные ферменты плазмы (сыворотки) крови. К ним относятся холинэстераза, церулоплазмин, про- и частично антикоагулянты.

Индикаторные ферменты выполняют определенные внутриклеточные функции. Некоторые из них (лактатдегидрогеназа, аланин- и аспартатаминотрансферазы, альдолаза) в физиологических условиях в небольших количествах постоянно присутствуют в плазме крови, другие выявляются в сыворотке только при глубоких повреждениях печени. Физиологическая роль ферментов, постоянно присутствующих в плазме, неясна. Предполагают, что выход ферментов в кровь в физиологических условиях связан с состоянием клеточной мембраны, так как для поддержания определенной плотности мембраны нужен постоянный расход энергии.

Вероятно, присутствие ферментов в плазме в нормальных условиях зависит от места расположения фермента в гепатоците и его способности проникать через клеточную мембрану. Индикаторные ферменты в зависимости от расположения

в клетке разделяются на цитоплазматические (лактатдегидрогеназы, аланинаминотрансфераза), митохондриальные (глутаматдегидрогеназа) и ферменты, встречающиеся в обеих клеточных структурах - аспаратаминотрансфераза и малатдегидрогеназа.

Экскреторные ферменты образуются в печени и частично в других органах, в физиологических условиях выделяются с желчью (лейцинаминопептидаза, 3-глюкуронидаза, 5-нуклеотидаза, щелочная фосфатаза).

Достижения клинической энзимологии в определении, места образования ферментов позволили разделить их по локализации:

1) универсально распространенные ферменты, активность которых обнаруживается не только в печени, но и в других органах - аминотрансферазы, фруктозо-1-б-дифосфатальдолаза;

2) печеночноспецифические (органоспецифические) - ферменты, активность которых исключительно или наиболее выявляется в печени. К ним относятся урокиназа, аргиназа, фруктозо-1-фосфатальдолаза, холинэстераза, орнитинкарбамилтрансфераза, сорбитдегидрогеназа и др.;

3) клеточноспецифические ферменты печени относят преимущественно к гепатоцитам, купферовским клеткам или желчным канальцам, (5I-нуклеотидаза, щелочная фосфатаза, аденозинтрифосфатаза);

4) органеллоспецифические ферменты, как уже указывалось выше, являются маркерами определенных органелл гепатоцита: митохондриальные (глутаматдегидрогеназа, сукцинатдегидрогеназа, цитохромоксидаза), лизосомальные (кислая фосфатаза, дезоксирибонуклеаза, рибонуклеаза), микросомальные (глюкозо-б-фосфатаза).

Подобная классификация не лишена недостатков хотя бы потому, что ряд печеночноспецифических ферментов не являются абсолютно специфичными для печени. Ее несомненное достоинство в том, что она значительно расширяет и детализирует оценку функциональных повреждений гепатоцитов с помощью сывороточной ферментограммы.



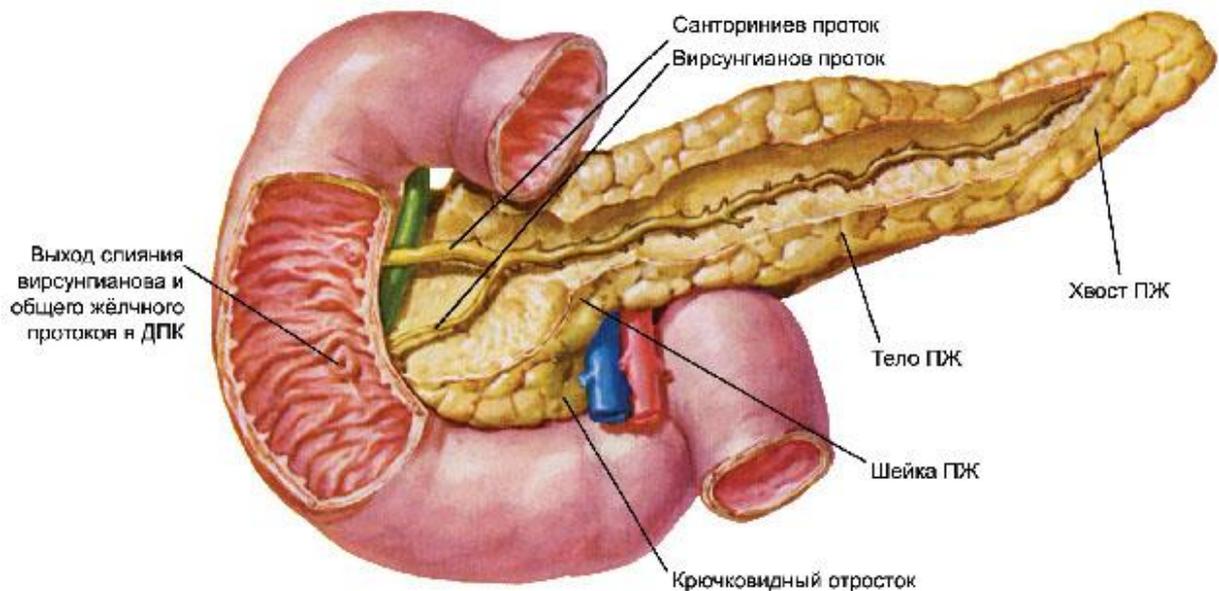
Возрастные изменения.

С возрастом в гепатоцитах повышается количество липофусцина, который окрашивает клетки в бурый цвет. Число делящихся клеток резко уменьшается. Ядра гепатоцитов увеличиваются в размерах — гипертрофируются, в них повышается содержание ДНК и наблюдается гиперхроматоз. В старческом возрасте отмечается разрастание соединительной ткани между печеночными дольками.

Регенерация. Печень обладает высокой способностью к физиологической и репаративной регенерации. У животных при удалении от 50 до 70 % ткани печени исходная ее масса восстанавливается уже на 10—14-й день. Процессы регенерации происходят путем компенсаторного увеличения размеров клеток (гипертрофии) и размножения гепатоцитов. Стимулирует регенерацию печени пища, богатая углеводами и белками.

Поджелудочная железа

Поджелудочная железа - это один из органов пищеварительной системы, выполняющий внешнесекреторную и внутрисекреторную функции. О работе поджелудочной железы и о том, какое значение она имеет в организме человека, люди стали задумываться гораздо позже, чем о значении в правильной жизнедеятельности всего организма, сердца или печени. Древние медики практически никогда не упоминали ее в своих работах. И это было в корне неверно.



Поджелудочная железа выполняет огромное количество функций, правильное и слаженное действие которых имеет большое значение для работы всего организма. Она является смешанной железой, включающей **экзокринную** и **эндокринную** части. Поджелудочная железа выделяет в просвет пищеварительной системы панкреатический сок, без которого невозможно переваривание любого вида пищи в организме и при этом отсутствии соляная кислота и желчь ничего не смогут сделать и человек очень быстро погибнет. Помимо этого, поджелудочная железа вырабатывает два гормона – инсулин и глюкагон, которые поступают непосредственно в кровь и регулируют уровень глюкозы в крови, чем оказывают влияние на процессы обмена углеводов и липидов во всех тканях и органах организма.

При нарушении процесса выработки инсулина у человека развивается сахарный диабет, и основным методом лечения которого до сих пор остается введение инсулина извне в виде ежедневных уколов.

Развитие

Источником развития паренхимы органа служат три закладки: одна дорсальная и две вентральные панкреатические почки, представляющие собой выросты энтодермы первичной кишки, причем один из вентральных зачатков либо сливается с другим, либо регрессирует.

Дорсальный зачаток развивается раньше вентрального и описывается у эмбрионов человека длиной 3 мм (3-я неделя развития) в виде выроста энтодермы дорсальной стенки двенадцатиперстной кишки, в так называемый гепато-панкреатической зоне; в процессе своего роста этот зачаток внедряется между двумя листками дорсальной брыжейки. У эмбрионов длиной 4-5 мм (4-я неделя развития) обнаруживается вентральный зачаток, возникающий в углу, образованном стенкой кишки и зачатком печени, и растущий в каудальном направлении. Позднее в результате вращения кишки и неравномерности роста кишечной стенки зачатки сближаются (эмбрион длиной 8 мм) и сливаются (эмбрион длиной 12 мм).

Закладки органа представлены скоплениями эпителиальных клеток, окруженных мезенхимой, затем в клеточных тяжах появляются просветы, образуется система трубочек, сообщающаяся через проток с полостью кишки. По мере слияния зачатков происходит образование единой протоковой системы органа. У человека главный (вирсунгов) проток образуется в результате анастомоза дистальной части дорсального протока с протоком вентральной закладки, открывающимся в двенадцатиперстную кишку. Проксимальная часть протока дорсальной железы, облитерируясь, теряет связь с кишкой уже у 8-недельного эмбриона; непостоянно она обнаруживается в дефинитивной поджелудочной железе в виде добавочного (санториниевого) выводного протока.

Поджелудочная железа образуется из материала дорсальной закладки, исключение составляет головка органа, большая часть которой развивается из вентрального зачатка. Ранние стадии развития органа отмечены интенсивным ростом энтодермального зачатка. Поджелудочная железа эмбриона 5-8 недель представлена системой ветвящихся в мезенхиме эпителиальных трубочек, количество и степень разветвленности которых значительно возрастают к концу указанного срока. Диаметр трубочек достигает 10-20 мкм, выстилающий их высокий призматический эпителий в отдельных участках имеет характер многорядного. Эпителий энтодермальных трубочек сохраняет свой индифферентный характер вплоть до 3-го месяца развития, когда происходит образование ацинусов и островков Лангерганса и параллельная цитодифференцировка, составляющих их элементов.

В вопросе о сроке дифференцировки эпителиальных клеток на экзо- и

эндокринные нет единой точки зрения. Большинство авторов указывают срок 10-12 недель как время появления первых ацинусов и островков Лангерганса. Последующая самостоятельность дифференцировки элементов внешнесекреторной паренхимы и инсулярного комплекса делает целесообразным раздельное рассмотрение процессов развития компонентов органа.

Экзокринный отдел. Появление первых ацинусов регистрируется у плодов 10-11-й недели развития. В литературе существуют указания как на более ранние (8-9-я неделя развития, так и более поздние (4-й месяц развития) сроки формирования концевых отделов. Первые концевые отделы представлены комплексом клеток, растущих из стенки энтодермальных трубочек и сгруппированных по типу железистых ацинусов; формирующиеся ацинусы сообщаются с полостью протоков. Новообразование концевых отделов, ветвление и разрастание мелких протоков продолжают с различной интенсивностью на протяжении всего периода внутриутробного развития. Дифференцировка секреторных клеток, выстилающих концевые отделы, сопровождается изменением их цитохимических характеристик: усиление тинкториальных свойств цитоплазмы, активное накопление в ней гликогена, повышение содержания белков и РНК (диффузная реакция). В процессе развития наблюдаются колебания содержания и топографии РНК в цитоплазме клеток: постепенное накопление РНК в базальной зоне, достигающее максимума к 16^{1/2}-17-й неделе, после 18-й недели сменяется прогрессивным снижением с последующим медленным нарастанием содержания РНК лишь к концу 8-го месяца развития. Увеличение содержания РНК предшествует, а снижение совпадает с появлением в центрально-апикальной зоне железистых клеток обильной мелкогранулярной секреторной зернистости, количество и распределение которой неравнозначны в клетках даже одного и того же ацинуса. Последнее может отражать как асинхронизм функциональной деятельности секреторных элементов, так и различную степень их дифференцированности на этом этапе развития.

Секретирование поджелудочной железы по слизисто-белковому типу, сохраняющееся практически на протяжении всего периода внутриутробного развития, подтверждает условность деления желез на чисто белковые и слизистые. По-видимому, описанная динамика является следствием того, что филогенетически более древний слизистый тип секреции в дальнейшем уступает место белковому. Продукты секреции поджелудочной железы, вероятно, участвуют в регуляции собственного пищеварения плода. Собственное пищеварение возникает уже у 11,5 недельного плода, а

заглатываемые плодом околоплодные воды можно рассматривать как питательное вещество - своеобразное „молоко“. Следует заметить, что ферментный состав панкреатического сока плода отличается своеобразием. Так, вплоть до 24-й недели развития в поджелудочной железе плодов не выявляется активность амилазы и липазы, для синтеза которых необходимы соответствующие субстраты; трипсиноген и химотрипсиноген выявляются в железе плодов весом не менее 500 г. Субмикроскопически секреторные клетки на начальных этапах функциональной деятельности характеризуются обилием низкоосмиофильных секреторных гранул различных размеров, заполняющих значительные площади цитоплазмы; типичные зимогенные гранулы отсутствуют.

Вторая, половина эмбрионального развития железы знаменуется активизацией процессов морфофункционального становления внешнесекреторной паренхимы органа. У плода 5-6 мес уже отчетливо проявляется дольчатый характер строения железы, намечавшийся еще в более ранние сроки (12-13-я неделя развития). Подразделение железы на дольки заметно уже у 2½-месячного зародыша. Дольки разделены широкими прослойками соединительной ткани, еще значительно содержание последней и внутри дольки: в центральной зоне и между концевыми отделами. В центре долек располагаются ветвящиеся протоки, продолжается процесс новообразования ацинусов. Уже в начале второй половины беременности значительно возрастает число концевых отделов, имеющих форму типичных ацинусов. Ацинарные клетки пирамидальной формы, высотой около 12-15 мкм, окружают еще довольно широкий просвет ацинуса. Цитоплазма клеток эозинофильна; четкого зонального подразделения ее, определяющегося лишь к концу внутриутробного развития, еще не наблюдается. Вместе с тем, деление цитоплазмы секреторных клеток на две зоны: базальную - базофильную и апикальную - ацидофильную, уже отчетливо заметно к середине 5-го месяца эмбриогенеза. Отражением структурно-функциональных преобразований железистых клеток, свидетельством перехода на качественно новую ступень функционирования служит динамика морфо-цитохимических показателей. В ацинарных клетках изменяются ядерно-плазменные отношения, происходит развитие и передвижение внутриклеточных органелл, что указывает на смену преимущественно „ядерной“ локализации белкового синтеза на преимущественно „цитоплазматическую“, характерную для постнатального периода. Регистрируется постепенное нарастание содержания РНК (сначала в околоядерной, а затем в базальной зоне цитоплазмы), высокий уровень реакции на белок.

В составе секреторной зернистости, сохраняющей белково-слизистый характер, уже с 6-го месяца определяются гранулы, подобно „зрелому“ зимогену. Перестраиваются ферментные системы клеток: с начала синтеза зимогена в отдельных клетках обнаруживается слабая активность липазы, происходит постепенное снижение внутриклеточной активности щелочной фосфатазы. К концу периода внутриутробного развития в ацинарных клетках активно нарастает базофилия базальной зоны цитоплазмы; клетки концевых отделов отличаются высоким содержанием белков и практически полным отсутствием гликогена. В составе крупногранулярной зернистости белково-слизистой природы с большим постоянством обнаруживаются гранулы, тинкториальные свойства которых аналогичны зимогенным гранулам дефинитивной поджелудочной железы. Параллельно с морфофункциональным становлением концевых отделов железы происходит оформление внутриорганных выводных протоков, дифференцировка эпителия протоков. Центроацинозные клетки образуются по мере формирования ацинусов. Они представляют собой элементы терминальных участков протоков, вклинивающихся в просвет концевого отдела. По мере формирования долек отчетливо обнаруживается градация протоков (вставочный, внутридольковый, междольковый и т. д.). Однослойный эпителий, выстилающий систему протоков, изменяет высоту клеток в зависимости от калибра протока (от плоского или кубического в мелких до высокого цилиндрического в крупных протоках). На поздних этапах развития в слизистой оболочке крупных междольковых и главного выводного протока обнаруживаются бокаловидные клетки. На протяжении всего периода внутриутробного развития эпителий протоков характеризуется слабой эозинофилией цитоплазмы, низким содержанием РНК и белков. Значительным возрастным колебаниям подвержено внутриклеточное содержание гликогена, накопление которого в протоковой системе (12-13-я неделя) сменяется его постепенным исчезновением сначала из клеток мелких, а затем и крупных (23-24-я неделя) выводных протоков. Функциональная активность эпителия протоков развивающейся поджелудочной железы проявляется достаточно поздно: у плодов 23-24 недель в апикальной зоне эпителия мелких выводных протоков определяется незначительное количество ШИК-положительного секреторного продукта, с 28-30-й недели клетки крупных выводных протоков обнаруживают отчетливые признаки слизистой секреции.

Эндокринный отдел. Установление срока цитодифференцировки специфических для эндокринной части поджелудочной железы клеточных элементов тесно связано с выяснением вопроса о времени возникновения

первых островков Лангерганса. В установлении срока образования островков мнения исследователей расходятся. Ряд авторов относят время появления первых островков к 12-14-й неделе развития, другая группа авторов указывают более ранние сроки: 8-9-ю неделю развития.

Источником образования островков служат комплексы клеток протоков с ацидофильной цитоплазмой, богатые белками и РНК при низком содержании гликогена - островковые почки. У эмбриона 10-11 недель развития островок Лангерганса представляет собой комплекс клеток, растущих из стенки энтодермальной трубочки в направлении кровеносного капилляра. В дальнейшем происходит отшнуровка островка от стенки мелкого выводного протока, увеличение его размеров. В составе островков два вида клеток: А- и В-инсулоциты (11^{1/2}-12 нед развития), характеризующиеся присутствием в их цитоплазме специфической зернистости. На ранних этапах развития в островках преобладают В-инсулоциты, ориентированные вокруг кровеносного капилляра; их цитоплазма заполнена базофильной зернистостью. Несколько позднее (к концу 4-го месяца эмбриогенеза) дифференцируются незернистые D-клетки. По данным других авторов, D-клетки в островках обнаруживаются лишь после рождения ребенка.

Электронномикроскопические исследования показали, что на 3-м месяце внутриутробного развития в составе островков отчетливо выявляются два типа клеток: А- и В-инсулоциты с типичным строением секреторных гранул; у плодов 4 месяцев найдены смешанные формы А-клеток, содержащие как А-, так и D-гранулы.

Таким образом, для островкового аппарата характерны ранняя дифференцировка клеточных элементов, раннее проявление секреторной активности.

Описано 5 типов (стадий развития) островков, каждый из которых является преобладающим на том или ином этапе внутриутробного развития органа:

I стадия - возраст 10-13 нед. Островок, в составе которого уже отчетливо выявляются А- и В-инсулоциты, а также незернистые клетки, имеет вид узелка, растущего из стенки выводного протока и заворачивающегося вокруг кровеносного капилляра.

II стадия - возраст 13-15 нед. Происходит отшнуровка островка от стенки протока, увеличение его размеров. В-инсулоциты, окружающие капилляр, занимают центральную зону островка.

III стадия - начиная с 4-го месяца развития, появляются „биполярные“ островки с полюсным расположением комплексов А- и В-инсулоцитов.

IV стадия - с 5-го месяца преобладающим типом становится „плащевой островок“: А-инсулоциты как бы обрастают центральный комплекс В-

инсулоцитов и преобладают количественно.

в стадия - с 7¹/_г мес появляются островки зрелого типа: А- и В-инсулоциты, окружая синусоидные капилляры, равномерно распределены по всему островку.

В процессе развития меняется не только внутриостровковая топография эндокринных клеток; изменяется и их количественное соотношение, величина островков, их локализация, общий объем эндокринной ткани.

К 4¹/₂—5 мес развития островковый аппарат поджелудочной железы человека представлен уже достаточно большим количеством островков, большинство из которых отпочковалось от стенки протока. Островки располагаются как в составе долек, уже отчетливо намечающихся к этому периоду, так и в междольковой строме; небольшая часть островков окружена нежнволокнуистой соединительнотканной мембраной. Эндокринный аппарат поджелудочной железы плода 4¹/₂ месяцев составляет 3,7 % общей массы органа, причем основная масса эндокринной ткани представлена некрупными, лишенными мембраны островками, приобретающими „биполярный" вид. Привлекает внимание более обильное кровоснабжение островков по сравнению с экзокринной паренхимой. Вторая половина беременности характеризуется интенсивным ростом железы, бурным развитием ее островкового аппарата. Поджелудочную железу плода 5-6¹/₂ месяцев отличает высокое содержание эндокринной ткани (5,4-8%). Изменяется характер островков: происходит их укрупнение, увеличивается количество островков, окруженных мембраной, меняется взаиморасположение островковых элементов. Основную массу составляют полностью отшнуровавшиеся от протоковых стенок островки, приобретающие характер „плащевых" - центральный комплекс В-клеток окружен массой более мелких А-клеток, количество которых преобладает. Преобладание глюкагонпродуцирующих элементов является, по-видимому, отражением несовершенства коррелятивных гормональных связей на данном этапе развития и компенсирует недостаточную активность внеорганного контринсулярного аппарата.

Увеличение количества островков является следствием бурного развития последних из эпителия мелких выводных протоков, о чем свидетельствует обилие островков, еще связанных клеточными тяжами с протоками. Кроме того, присутствие эндокринных клеток в центральных зонах ацинусов дает повод говорить о возможности возникновения эндокринных элементов из центроацинозных клеток (компонентов вставочных отделов выводных протоков).

В последнее время активно дискутируется вопрос о возможности

трансформации дифференцированных ацинарных клеток в эндокринные, как еще одном источнике развития островковых элементов в эмбриональном и постнатальном периодах.

Эндокринная ткань плода 28-30 недель составляет около 4 % общей массы железы.

Таким образом, гистофизиогенез островкового аппарата в эмбриональный период качественно опережает развитие экзокринной паренхимы органа. Островки Лангерганса поджелудочной железы плода являются уже активно действующей эндокринной железой, тогда как функциональное становление экзокринной ткани - процесс более длительный, завершающийся лишь в постнатальном периоде. Островковые элементы значительно раньше приобретают все морфофункциональные черты, свойственные дефинитивным; исключение составляют лишь взаиморасположение и соотношение А- и В-клеток.

Свидетельством ранней гормональной активности инсулярного комплекса во внутриутробном периоде являются:

- а) раннее, почти с момента образования островков, появление секреторной зернистости в островковых элементах;
- б) наличие цинка в клетках островков, начиная с самых ранних этапов развития;
- в) смена преимущественно ядерной локализации синтеза белка на равномерную (начало процесса - 5 месяцев), что характерно и для постнатального периода;
- г) уменьшение к 14-й неделе содержания РНК в цитоплазме островковых клеток и возрастание в этот же период концентрации белка;
- д) периодическая грануляция островковых клеток и раннее обнаружение инсулина в ткани поджелудочной железы плода.

Развитие внутриорганного нервного аппарата идет одновременно с формированием железы, дифференцировка нервных элементов, начинаясь с завершением гистофизиологической дифференцировки секреторных элементов (7-9 мес), продолжается и после рождения ребенка.

Параллельно идет развитие кровеносной системы. Особенностью ее у плодов является значительно большее количество сосудистых пучков на единицу ткани, чем у детей и взрослых. Сосудистая система поджелудочной железы может считаться сформированной к 7-му месяцу.

Таким образом, к концу внутриутробного периода основные компоненты поджелудочной железы человека уже сформированы. Однако завершение процессов развития органа имеет место лишь в постнатальном периоде, что, вероятно, связано с изменением условий функционирования железы,

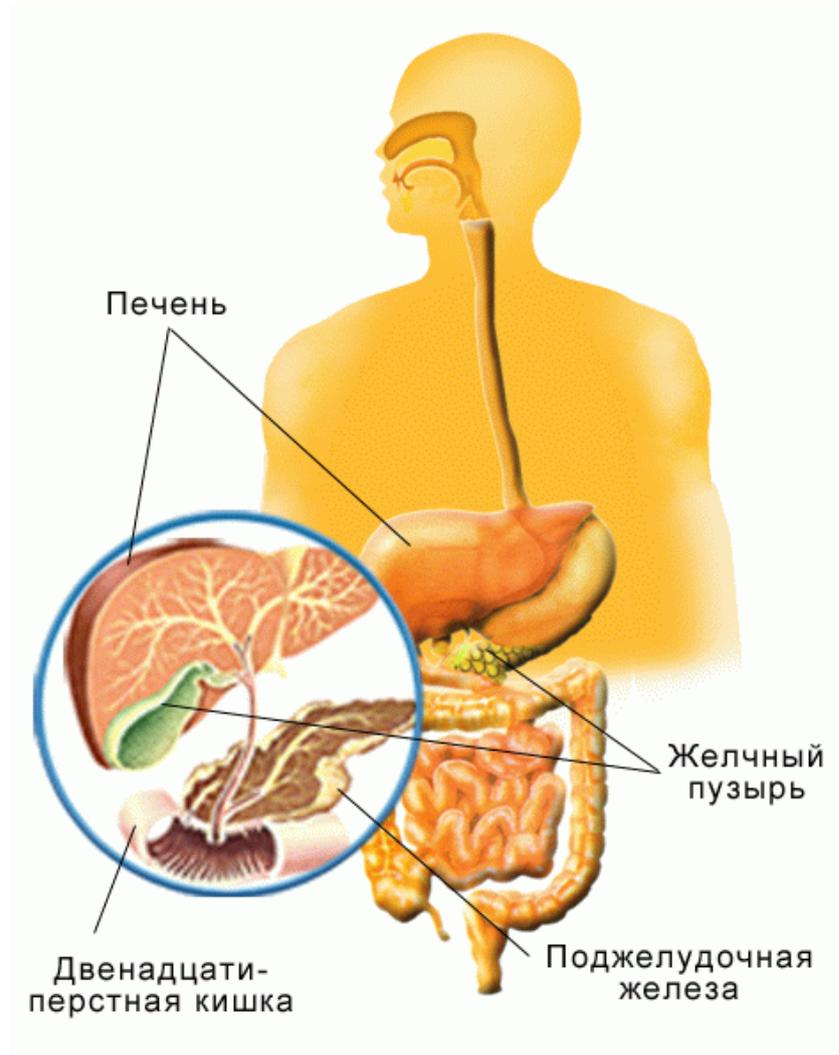
совершенствованием нейрогуморальных механизмов регуляции.

Анатомия и топография поджелудочной железы.

Поджелудочная железа человека представляет собой удлинённое дольчатое образование серовато-розоватого оттенка и расположена в брюшной полости позади желудка, тесно примыкая к двенадцатиперстной кишке. Орган залегает в верхнем отделе на задней стенке полости живота в забрюшинном пространстве, располагаясь поперечно на уровне тел I—II поясничных позвонков. Поджелудочная железа имеет длину около 20 см, а ширину и толщину примерно 3-4 см. Масса органа около 70—150 г.

Поджелудочная железа имеет головку, тело и хвост.

Поджелудочная железа покрыта блестящей капсулой, ответвления которой проникают вглубь ткани самой железы. На разрезе поджелудочная железа по внешнему виду похожа на отварное мясо. Ткань железы состоит из множества клеток, которые образуют ее дольки, а между дольками расположены кровеносные и лимфатические сосуды. Скопление клеток дают начало выводящим протокам, которые сливаются между собой и, в конце концов, образуют главный выводящий проток, который идет через всю железу от хвоста до головки. В области хвоста поджелудочной железы начинается выводной проток поджелудочной железы. Он проходит в теле и головке железы в направлении слева направо. По ходу проток принимает более мелкие протоки, постепенно увеличивается в диаметре и, наконец образует главный проток поджелудочной железы (главный проток Вирсунга). Главный проток поджелудочной железы, как правило, объединяется с общим жёлчным протоком и единым каналом для сока поджелудочной железы и для жёлчи впадает в просвет нисходящей части двенадцатиперстной кишки. Место объединения называется ампулой общего протока, или печёчно-поджелудочной ампулой. Она заканчивается большим сосочком двенадцатиперстной кишки. В месте впадения в ампулу проток поджелудочной железы имеет сфинктер протока поджелудочной железы.



Топография поджелудочной железы

Результатом внешнесекреторной деятельности поджелудочной железы является панкреатический сок. Это бесцветная жидкость, в состав которой входят, главным образом, пищеварительные ферменты, каждый из которых отвечает за переваривание какого-то компонента пищи:

- трипсин переваривает белковые вещества;
- липаза расщепляет сложные липиды до простых;
- амилаза, инвертаза и лактаза расщепляют различные виды углеводов.

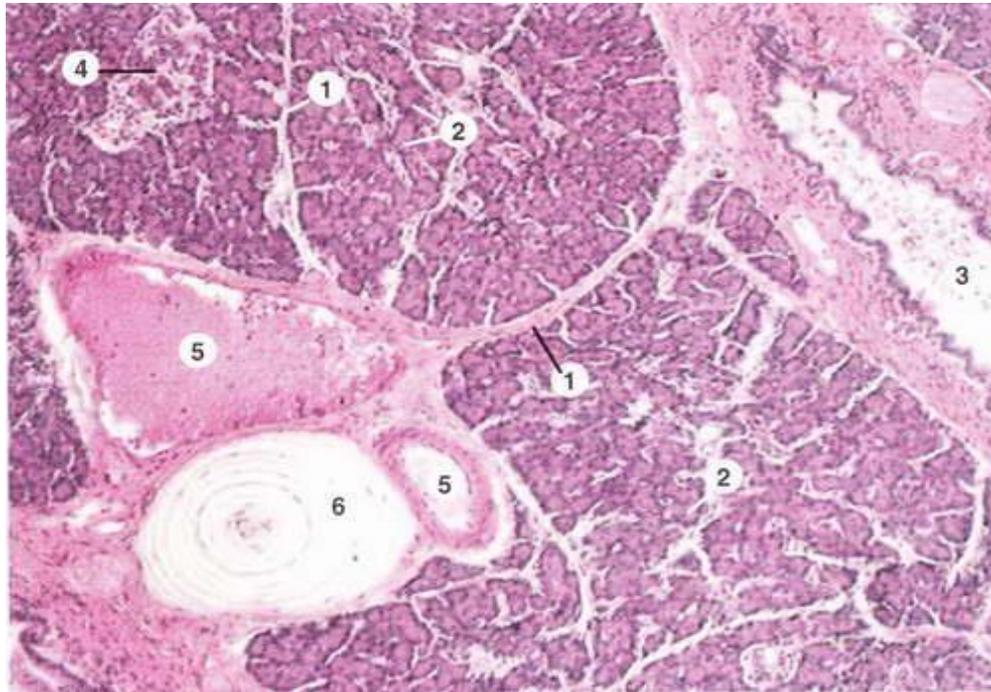
Поджелудочная железа вырабатывает гормоны, которые принимают участие в регулировании углеводного и липидного обмена во всем организме.

Морфология поджелудочной железы

По строению поджелудочная железа – сложная альвеолярно–трубчатая белковая железа. С поверхности орган покрыт тонкой соединительнотканной капсулой. Основное вещество разделено на дольки, между которыми залегают

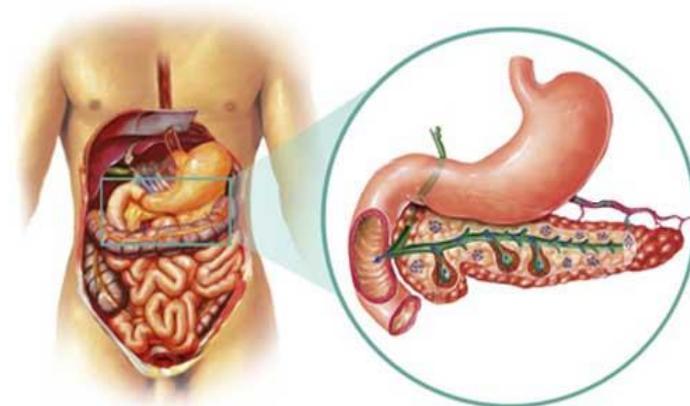
соединительнотканые тяжи, заключающие выводные протоки, сосуды, нервы, а также нервные ганглии и пластинчатые тельца.

**Окраска гематоксилином и эозином
Малое увеличение:**



- 1 — соединительнотканые перегородки (междольковые и внутридольковые);
 2 — экзокринные ацинусы;
 3 — междольковый выводной проток;
 4 — эндокринный островок;
 5 — кровеносные сосуды;
 6 — пластинчатое тельце (тельце Фатера — Пачини): инкапсулированное нервное окончание

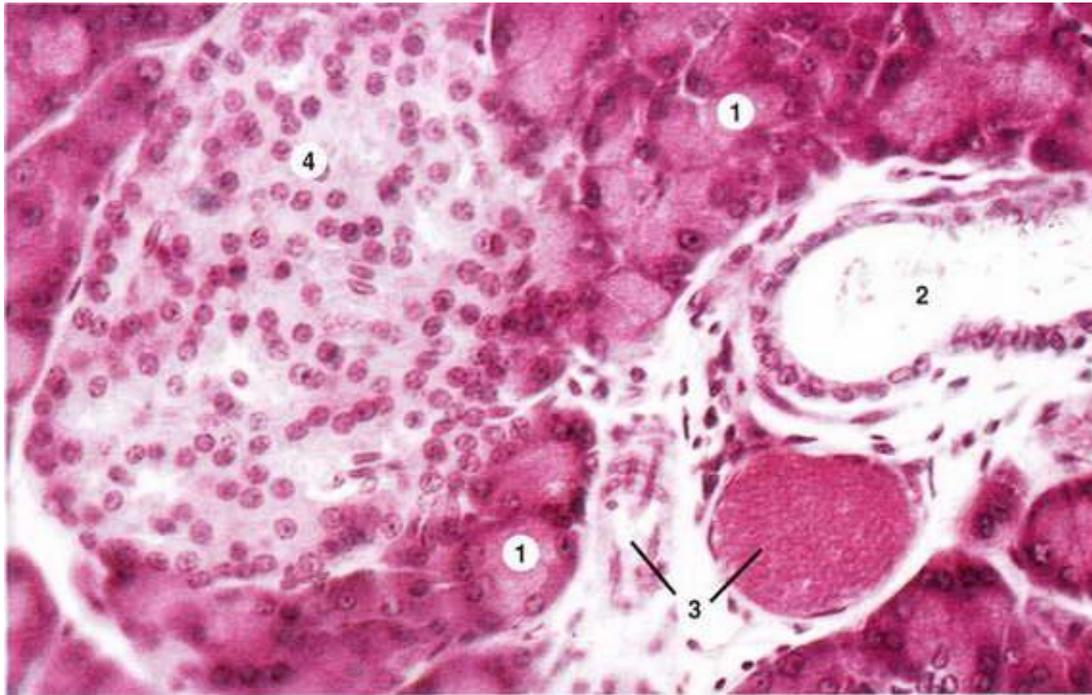
Дольки включают экзокринные и эндокринные части железы. На долю первой части приходится около 97 %, а второй — до 3 % всей массы железы.



Экзокринная часть

Эта часть поджелудочной железы в дольках представлена панкреатическими ацинусами, вставочными и внутридольковыми протоками, а также междольковыми протоками и общим панкреатическим протоком, открывающимся в двенадцатиперстную кишку.

Структурно-функциональной единицей экзокринной части поджелудочной железы является ацинус.



Ацинус включает секреторный отдел и вставочный проток, которым начинается вся протоковая система железы. Внешне ацинус напоминает мешочек размером 100—150 мкм. Между ацинусами располагаются ретикулярные волокна, кровеносные капилляры, а также нервные волокна и нервные ганглии вегетативной нервной системы". Ацинусы состоят из 8—12 крупных экзокринных панкреатоцитов, или ациноцитов (*acinoscytus*), расположенных на базальной мембране, и нескольких мелких протоковых, или центрoацинозных, эпителиоцитов.

Экзокринные панкреатоциты (ациноциты) выполняют секреторную функцию, синтезируя пищеварительные ферменты панкреатического сока. Они имеют форму конуса с суженной верхушкой и широким основанием, лежащим на базальной мембране ациноса. Цитолемма на базальной поверхности клеток образует внутренние складки, а на апикальной поверхности — микроворсинки. Между боковыми поверхностями клеток имеются контакты типа замыкательных пластинок и десмосом. Верхушечные (апикальные) части клеток называют *зимогенными зонами*, а противоположные базальные части

клеток — гомогенными зонами. Зимогенные зоны клеток окрашиваются кислыми красителями, т.е. являются оксифильными. Зимогенная зона клеток в основном занята крупными секреторными гранулами (диаметром до 80 нм). Среди них выделяют гранулы различной степени зрелости (плотности). Зимогенные гранулы содержат синтезируемые в клетках ферменты в неактивной форме, т.е. в виде зимогена. В гомогенной зоне преобладает гранулярная эндоплазматическая сеть, состоящая из массы плоских мешочков, мембраны которых усеяны рибосомами. В них осуществляется синтез ферментов панкреатического сока. Обилие рибосом обуславливает базофилию этой зоны. Ядра *ацинозных* клеток, содержащие 1—2 ядрышка, преимущественно располагаются в их базальной части.

В надъядерной части клеток расположен обширный аппарат Гольджи. Митохондрии рассеяны по всей цитоплазме, но большинство их находится под цитолеммой и рядом с комплексом Гольджи. Они отличаются разнообразной формой.

Секреторную деятельность ациноциты осуществляют циклически. Их секреторный цикл, включающий фазы поглощения исходных веществ, синтеза секрета, накопления его и затем выделения по мерокриновому типу, занимает в среднем 1 1/2—2 ч.

Однако в зависимости от физиологических потребностей организма в пищеварительных ферментах этот цикл может сократиться или, наоборот, увеличиться.

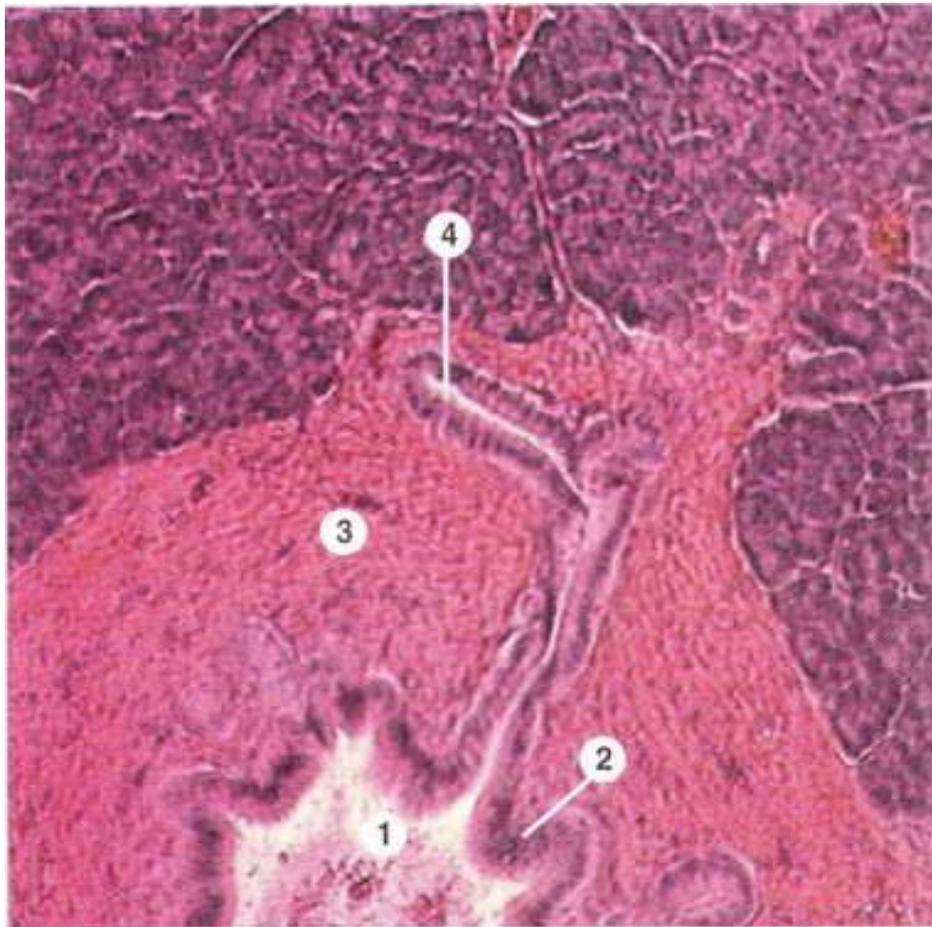
Выделившийся из ациноцитов секрет попадает во вставочный проток, стенка которого состоит из мелких клеток. В одних случаях они примыкают к ациноцитам сбоку, имея общую с ними базальную мембрану, в других — проникают в центр ацинуса, располагаясь на апикальной поверхности ациноцитов. При такой локализации они называются *центроацинозными* эпителиоцитами. Центроацинозные клетки имеют неправильную, уплощенную форму, их овальное ядро окружено узким слоем светлой цитоплазмы, бедной органеллами. На свободной, обращенной в просвет ацинуса поверхности имеются единичные микроворсинки.

Вставочные протоки переходят в межаацинозные протоки. Стенки этих протоков выстланы однослойным кубическим эпителием. Их цитолемма образует внутренние складки и микроворсинки. Клетки соединяются друг с другом с помощью десмосом. В цитоплазме клеток много митохондрий и хорошо развит аппарат Гольджи.

Межаацинозные протоки впадают в более крупные внутридольковые протоки, стенки которых покрыты однослойным кубическим эпителием. Ядра

эпителиальных крупные, в цитоплазме – немногочисленные митохондрии, слабовыраженный аппарат Гольджи, свободные рибосомы, гладкая ЭПС.

Вокруг протоков расположена рыхлая волокнистая соединительная ткань, в которой проходят кровеносные капилляры и нервные волокна. Внутривольковые протоки далее продолжают в междольковые протоки, которые лежат в соединительнотканых перегородках (септах) между дольками. Они впадают в общий проток поджелудочной железы, проходящий в ее толще от хвоста к головке, где он открывается (вместе с общим желчным протоком) в полость двенадцатиперстной кишки. Все эти протоки выстланы слизистой оболочкой, состоящей из высокого призматического эпителия и собственной соединительнотканной пластинки. В устье общего протока, кроме того, имеются циркулярно расположенные гладкие миоциты, образующие его сфинктер.



1 — междольковый выводной проток; 2 — однослойный призматический эпителий протока. В его составе, кроме обычных эпителиоцитов, — а) бокаловидные экзокриноциты, эндокриноциты (образующие холецистокинин и панкреозимин); 3 — толстый слой рыхлой соединительной ткани в стенке протока; 4 — внутривольковый проток, впадающий в междольковый. Его эпителий по форме приближается к кубическому.

В эпителии протоков имеются бокаловидные экзокриноциты, а также эндокриноциты, вырабатывающие гормоны панкреозимин и холецистокинин. Под их влиянием стимулируются секреторная активность ациноцитов поджелудочной железы и отделение желчи из печени. В собственной пластинке протоков находятся мелкие слизистые железы. По мере увеличения диаметра протоков меняется и строение их стенки: однослойный плоский эпителий, выстилающий просвет вставочных протоков, переходит в кубический во внутридольковых и в призматический — в междольковых и главном протоке, среди эпителиоцитов последнего появляются и нарастают в количестве бокаловидные клетки — одноклеточные экзокринные железы, эндокринные клетки, утолщается стенка, формируется слизистая оболочка. Такие изменения связаны с активным участием протоков в формировании секрета и местной эндокринной регуляции функции.

В эпителии протоков имеются бокаловидные экзокриноциты, а также эндокриноциты, вырабатывающие гормоны панкреозимин и холецистокинин. Под их влиянием стимулируются секреторная активность ациноцитов поджелудочной железы и отделение желчи из печени. В собственной пластинке протоков находятся мелкие слизистые железы.

Эндокринная часть

Эта часть поджелудочной железы представлена панкреатическими островками (*insulae pancreaticae*), островками Лангерганса, лежащими между панкреатическими ацинусами). Они обычно имеют округлую или овальную форму, но наряду с этим могут встречаться островки лентовидной и звездчатой формы. В среднем их диаметр колеблется от 100 до 300 мкм. Наибольшее количество островков располагается в хвостовой части железы. Общее их число колеблется от 1 до 2 млн и более, но при этом их объем не превышает 3 % объема всей железы.

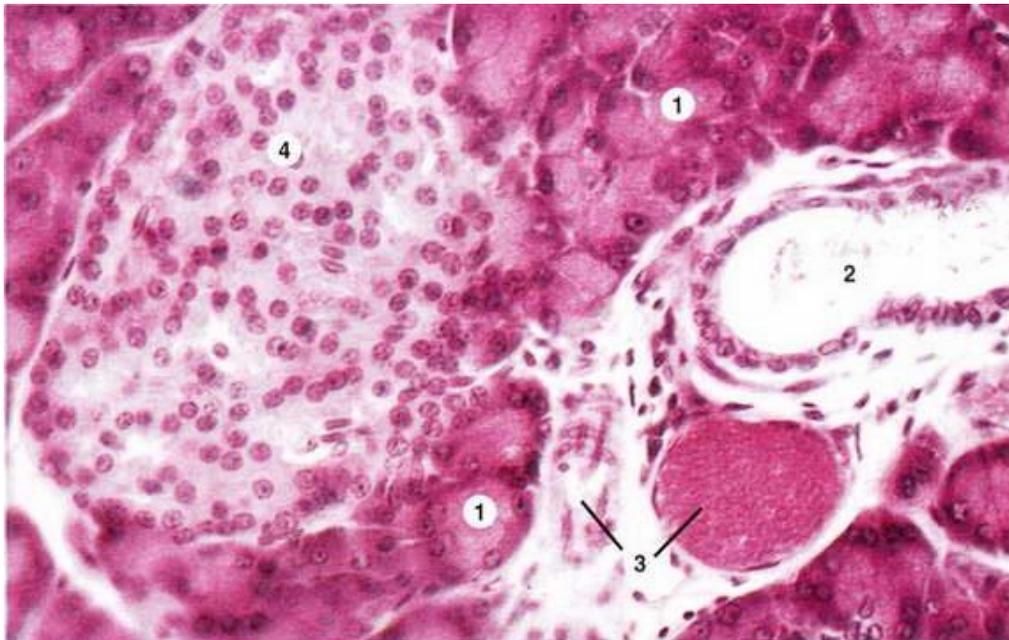
Островки состоят из эндокринных клеток – инсулоцитов, между которыми находятся кровеносные капилляры фенестрированного типа, окруженные перикапиллярным пространством. Инсулоциты в отличие от ацинозных клеток имеют меньшие размеры. В их цитоплазме умеренно развита гранулярная эндоплазматическая сеть, но хорошо представлены аппарат Гольджи, митохондрии (мелкие) и секреторные гранулы. Эти гранулы по своим физико – химическим и морфологическим свойствам неодинаковы в различных клетках островков.

различают инсулоциты типа А, В, D, D1, PP.

В-клетки составляют основную массу клеток островков (около 70 – 75 %).

Секреторные гранулы содержат гормон инсулин в комплексе с цинком. Большая часть их лежит в центре островков. Секреторные В-гранулы клеток не растворяются в воде, но полностью растворяются в спирте. Они проявляют базофильные свойства, окрашиваясь альдегидфуксином, генциановым фиалетовым в синий цвет. Гранулы имеют размер около 275 нм. Между их содержимым и покрывающей мембраной имеется широкий светлый ободок. В некоторых гранулах содержится плотная кристаллическая структура, в которой обнаруживается цинк. В-клетки синтезируют гормон инсулин.

Одним из наиболее ярких эффектов инсулина является его гипогликемическое действие, так как он способствует усвоению глюкозы крови клетками тканей. Поэтому при недостатке инсулина количество глюкозы в тканях снижается, а содержание ее в крови резко возрастает, что приводит к сахарному мочеизнурению (сахарный диабет).



Поджелудочная железа:

1 — ацинусы, 2 — внутридольковый выводной проток, 3 — кровеносные сосуды, 4 — эндокринный островок

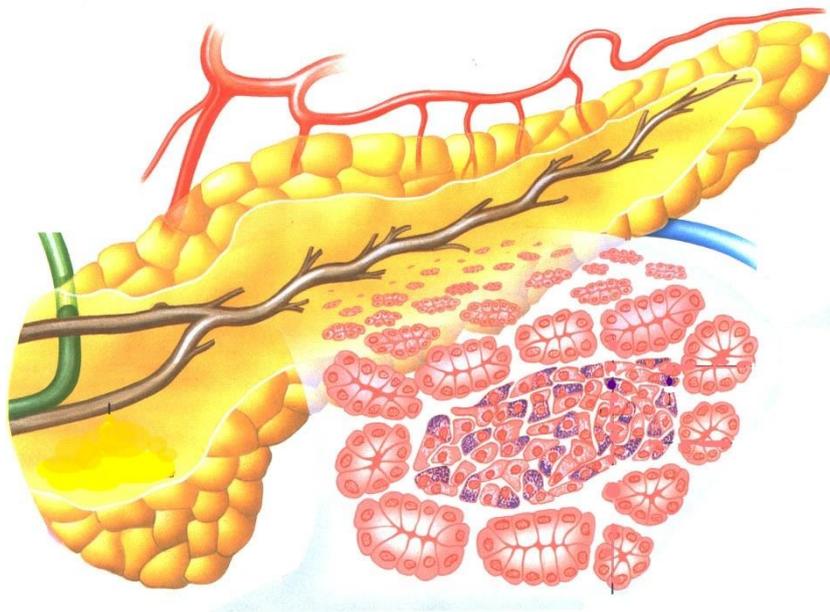
А клетки составляют примерно 20-25 % от всей массы инсулярных клеток. В островках они занимают преимущественно периферическое положение. А-гранулы клеток неустойчивы к спирту, но растворяются в воде. Они обладают оксифильными свойствами, в связи с чем окрашиваются кислым фуксином в ярко – красный цвет. Размеры гранул около 230 нм. Их плотное содержимое отделено от окружающей мембраны узким светлым ободком. В гранулах А-клеток обнаружен гормон глюкагон. По своему действию он

является антагонистом инсулина. Под его влиянием в тканях происходит усиленное расщепление гликогена до глюкозы. В связи с этим в случаях его недостатка количество глюкозы в крови может резко снижаться. Следовательно, инсулин и глюкагон строго поддерживают постоянство сахара в крови и определяют содержание гликогена в тканях (прежде всего в печени).

D клетки составляют 5 – 10 %. Располагаются в основном на их периферии, имеют грушевидную и реже звездчатую форму. D – гранулы среднего размера (325 нм), умеренной плотности и лишены светлого ободка. D-клетки секретируют гормон соматостатин. Этот гормон задерживает выделение инсулина и глюкагона А- и В-клетками, а также подавляет синтез ферментов ацинозными клетками поджелудочной железы.

D1 – клетки содержатся в островках в небольшом количестве, содержат мелкие (160 нм) аргирофильные гранулы, значительной плотности с узким светлым ободком. Этот вид клеток выделяет вазоинтестинальный пептид (ВИП), который снижает артериальное давление, стимулирует выделение сока и гормонов поджелудочной железой.

PP клетки: составляют 2 -5 %. Вырабатывают панкреатический полипептид, стимулирующий выделение желудочного и панкреатического сока. Это полигональные клетки с очень мелкими зёрнами в цитоплазме (размер гранул не более 140 нм). PP – клетки обычно локализуются по периферии островков в области головки железы, а также встречаются вне островков в области головки железы, а также встречаются вне островков среди экзокринных отделов и протоков.



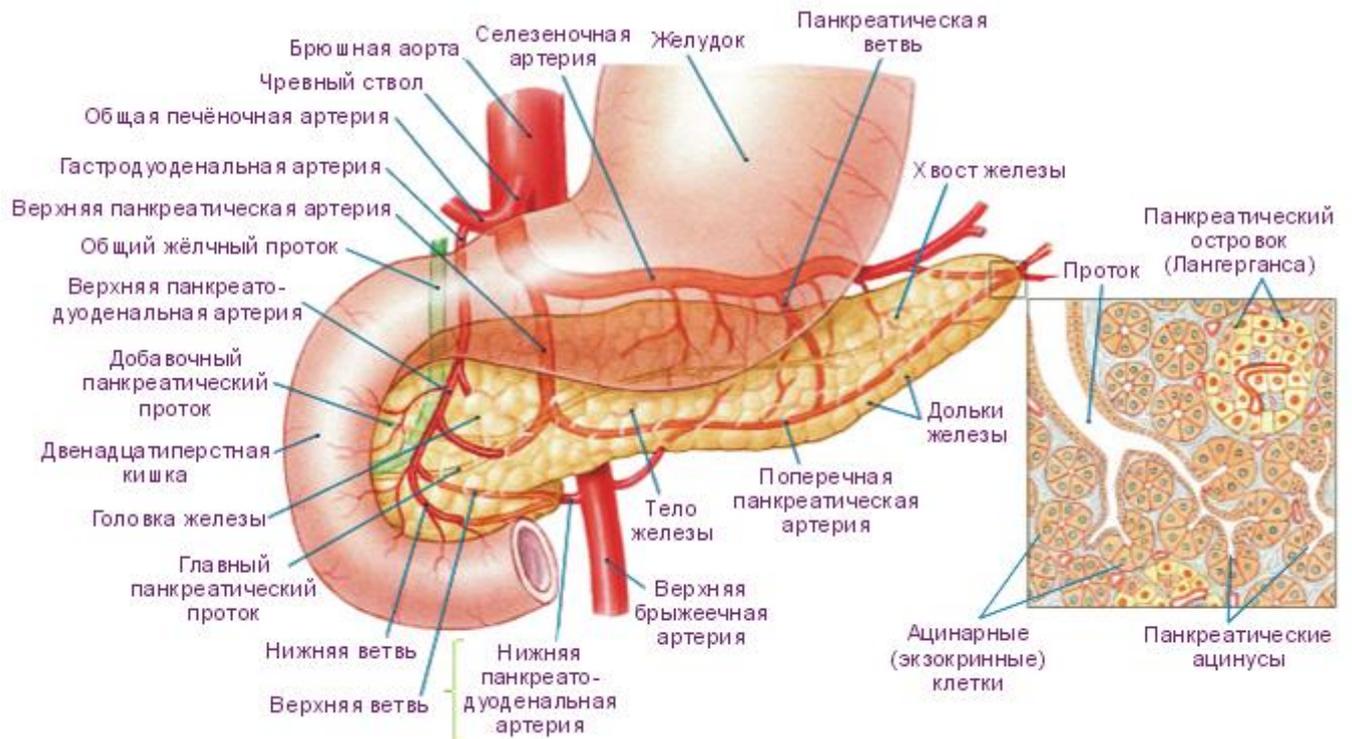
Помимо экзокринных (ацинозных) и эндокринных (инсулярных) клеток, в дольках поджелудочной железы описан еще один тип секреторных клеток — промежуточные, или ациноостровковые, клетки.

Происхождение их дискуссионно. Скорее всего, это самостоятельный тип клеток. Они располагаются группами вокруг островков среди экзокринной паренхимы. Характерной особенностью промежуточных клеток является наличие в них гранул двух типов — крупных **зимогенных**, присущих **ацинозным** клеткам, и мелких, типичных для **инсулярных** клеток (А, В, D, PP).

Их митохондрии делятся по величине на крупные и мелкие, а гранулярная эндоплазматическая сеть по степени развития занимает промежуточное положение. Гранулы ациноостровковых клеток напоминают гранулы одного из видов клеток островков — А, В или D. В связи с этим предложено классифицировать ациноостровковые клетки по их гормональному профилю на три типа: А, В и D. Большая часть ациноостровковых клеток выделяет в кровь как эндокринные, так и зимогенные гранулы. Реже встречаются клетки, из которых те и другие гранулы поступают в выводные протоки железы. Согласно одному из предложений, ациноостровковые клетки выделяют в кровь трипсиноподобные ферменты, которые освобождают из проинсулина активный инсулин.

Васкуляризация. Поджелудочная железа снабжается кровью, приносимой по ветвям чревной и верхней брыжеечной артерий. Разветвления этих артерий в междольковой соединительной ткани и внутри долек образуют густые капиллярные сети, оплетающие ацинусы и проникающие в островки. Существует мнение, что эти капиллярные сети между собой не сообщаются. Согласно другому предположению, в дольках железы существует порталная система сосудов, когда приносящая артериола распадается на капилляры островков, а затем они собираются в выносящие артериолы, от которых начинается новая сеть капилляров, оплетающих ацинусы экзокринных отделов железы.

Оттекающая из поджелудочной железы венозная кровь поступает в воротную вену. Лимфатическая система начинается щелевидными капиллярами вокруг ацинусов и островков. Лимфатические капилляры вливаются в лимфатические сосуды, которые проходят вблизи кровеносных.



Иннервация. Эфферентная иннервация поджелудочной железы осуществляется блуждающим и симпатическими нервами. Симпатические волокна сопровождают кровеносные сосуды, являясь по своему значению сосудодвигательными. В поджелудочной железе имеются интрамуральные вегетативные ганглии. Основную массу их нервных клеток составляют холинергические нейроны. Вместе с тем в ганглиях содержатся и пептидергические нейроны, секретирующие полипептидные гормоны. Нервные волокна холинергических и пептидергических нейронов заканчиваются на клетках панкреатических ацинусов и вдоль капилляров проходят в островки, регулируя секреторную функцию железы. Чувствительные нервные волокна образуют в междольковой соединительной ткани разнообразные рецепторы в том числе пластинчатые тельца.

Возрастные изменения.

В процессе постнатального развития поджелудочной железы выделено три возрастных периода: роста - от 0 до 24 лет, зрелости - от 25 до 49 лет и старости - после 50 лет. Интенсивный рост железы фактически прекращается к 18-20 годам, в период роста вес железы увеличивается в 13 раз. В раннем постнатальном периоде наблюдается два периода усиления развития железы (в 6^{1/2} мес и в 5-6 лет); к 13-15 годам поджелудочная железа по весу и размерам не отличается от железы взрослого человека. Вес и размеры поджелудочной железы стабилизированы до 50-60-летнего возраста, затем наблюдается тенденция к атрофическим процессам.

Значительное изменение на протяжении постнатального онтогенеза претерпевает железистая паренхима органа. Структурно-функциональная организация поджелудочной железы новорожденного еще далека от дефинитивной. Дольчатость выражена, однако сформированы лишь периферические отделы долек, центральные заняты соединительнотканной стромой. Ацинусы в дольках расположены относительно рыхло. На периферии долек, особенно в субкапсулярной зоне, продолжается активное новообразование островков Лангерганса и ацинусов, постепенно вытесняющих соединительную ткань. Содержание соединительной ткани в железе к возрасту 2¹/₂—3 мес снижается с 23 до 14,4 %. Вновь образовавшиеся ацинусы сливаются в дольки, располагаясь в меж- и внутридольковой строме. Дольки железы значительно укрупняются, резко сокращается количество внутридольковой соединительной ткани; степень дифференцированности поджелудочной железы активно нарастает и к 2¹/₂-3 мес постнатальной жизни морфологические характеристики поджелудочной железы приближаются к дефинитивным.

Постнатальные преобразования ацинозной ткани сводятся прежде всего к резкому увеличению массы последней за счет как образования новых ацинусов, так и увеличения размеров клеток. В экзокринных клетках новорожденного отчетливо заметно деление на гомо- и зимогенную зоны; апикальные части клеток заполнены гранулами с секретом. По ультраструктурным характеристикам ацинарные клетки поджелудочной железы новорожденного значительно отличаются от дефинитивных.

Присутствие в ацинарных клетках новорожденного секреторных гранул еще раз подтверждает функциональную активность железистых элементов органа во внутриутробном периоде. Характер секреторных гранул различен: на фоне значительного количества зрелых зимогеновых гранул выявляются крупные незрелые и прозимогеновые гранулы. Кроме того, встречаются вакуолярные образования неправильной формы, часто с прерывистым мембранным ограничением, содержимое которых близко к гранулам незрелого зимогена. Признаки активного выведения секрета отсутствуют.

В первые годы жизни развитие железистой паренхимы происходит за счет новообразования ацинусов и гипертрофии секреторных элементов.

Железистая паренхима обильно кровоснабжается. Для неонатального периода характерно преобладание в поджелудочной железе капилляров нефенестрированного типа с утолщенным эндотелием, характеризующимся высоким развитием внутриклеточных органелл при слабых проявлениях транспортной активности. В определенном числе капилляров отмечается истончение маргинальной зоны эндотелия, фенестрации в которой либо

отсутствуют, либо единичны. В дальнейшем количество фенестрированных капилляров резко возрастает.

Определенной перестройке подвергается и соединительная ткань железы, удельный вес которой с возрастом прогрессивно снижается. Для детей первых лет жизни характерно присутствие в поджелудочной железе нежноволокнистой соединительной ткани. В дальнейшем отмечается ее обеднение клеточными элементами при огрубении и нарастании волокнистых структур, значительно увеличивается количество жировых клеток. Продолжается дифференцировка нервных элементов органа, значительно снижается количество нервных и сосудистых пучков на единицу площади. Окончательного развития поджелудочная железа достигает к 18-20 годам.

Поджелудочная железа подвержена значительным возрастным изменениям.

У лиц старше 45 лет активизируется слизистая секреция междольковых выводных протоков, участки эпителия которых выстланы типичными слизистыми клетками. У людей пожилого возраста описаны случаи выявления в слизистой мелких и средних выводных протоков участков многослойного эпителия, что расценивается как результат неполного проявления способности эпителия протоков к образованию островков Лангерганса.

Возрастным преобразованиям подвергается и островковый комплекс поджелудочной железы. Эндокринный аппарат ее у новорожденного хорошо развит, хотя процент островковой ткани снижается (до 3) по сравнению с таковым в антенатальном периоде. Однако надо полагать, что это снижение относительно и вызвано бурным развитием ацинозной паренхимы в раннем постнатальном периоде. Основными типами островков новорожденного являются „плащевые" и зрелые формы при соотношении А:В как 1:2,5. Отмечаются общее укрупнение островков, уменьшение количества единичных островковых клеток, увеличение количества островков, окруженных мембраной. Располагаются островки внутри долек, однако еще довольно велик процент междольковых островков.

В первые месяцы постнатального развития процесс новообразования островков Лангерганса из эпителия мелких выводных протоков и centroацинозных клеток заметно активизируется, и к 1^{1/2}—2 мес содержание эндокринной ткани достигает 5,8-6,1 %, постепенно снижаясь к концу 1-го года до 2,5-3 %. Необходимо отметить, что процесс новообразования островков не прекращается в течение всего 1-го года жизни ребенка.

Особенностью клеточных элементов островков у детей первых месяцев жизни является высокое содержание цинка, усиленный синтез РНК и белков.

Большинство эндокринных элементов поджелудочной железы новорожденного по характеру внутриклеточной организации и

ультраструктуре секреторных гранул можно отнести к дифференцированным островковым клеткам. Однако в составе островков встречаются клетки со слабо-осмиофильной цитоплазмой, крайне низкой степенью развития органелл и единичными, очень мелкими инкреторными гранулами (по структуре близкими к А-гранулам). Учитывая, что процесс новообразования островков активно продолжается в раннем постнатальном онтогенезе, можно предположить, что подобные клеточные элементы представляют собой дифференцирующиеся островковые клетки, не достигшие окончательного развития.

Наиболее интенсивное образование островков наблюдается на 1-й неделе развития, постепенно стихая к 6-му месяцу постнатальной жизни. В течение 1-го года жизни количество островковой ткани увеличивается за счет увеличения числа островков; для последующих лет характерны процессы гипертрофии.

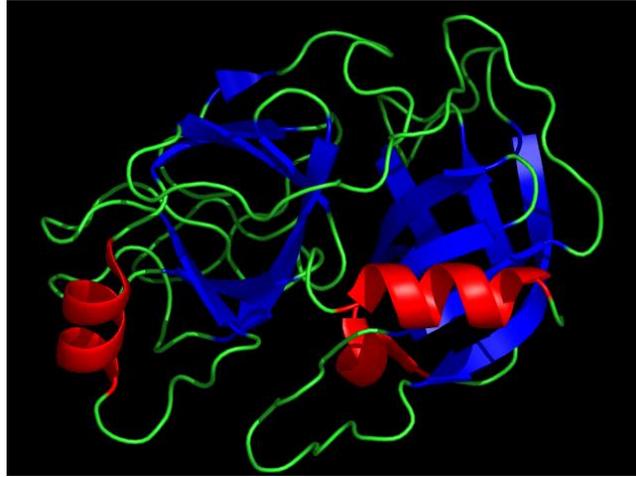
Физиология и биохимия поджелудочной железы

Поджелудочная железа играет большую роль в процессах пищеварения и обмена веществ. Внешняя секреторная деятельность ее состоит в выделении в двенадцатиперстную кишку панкреатического сока, содержащего ферменты, участвующие в процессах пищеварения.

Состав панкреатического сока. В течение суток поджелудочная железа выделяет 1500—2000 мл сока. Панкреатический сок, полученный в чистом виде, представляет собой бесцветную прозрачную жидкость щелочной реакции ($\text{pH} = 7,8—8,4$) благодаря наличию в ней двууглекислого натрия. Панкреатический сок содержит значительное количество плотных веществ (1,3%), что и обуславливает его высокий удельный вес (1,015). Из органических веществ в его состав входят главным образом белки, из неорганических — бикарбонаты, хлориды и другие соли. В панкреатическом соке содержатся также слизистые вещества, выделяемые железами выводного протока. Состав сока меняется в зависимости от того, вызвано ли его отделение раздражением блуждающего нерва или действием секретина. Но главной составной частью панкреатического сока являются ферменты, имеющие большое значение в процессах пищеварения. Эти ферменты следующие: трипсин, липаза, амилаза, мальтаза, пивертаза, лактаза, нуклеаза, а также в незначительном количестве эрепсин и ренин.

Трипсин представляет собой комплекс протеолитических ферментов: собственно трипсин, химотрипсин и карбоксипептидазу, что дает ему возможность, в отличие от пепсина, расщеплять белки до конечных продуктов всасывания — аминокислот. Трипсин выделяется в кишечник в недействительном

или слабодетельном состоянии в виде трипсиногена, который под влиянием кишечного фермента — энтерокиназы (Шеповальников) — переходит в активное состояние.



Трипсин

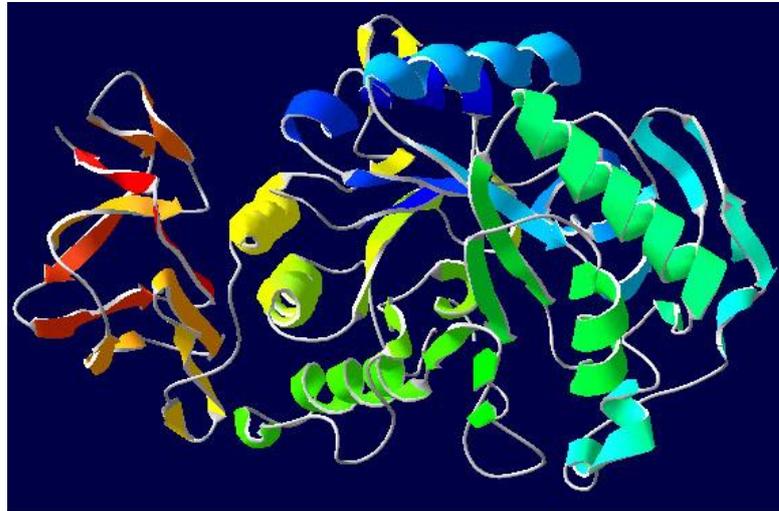
Липаза — фермент, расщепляющий жиры и, в частности, глицериды высших жирных кислот. Этот фермент также выделяется в недействительном состоянии и активируется в кишечнике желчью и главным образом желчными кислотами, под влиянием которых липаза приобретает способность расщеплять нейтральный жир на жирные кислоты и глицерин. Панкреатический сок совместно с желчью также способствует эмульгированию жиров. В норме с испражнениями выделяется весьма незначительное количество жира, при уменьшении же панкреатической секреции содержание его в фекальных массах увеличивается, а при полной обтурации панкреатического протока может достигать 80% или даже более.



Липаза

Амилаза (диастаза), в отличие от трипсина и липазы, выделяется поджелудочной железой в активном состоянии. Место образования амилазы до

сих пор остается невыясненным. Некоторые исследователи полагают, что амилаза образуется в печени, селезенке и поджелудочной железе, другие, не отрицая этой возможности, считают все же, что основным и главным местом образования амилазы является поджелудочная железа.



Амилаза

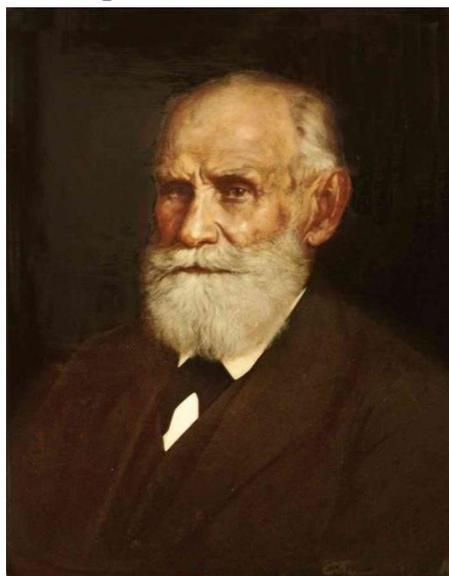
Преимущественная роль поджелудочной железы в продуцировании амилазы подтверждается следующими фактами:

- 1) быстрое повышение количества амилазы в крови в случае перевязки панкреатического протока и соответственно в клинике при заболеваниях поджелудочной железы, сопровождающихся закрытием протока;
- 2) острые воспалительные процессы в поджелудочной железе ведут к кратковременному, но резко выраженному подъему амилазы в крови;
- 3) после удаления поджелудочной железы выявляется, наоборот, уменьшение количества амилазы в крови.

Исследователи считают, что поджелудочная железа является единственным местом образования этого фермента. К такому заключению они приходят на основании того, что при перевязке главного панкреатического протока быстро возрастает количество амилазы в крови и моче и, наоборот, атрофические процессы в поджелудочной железе ведут к уменьшению количества этого фермента в крови. Амилаза способствует перевариванию углеводов (крахмал, полисахариды, гликоген). Она гидролизует их в мальтозу, которая под влиянием мальтазы расщепляется до стадии декстрозы. Инвертаза расщепляет сахарозу на декстрозу и фруктозу, а лактаза — молочный сахар на декстрозу и галактозу. Ферменты поджелудочной железы обладают действием только в щелочной среде.

Механизм панкреатической секреции двойной — нервный и гуморальный. И.П. Павловым впервые был доказан нервный механизм этой секреции. Он показал, что раздражение блуждающего нерва вызывает секрецию поджелудочной

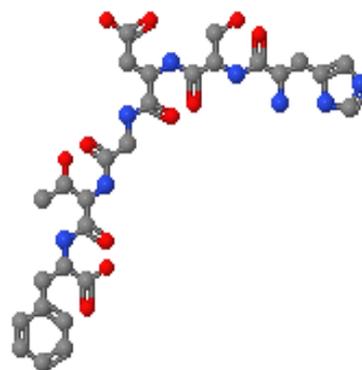
железы. По его же наблюдениям, панкреатическую секрецию вызывает и раздражение симпатического нерва.



И.П. Павлов.

Панкреатическая секреция, наступающая в первые минуты после еды, вызывается рефлекторным путем, причем пищевые раздражители действуют на те же рецепторы, которые обуславливают секрецию слюнных желез.

Вторым механизмом панкреатической секреции является гуморальный путь. Введение в двенадцатиперстную кишку желудочного сока, соляной кислоты и других кислот вызывает обильное отделение панкреатического сока. Это явление расценивалось ими как рефлекс с нервных окончаний этой части кишки, возникающий под влиянием растворов соляной кислоты. Бейлис и Стерлинг, изучая механизм панкреатической секреции, отметили, что двенадцатиперстная кишка, даже полностью лишенная нервных связей с другими органами, на введение в нее соляной кислоты реагирует обильным истечением панкреатического сока. Ими было также отмечено, что введение в кровь одной соляной кислоты не оказывает эффекта на панкреатическую секрецию, тогда как введение в кровь вытяжки, полученной после воздействия соляной кислоты на слизистую оболочку кишки, вызывает обильное отделение панкреатического сока.



Секретин

На основании этих наблюдений они пришли к заключению, что в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки под влиянием соляной кислоты образуется особое вещество, которому они дали название «секретин» и который, поступая в кровь, действует на секреторный аппарат поджелудочной железы, вызывая обильную панкреатическую секрецию. Секретин является гормоном, вырабатываемым в слизистой двенадцатиперстной кишки.

Последними работами установлено, что секретин является сложным веществом и в его состав входят пять отдельных компонентов:

- 1) собственно секретин, стимулирующий обильный ток панкреатического сока;
- 2) панкреозимин, который стимулирует выделение вязкого панкреатического секрета с большим содержанием ферментов;
- 3) гепатокринин, который способствует выработке жидкой желчи с малым содержанием солей;
- 4) холецистокринин, вызывающий сокращение и опорожнение желчного пузыря;
- 5) энтерокринин, стимулирующий отделение кишечного сока. В настоящее время секретин получен в кристаллическом виде и довольно широко применяется для функциональной диагностики поджелудочной железы.

Количество и состав панкреатического сока, полученного под воздействием введенного в кровь секретина или путем раздражения блуждающего нерва, неравнозначны: в первом случае сок содержит мало белка и ферментов и выделяется в большом количестве, а во втором он продуцируется в небольшом объеме, но богат по содержанию белком и ферментами. Однако необходимо отметить, что оба эти фактора — нервный и гуморальный — действуют одновременно и синергично.

Действие секретина осуществляется не непосредственно на поджелудочную железу, а через нервную систему. Отделение панкреатического сока происходит периодически. Было отмечено, что при голодании животного через каждые $1\frac{1}{2}$ — $2\frac{1}{2}$ часа происходит сокращение желудка, тонких кишок и отделение панкреатического сока. Эта секреция длится 20—30 мин., а затем прекращается. Отделяемый панкреатический сок богат ферментами и органическими веществами. Периодическое отделение панкреатического сока было отмечено также и на человеке, причем это отделение строго координируется с двигательной функцией двенадцатиперстной кишки. Вопрос о существовании спонтанной, продолжительной панкреатической секреции остается до сих пор неясным.

При приеме различных веществ периодическая панкреатическая секреция прекращается. После еды отделение панкреатического сока начинается через

2—5 мин. и продолжается в течение нескольких часов в зависимости от пищи. Сокогонный эффект кислот, ингредиентов пищи и медикаментов. Различия по составу пищи вызывает отделение панкреатического сока, разнообразного по объему и составу ферментов. Наиболее сильным возбудителем панкреатической секреции является соляная кислота, а также уксусная, молочная, лимонная и другие кислоты. Отделение сока тем больше, чем крепче раствор кислоты.

Вторым по силе возбудителем панкреатической секреции является **жир**. Он тормозит желудочную секрецию и, несмотря на отсутствие поступления соляной кислоты в двенадцатиперстную кишку, вызывает самостоятельное обильное отделение панкреатического сока.

Многие лекарственные вещества, введенные в организм, также оказываются стимуляторами поджелудочной железы, другие же, наоборот, тормозят ее.

Стимуляторами поджелудочной железы являются: пилокарпин, мехолил, простигмин, урехолин, морфин, метил-холин, реактивные изотопы, витамин А, сернокислая магнезия, олеиновокислый натрий; задерживающее влияние оказывают гистамин и атропин.

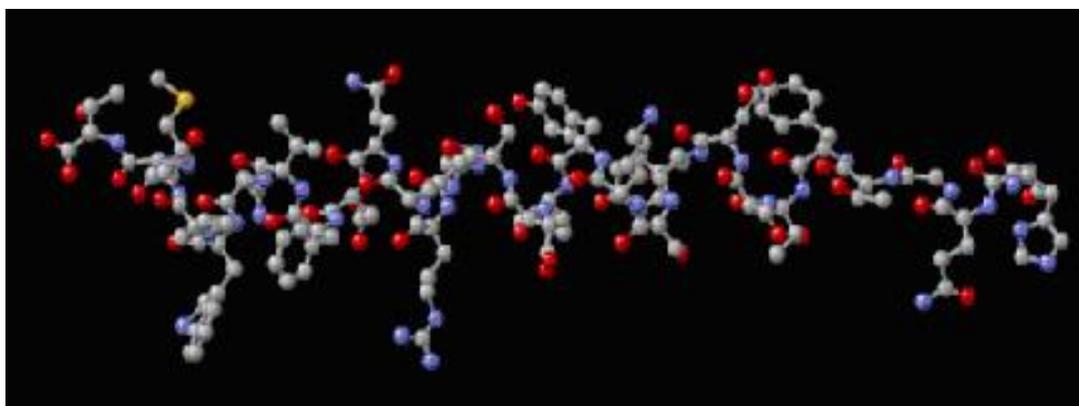
Внутрисекреторная деятельность поджелудочной железы состоит в выработке гормонов: **инсулина, липокаина и глюкагона**.

Имеются также указания на то, что поджелудочная железа обладает и рядом других функций, среди которых отмечается участие ее в процессах кроветворения и в регуляции артериального давления.

Глюкагон.

Глюкагон — гормон альфа-клеток островков Лангерганса поджелудочной железы. По химическому строению глюкагон является пептидным гормоном.

Молекула глюкагона состоит из 29 аминокислот и имеет молекулярный вес 3485 дальтон. Глюкагон был открыт в 1923 году Кимбеллом и Мерлином.



Молекула глюкагона.

Механизм действия глюкагона обусловлен его связыванием со специфическими глюкагоновыми рецепторами клеток печени. Это приводит к повышению опосредованной G-белком активности аденилатциклазы и увеличению образования цАМФ. Результатом является усиление катаболизма депонированного в печени гликогена (гликогенолиза). Глюкагон для гепатоцитов служит внешним сигналом о необходимости выделения в кровь глюкозы за счёт распада гликогена (гликогенолиза) или синтеза глюкозы из других веществ - глюконеогенеза. Гормон связывается с рецептором на плазматической мембране и активирует при посредничестве G-белка аденилатциклазу, которая катализирует образование цАМФ из АТФ. Далее следует каскад реакций, приводящий в печени к активации гликогенфосфорилазы и ингибированию гликогенсинтазы. Этот механизм приводит к высвобождению из гликогена глюкозо-1-фосфата, который превращается в глюкозо-6-фосфат. Затем под влиянием глюкозо-6-фосфатазы образуется свободная глюкоза, способная выйти из клетки в кровь. Таким образом, глюкагон в печени, стимулируя распад гликогена, способствует поддержанию глюкозы в крови на постоянном уровне. Глюкагон также активирует глюконеогенез, липолиз и кетогенез в печени.

Глюкагон практически не оказывает действия на гликоген скелетных мышц, по-видимому, из-за практически полного отсутствия в них глюкагоновых рецепторов. Глюкагон вызывает увеличение секреции инсулина из здоровых β -клеток поджелудочной железы и торможение активности инсулиназы. Это является, по-видимому, одним из физиологических механизмов противодействия вызываемой глюкагоном гипергликемии.

Глюкагон оказывает сильное инотропное и хронотропное действие на миокард, результатом является повышение артериального давления, увеличение частоты и силы сердечных сокращений. В высоких концентрациях глюкагон вызывает сильное спазмолитическое действие, расслабление гладкой мускулатуры внутренних органов, в особенности кишечника, не опосредованное аденилатциклазой.

Глюкагон участвует в реализации реакций типа «бей или беги», повышая доступность энергетических субстратов (в частности, глюкозы, свободных жирных кислот, кетокислот) для скелетных мышц и усиливая кровоснабжение скелетных мышц за счёт усиления работы сердца.

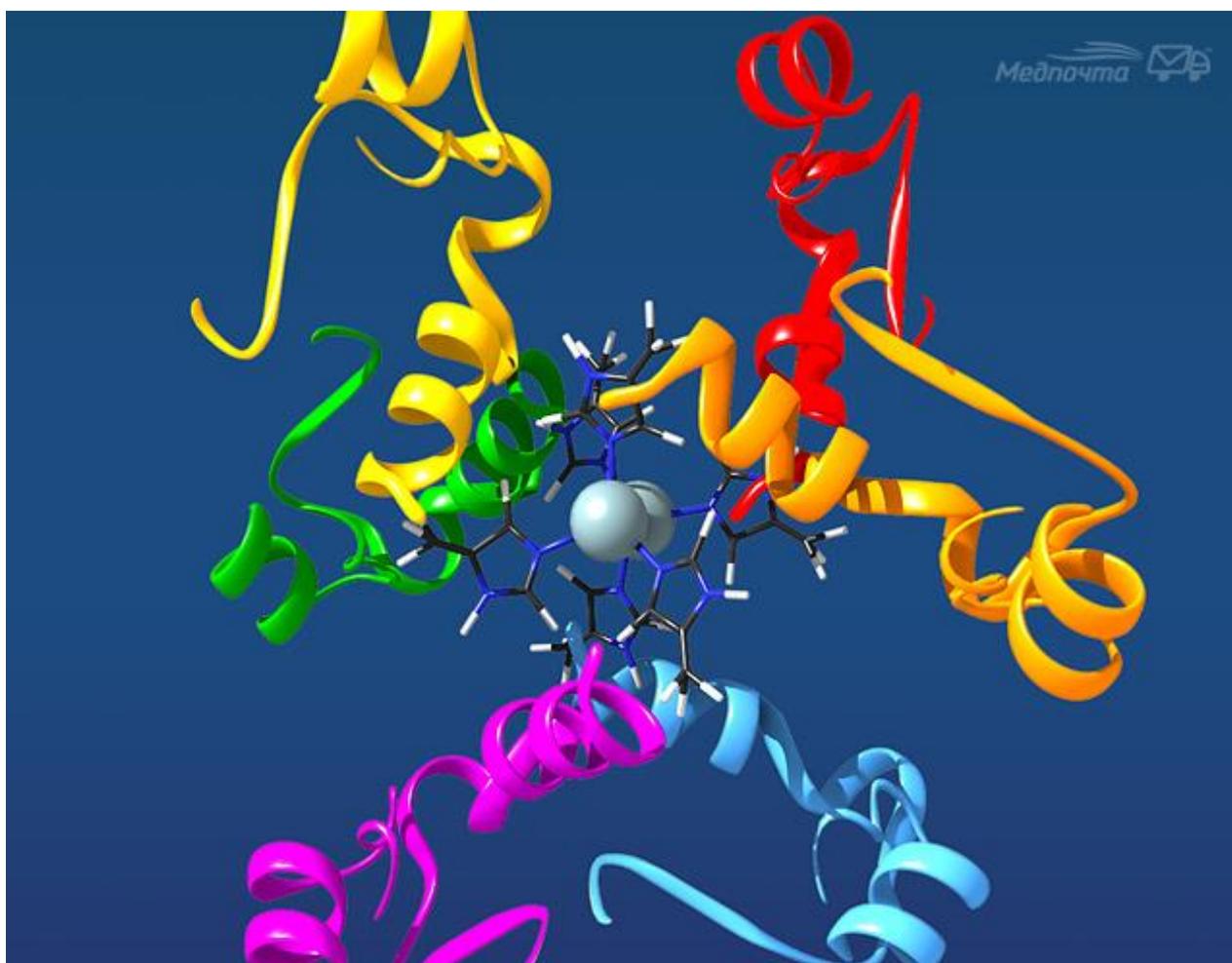
Липокаин

Липокаин образуется альфа-клетками поджелудочной железы. Липокаин усиливает процесс образования в печени фосфолипидов и этим способствует лучшему окислению жирных кислот. При недостатке липокаина развивается

жировое перерождение печени. Нормальное содержание липокаина предотвращает жировую инфильтрацию поджелудочной железы и печени.

Инсулин

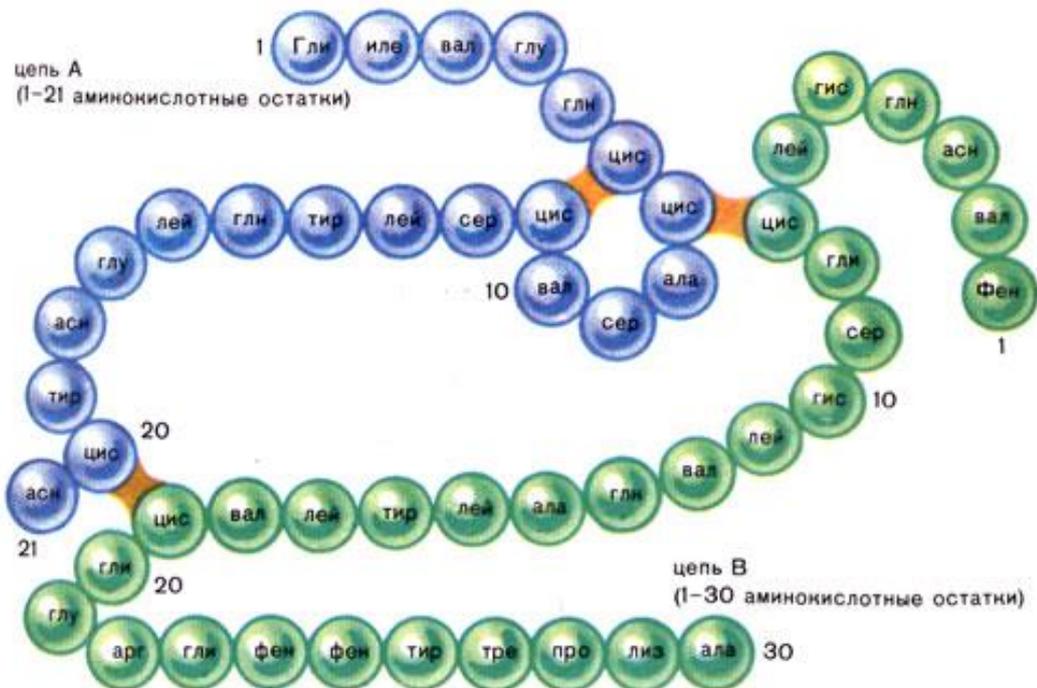
Инсулин - гормон пептидной природы, образуется в бета-клетках островков Лангерганса поджелудочной железы. Оказывает многогранное влияние на обмен практически во всех тканях. Основное действие инсулина заключается в снижении концентрации глюкозы в крови. Инсулин увеличивает проницаемость плазматических мембран для глюкозы, активирует ключевые ферменты гликолиза, стимулирует образование в печени и мышцах из глюкозы гликогена, усиливает синтез жиров и белков. Кроме того, инсулин подавляет активность ферментов, расщепляющих гликоген и жиры. То есть, помимо анаболического действия, инсулин обладает также и антикатаболическим эффектом. Нарушение секреции инсулина вследствие деструкции бета-клеток - абсолютная недостаточность инсулина - является ключевым звеном патогенеза сахарного диабета 1-го типа. Нарушение действия инсулина на ткани - относительная инсулиновая недостаточность - имеет важное место в развитии сахарного диабета 2-го типа.



Молекула инсулина образована двумя полипептидными цепями, содержащими 51 аминокислотный остаток: А-цепь состоит из 21 аминокислотного остатка, В-цепь образована 30 аминокислотными остатками. Полипептидные цепи соединяются двумя дисульфидными мостиками через остатки цистеина, третья дисульфидная связь расположена в А-цепи. Первичная структура инсулина у разных биологических видов несколько различается, как различается и его важность в регуляции обмена углеводов. Наиболее близким к человеческому является инсулин свиньи, который различается с ним всего одним аминокислотным остатком: в 30 положении В-цепи свиного инсулина расположен аланин, а в инсулине человека - треонин; бычий инсулин отличается тремя аминокислотными остатками.

Главным стимулом к синтезу и выделению инсулина служит повышение концентрации глюкозы в крови.

Синтез и выделение инсулина представляют собой сложный процесс, включающий несколько этапов. Первоначально образуется неактивный предшественник гормона, который после ряда химических превращений в процессе созревания превращается в активную форму. Ген, кодирующий первичную структуру предшественника инсулина, локализуется в коротком плече 11 хромосомы.



Первичная структура субъединицы молекулы инсулина.

На рибосомах шероховатой эндоплазматической сети синтезируется пептид-предшественник - т.н. препроинсулин. Он представляет собой полипептидную цепь, построенную из 110 аминокислотных остатков и включает в себя

расположенные последовательно: L-пептид, В-пептид, С-пептид и А-пептид. Почти сразу после синтеза в ЭПР от этой молекулы отщепляется сигнальный (L) пептид - последовательность из 24 аминокислот, которые необходимы для прохождения синтезируемой молекулы через гидрофобную липидную мембрану ЭПР. Образуется проинсулин, который транспортируется в комплекс Гольджи, далее в цистернах которого происходит так называемое созревание инсулина. Созревание является наиболее длительным этапом образования инсулина. В процессе созревания из молекулы проинсулина с помощью специфических эндопептидаз вырезается С-пептид - фрагмент из 31 аминокислоты, соединяющий В-цепь и А-цепь. То есть молекула проинсулина разделяется на инсулин и биологически инертный пептидный остаток. В секреторных гранулах инсулин, соединяясь с ионами цинка, образует кристаллические гексамерные агрегаты.

Секреция инсулина. В-клетки островков Лангерганса чувствительны к изменению уровня глюкозы в крови; выделение ими инсулина в ответ на повышение концентрации глюкозы реализуется по следующему механизму:

- Глюкоза свободно транспортируется в бета-клетки специальным белком-переносчиком GluT 2
- В клетке глюкоза подвергается гликолизу и далее окисляется в дыхательном цикле с образованием АТФ; интенсивность синтеза АТФ зависит от уровня глюкозы в крови.
- АТФ регулирует закрытие ионных калиевых каналов, приводя к деполяризации мембраны.
- Деполяризация вызывает открытие потенциал-зависимых кальциевых каналов, это приводит к току кальция в клетку.
- Повышение уровня кальция в клетке активирует фосфолипазу С, которая расщепляет один из мембранных фосфолипидов - фосфатидилинозитол-4,5-бифосфат - на инозитол-1,4,5-трифосфат и диацилглицерат.
- Инозитолтрифосфат связывается с рецепторными белками ЭПР. Это приводит к высвобождению связанного внутриклеточного кальция и резкому повышению его концентрации.
- Значительное увеличение концентрации в клетке ионов кальция приводит к высвобождению заранее синтезированного инсулина, хранящегося в секреторных гранулах. В зрелых секреторных гранулах кроме инсулина и С-пептида находятся ионы цинка и небольшие количества проинсулина и промежуточных форм. Выделение инсулина из клетки происходит путём экзоцитоза - зрелая секреторная гранула приближается к плазматической мембране и сливается с ней, и содержимое гранулы выдавливается из клетки. Изменение физических свойств среды приводит к отщеплению цинка и

распаду кристаллического неактивного инсулина на отдельные молекулы, которые и обладают биологической активностью.

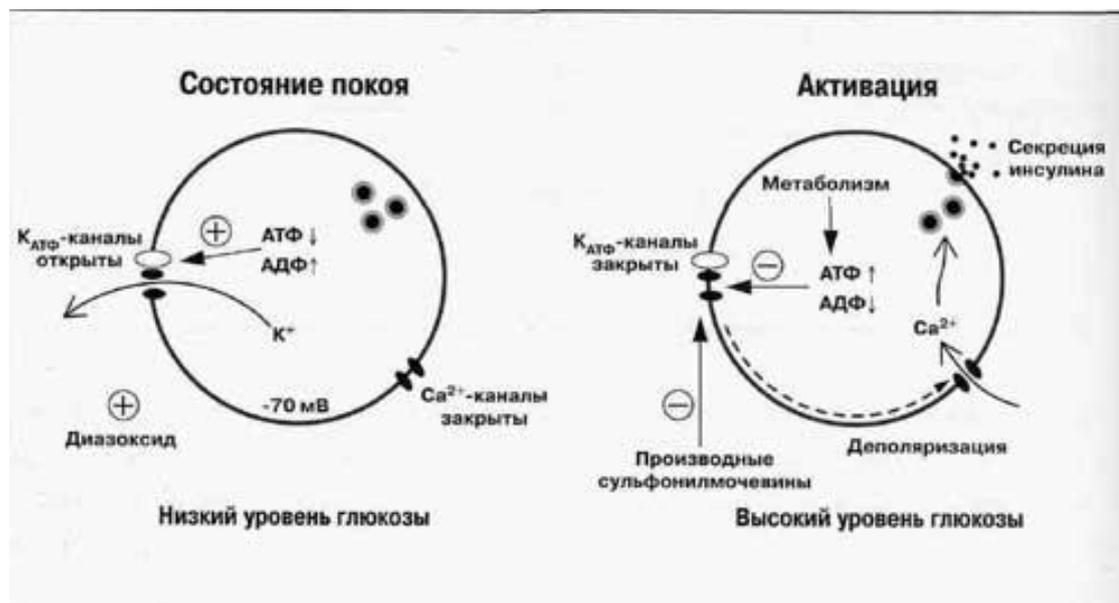


Схема: секреция инсулина.

Главным стимулятором освобождения инсулина является повышение уровня глюкозы в крови. Дополнительно образование инсулина и его выделение стимулируется во время приёма пищи, причём не только глюкозы или углеводов. Секрецию инсулина усиливают аминокислоты, особенно лейцин и аргинин, некоторые гормоны гастроэнтеропанкреатической системы: холецистокинин, ГИП, ГПП-1, а также такие гормоны, как глюкагон, АКТГ, СТГ, эстрогены и др., препараты сульфонилмочевины.

Также секрецию инсулина усиливает повышение уровня калия или кальция, свободных жирных кислот в плазме крови. Понижается секреция инсулина под влиянием соматостатина. В-клетки также находятся под влиянием автономной нервной системы. Парасимпатическая часть (холинергические окончания блуждающего нерва) стимулирует выделение инсулина. Симпатическая часть (активация α_2 -адренорецепторов) подавляет выделение инсулина. Причём синтез инсулина заново стимулируется глюкозой и холинергическими нервными сигналами.

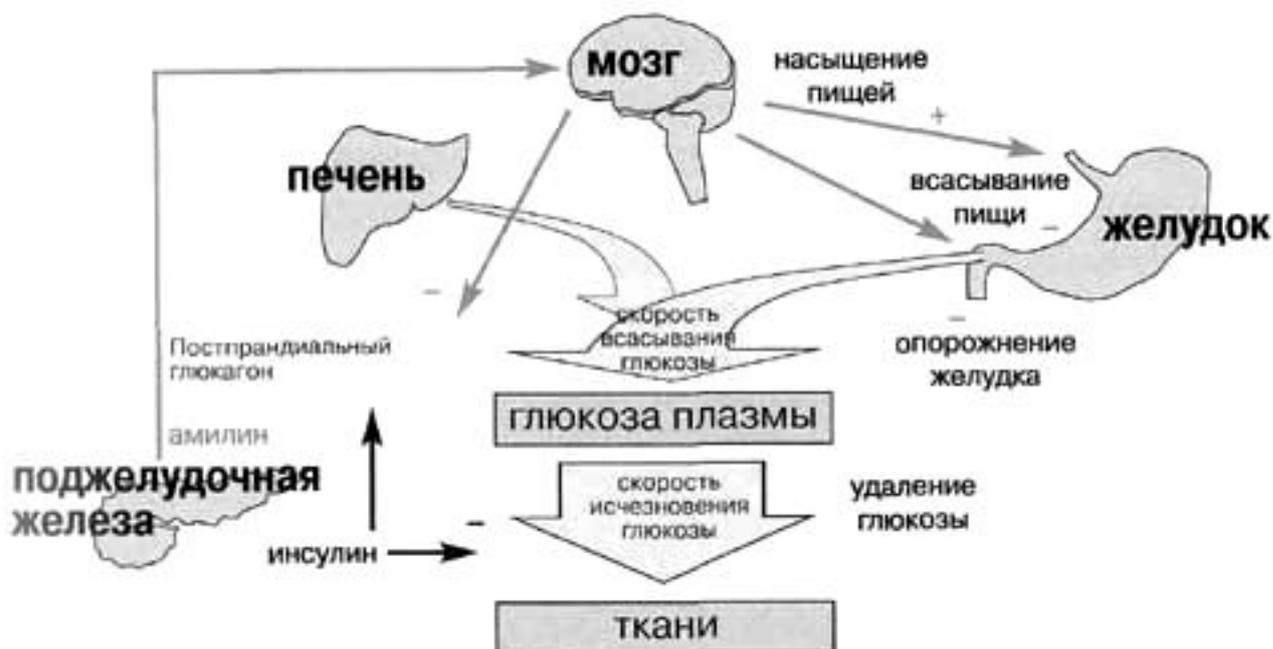
Действие инсулина

Так или иначе, инсулин затрагивает все виды обмена веществ во всём организме. Однако в первую очередь действие инсулина касается именно обмена углеводов. Основное влияние инсулина на углеводный обмен связано с усилением транспорта глюкозы через клеточные мембраны. Активация инсулинового рецептора запускает внутриклеточный механизм, который

напрямую влияет на поступление глюкозы в клетку путём регуляции количества и работы мембранных белков, переносящих глюкозу в клетку. В наибольшей степени от инсулина зависит транспорт глюкозы в двух типах тканей: мышечная ткань (миоциты) и жировая ткань (адипоциты) - это т.н. инсулинозависимые ткани. Составляя вместе почти 2/3 всей клеточной массы человеческого тела, они выполняют в организме такие важные функции как движение, дыхание, кровообращение и т. п., осуществляют запасание выделенной из пищи энергии.

Подобно другим гормонам своё действие инсулин осуществляет через белок-рецептор. Инсулиновый рецептор представляет собой сложный интегральный белок клеточной мембраны, построенный из 2 субъединиц (а и b), причём каждая из них образована двумя полипептидными цепочками. Инсулин с высокой специфичностью связывается и распознаётся а-субъединицей рецептора, которая при присоединении гормона изменяет свою конформацию. Это приводит к появлению тирозинкиназной активности у субъединицы b, что запускает разветвлённую цепь реакций по активации ферментов, которая начинается с самофосфорилирования рецептора.

Весь комплекс биохимических последствий взаимодействия инсулина и рецептора ещё до конца не вполне ясен, однако известно, что на промежуточном этапе происходит образование вторичных посредников: диацилглицеролов и инозитолтрифосфата, одним из эффектов которых является активация фермента - протеинкиназы C, с фосфорилирующим (и активирующим) действием которой на ферменты и связаны изменения во внутриклеточном обмене веществ. Усиление поступления глюкозы в клетку связано с активирующим действием посредников инсулина на включение в клеточную мембрану цитоплазматических везикул, содержащих белок-переносчик глюкозы GluT 4. Комплекс инсулин-рецептор после образования погружается в цитозоль и в дальнейшем разрушается в лизосомах. Причём деградации подвергается лишь остаток инсулина, а освобождённый рецептор транспортируется обратно к мембране и снова встраивается в неё.



Физиологические эффекты инсулина. Инсулин оказывает на обмен веществ и энергии сложное и многогранное действие. Многие из эффектов инсулина реализуются через его способность действовать на активность ряда ферментов. Инсулин - единственный гормон, снижающий содержание глюкозы в крови, это реализуется через:

- усиление поглощения клетками глюкозы и других веществ;
- активацию ключевых ферментов гликолиза;
- увеличение интенсивности синтеза гликогена - инсулин форсирует запасание глюкозы клетками печени и мышц путём полимеризации её в гликоген;
- уменьшение интенсивности глюконеогенеза - снижается образование в печени глюкозы из различных веществ

Анаболические эффекты инсулина

- усиливает поглощение клетками аминокислот (особенно лейцина и валина);
- усиливает транспорт в клетку ионов калия, а также магния и фосфата;
- усиливает репликацию ДНК и биосинтез белка;
- усиливает синтез жирных кислот и последующую их этерификацию - в жировой ткани и в печени инсулин способствует превращению глюкозы в триглицериды; при недостатке инсулина происходит обратное - мобилизация жиров.

Антикатаболические эффекты инсулина

- подавляет гидролиз белков - уменьшает деградацию белков;

- уменьшает липолиз - снижает поступление жирных кислот в кровь.

Регуляция уровня глюкозы в крови

Поддержание оптимальной концентрации глюкозы в крови - результат действия множества факторов, сочетание слаженной работы почти всех систем организма. Однако главная роль в поддержании динамического равновесия между процессами образования и утилизации глюкозы принадлежит гормональной регуляции. В среднем уровень глюкозы в крови здорового человека колеблется от 2,7 до 8,3 ммоль/л, однако сразу после приёма пищи концентрация резко возрастает на короткое время. Две группы гормонов противоположно влияют на концентрацию глюкозы в крови:

- единственный гипогликемический гормон - инсулин
- и гипергликемические гормоны (такие как глюкагон, гормон роста и адреналин), которые повышают содержание глюкозы в крови

Общая схема регуляции глюкозы в крови.



Когда уровень глюкозы опускается ниже нормального физиологического значения, высвобождение инсулина из В-клеток замедляется (но в норме никогда не останавливается). Если же уровень глюкозы падает до опасного уровня, высвобождаются так называемые контринсулярные (гипергликемические) гормоны (наиболее известный - глюкагон α-клеток

панкреатических островков), которые вызывают высвобождение глюкозы из клеточных запасов в кровь.

Адреналин и другие гормоны стресса сильно подавляют выделение инсулина в кровь. Точность и эффективность работы этого сложного механизма является неременным условием нормальной работы всего организма, здоровья. Длительное повышенное содержание глюкозы в крови (гипергликемия) является главным симптомом и повреждающим фактором сахарного диабета.

Инсулин в крови циркулирует в двух видах:

- 1.** Свободный инсулин, который находится вне связи с молекулами белка и регулирует усвоение глюкозы мышцами и обменные процессы в них.
- 2.** Инсулин связанный, который связан с белком и регулирует обменные процессы в жировых клетках и тканях. Именно здесь инсулин стимулирует превращение простого сахара глюкозы в полисахарид гликоген, в виде которого организм и хранит свой главный источник энергии. Затем, при необходимости происходит обратный процесс, что и позволяет регулировать обменные процессы в организме.

При недостатке в организме инсулина запасы гликогена быстро истощаются, а глюкоза так и остается в крови, но не может регулировать обменные процессы.

Литература

1. Афанасьев, Ю. И. Гистология, эмбриология, цитология : учебник / Ю. И. Афанасьев, Б. В. Алешин, Н. П. Барсуков [и др.] ; под ред. Ю. И. Афанасьева, Н. А. Юриной. - 7-е изд. , перераб. и доп. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2022. - 832 с. –
2. Атлас по гистологии, цитологии и эмбриологии: учебное пособие /Кузнецов С.Л., Мушкамбаров Н.Н., Горячкина В.Л.- М.: МИА, 2018
3. Виноградов С. Ю., Диндяев С. В., Криштоп В. В., Торшилова И. Ю. Графологическая структура курса частной гистологии. Иваново, 2008
4. Гайворонский И. В., Ничипорук Г. И. Функциональная анатомия органов пищеварительной системы. – СПб, - 2009
5. Тихомирова, И.А. Анатомия и возрастная физиология: Учебник / И.А. Тихомирова. - Рн/Д: Феникс, 2017. - 224 с.
6. Нормальная физиология : учеб. пособие / А. А. Семенович [и др.] ; под ред. А. А. Семеновича и В. А. Переверзева. – Минск : Новое знание, 2021. – 520 с.
7. Пуликов А.С. Возрастная гистология: Учеб. пособие / Ростов н/Д, Красноярск: Феникс, Издат. проекты, 2006. - 173 с.
8. Физиология и основы анатомии: учебник / Под ред. А.В. Котова, Т.Н. Лосевой. 2011. - 1056 с.
9. Хэм А., Кормак Д., Гистология - системы организма (т. 4): Пер. с англ., 1983. – С.45-54
- 10.Подымова С. Д. Болезни печени. Руководство для врачей. 2-е издание, переработанное и дополненное. Москва Медицина 1993 г. 544
11. <http://lechipecchen.narod.ru/cvetoterapija.html>
12. http://www.narodniy-doctor.ru/bolezni_pecheni.php
13. http://www.pems.ru/dvs_sindromyi_zhelchnaya_problema/gistologicheskie_iz_meneniya_pecheni.html
14. http://www.morphology.dp.ua/_mp3/
15. http://medivin.ru/default_1367.html
16. <http://lechebник.info/480/14.htm>
17. <http://humbio.ru/humbio/physiology/001b3ec6.htm>
18. <http://humbio.ru/humbio/physiology/001b3ec6.htm>.
19. <http://www.znaj.ru/html/31870.html>
20. <http://ymanet.ru/departments/view.download/15/613>
21. http://www.pems.ru/dvs_sindromyi_zhelchnaya_problema/gistologicheskie_iz_meneniya_pecheni.html
22. <http://www.4medic.ru/page-id-222.html>
23. <http://biofile.ru/bio/10135.html>

24. <http://biofile.ru/bio/19657.html>

25. <http://biofile.ru/bio/17778.html>

26. <http://biofile.ru/bio/17659.html>

27. <http://ultrasound.net.ua/materiali/organi-ta-sistemi/gepatobiliarna-sistema/segmentarnoe-stroenie-pecheni/>

28. <http://www.youtube.com/watch?v=DVY6kSU13L4>