

Железы пищеварительного тракта

1. Большие слюнные железы
2. Поджелудочная железа (экзокринный компонент)
3. Печень

Три пары больших слюнных желез

Околоушная белковая

Подчелюстная смешанная

Подъязычная смешанная

Малые слюнные железы

Мелкие и многочисленные слюнные железы с короткими выводными протоками, расположены в щеке, губе, языке, мягком нёбе, латеральных областях твердого нёба и на дне полости рта.

Собственные железы пищевода

Железы желудка (кардиальные, фундальные, пилорические)

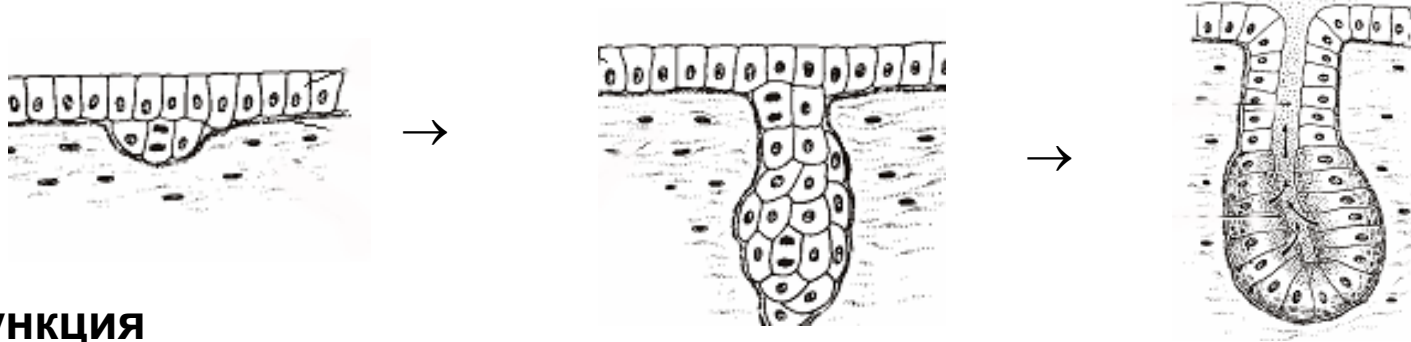
Железы кишки (дуоденальные железы [бруннеровы], кишечные крипты [либеркюновы])

Поджелудочная железа

Печень

Большие слюнные железы

Развитие. Слюнные почки закладываются на 6-7 неделе. Околоушные железы развиваются из эктодермы, а подчелюстные и подъязычные железы — из энтодермы стомодеума (ротовая бухта).



Экзокринная функция

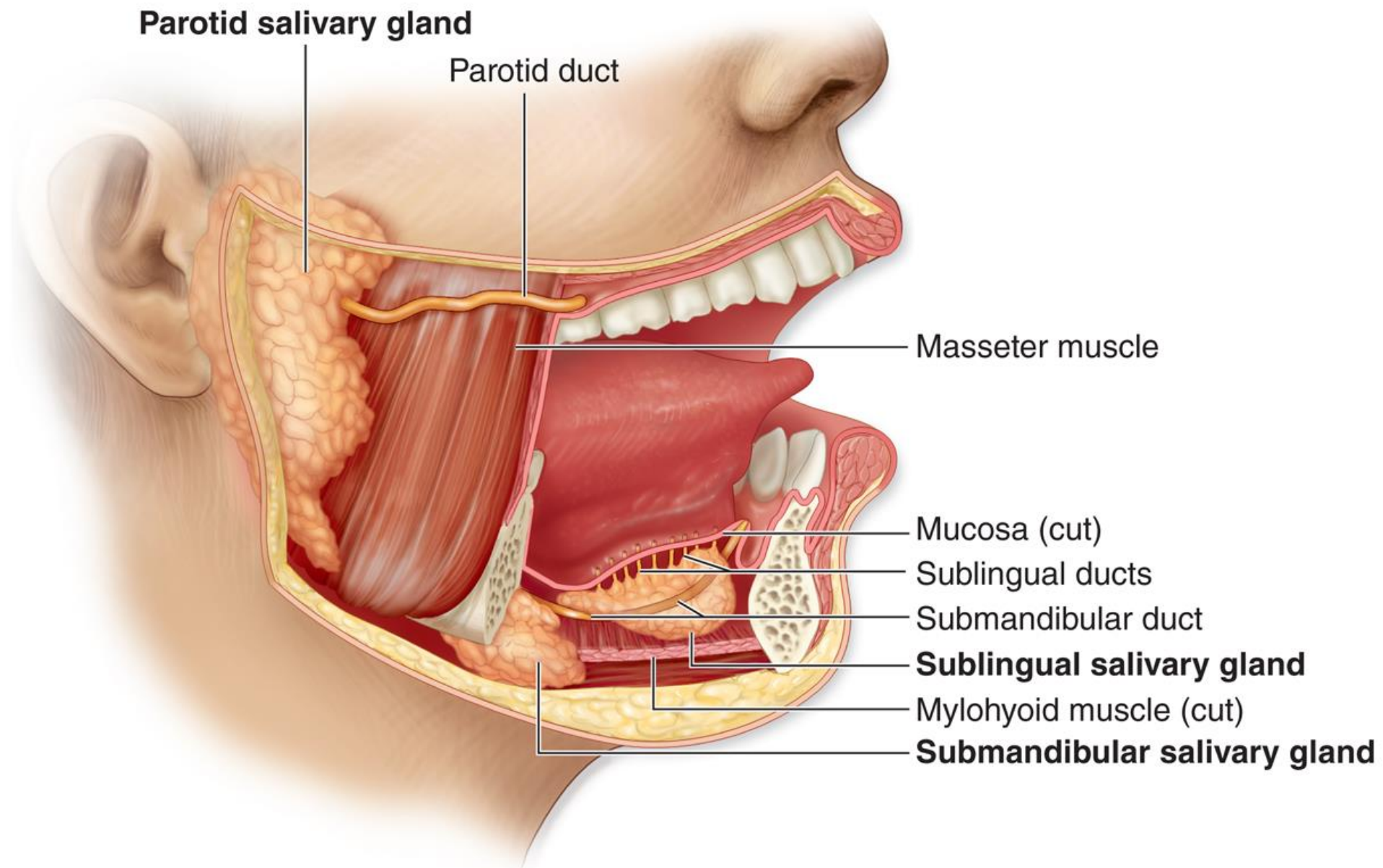
- Продукция слюны (гипотонического раствора для увлажнения, слизистой смазки и очищения полости рта). Все слюнные железы продуцируют слюну в количестве от 800 до 1500 мл в сутки.
- Амилаза и липаза слюны участвуют в гидролизе углеводов и жиров.
- Лизоцим, лактоферрин, IgA (из плазматических клеток) контролируют бактериальную флору полости рта.

Эндокринная функция (внутридольковые протоки)

- эпидермальный фактор роста (EGF),
- фактор роста нервов (NGF),
- калликреин (конвертирует кининоген в брадикинин [вазодилататор]).

Иннервация

- Парасимпатические холинэргические волокна иннервируют клетки секреторных отделов и выводных протоков.
- Симпатические адренергические волокна иннервируют миоэпителиальные клетки.



Сложная разветвленная альвеолярно-трубчатая железа

Клетки:

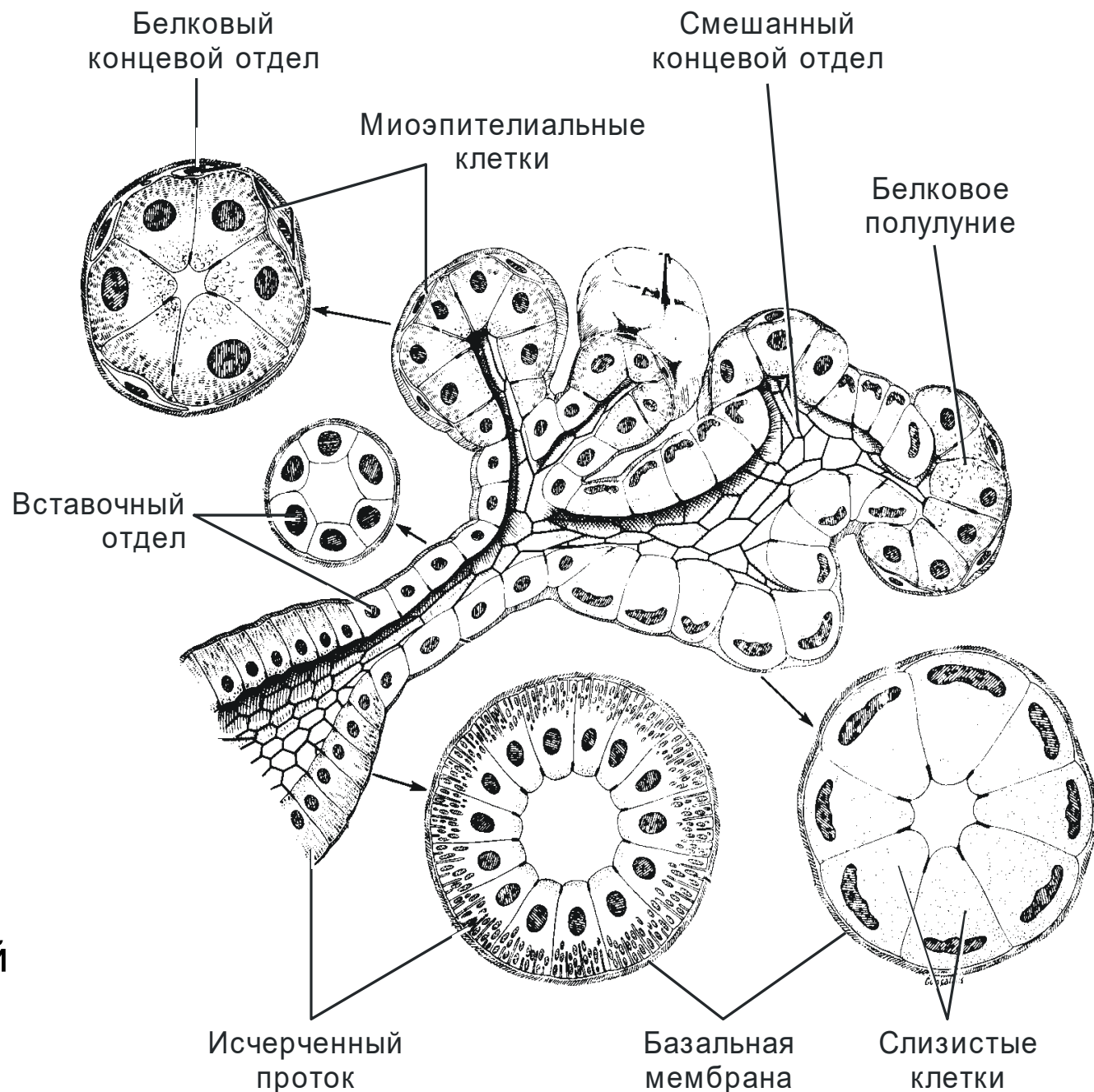
железистые слизистые;
железистые серозные;
миоэпителиальные.

Секреторные отделы:

слизистые;
белковые;
смешанные.

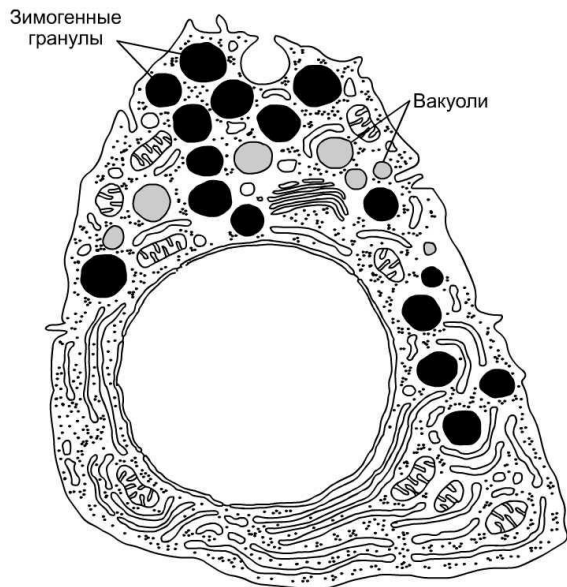
Выводные протоки:

внутридольковые
вставочные → исчерченные (образуют гипотонический секрет) →
междольковые (эпителий призматический) →
междолевой (эпителий многослойный кубический) →
главный (в устье эпителий многослойный плоский).



Белковая клетка

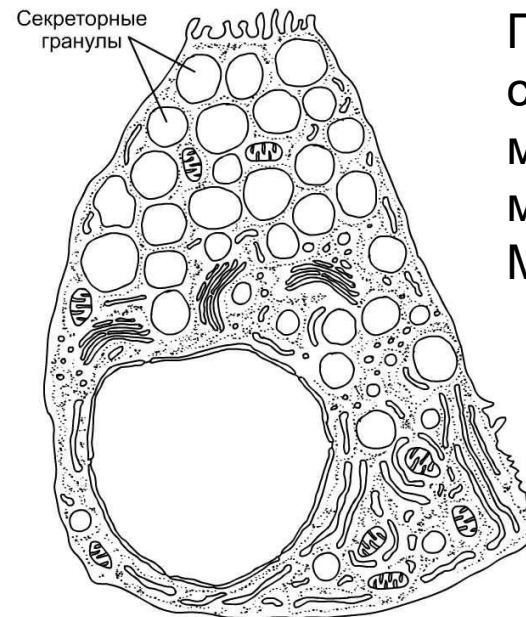
Гранулы с амилазой и липазой



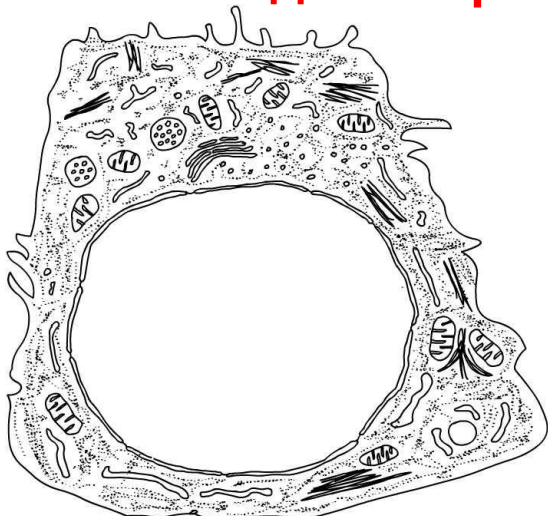
При стимуляции м-холинорецепторов железистых клеток возрастает количество встраивающихся в их апикальную мембрану водных каналов аквапорина 5.

Слизистая клетка

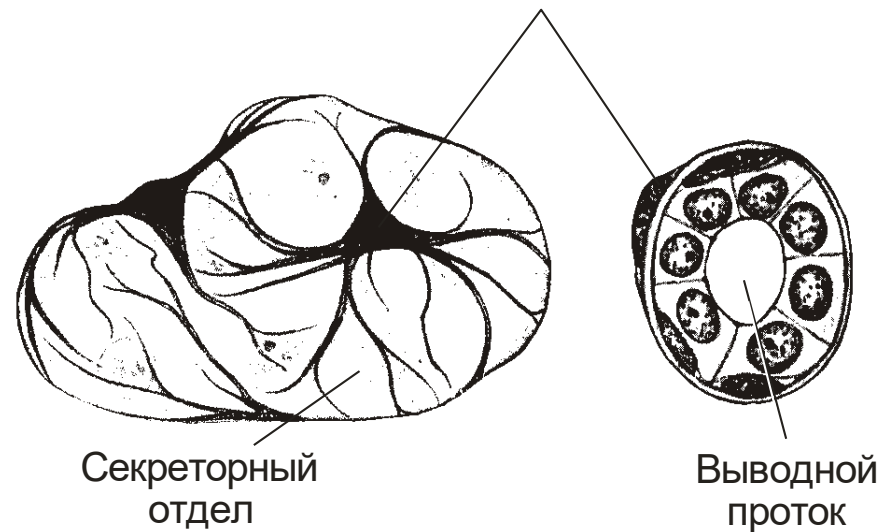
Гранулы с гельформирующим муцином MUC5B

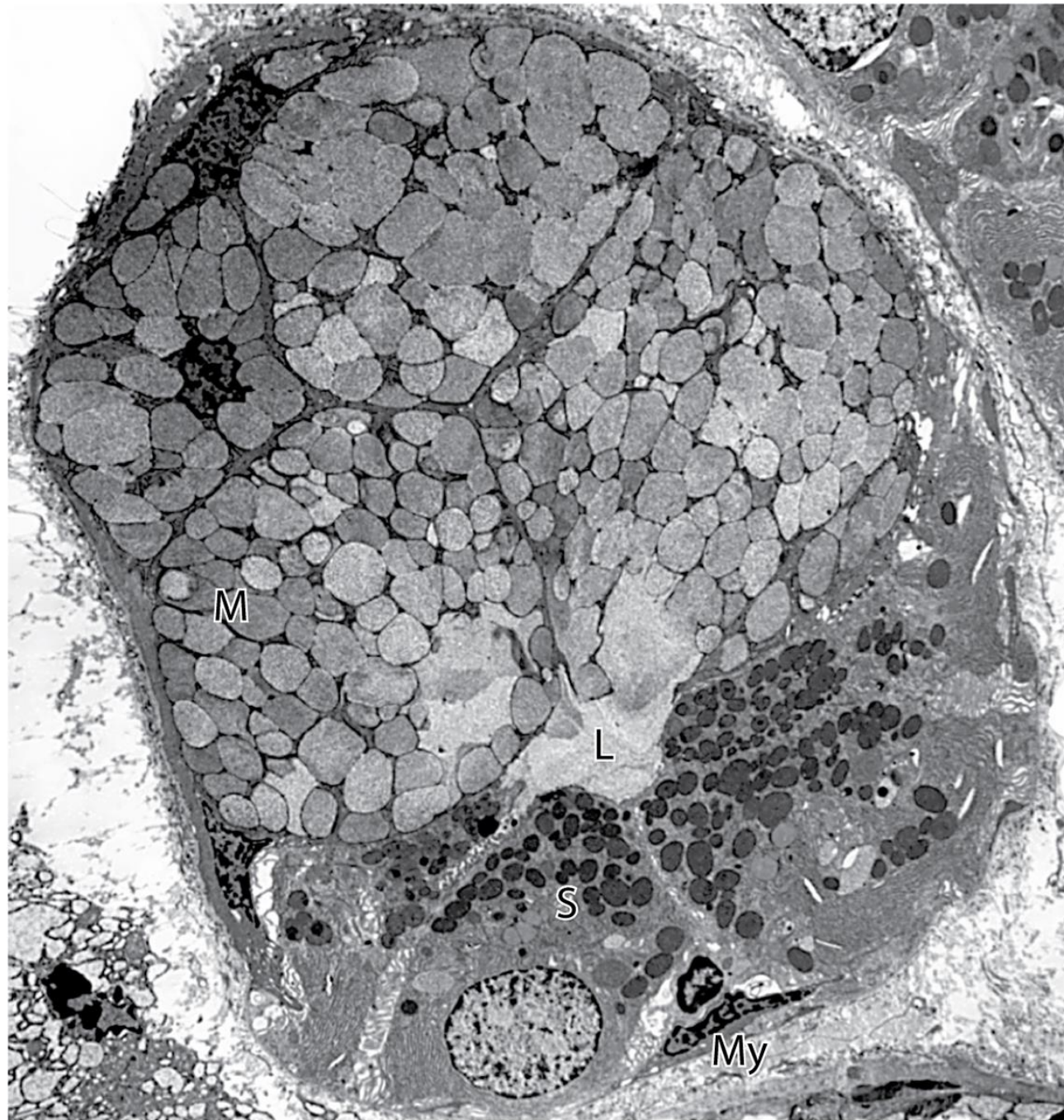


Эпителиальная клетка вставочного выводного протока



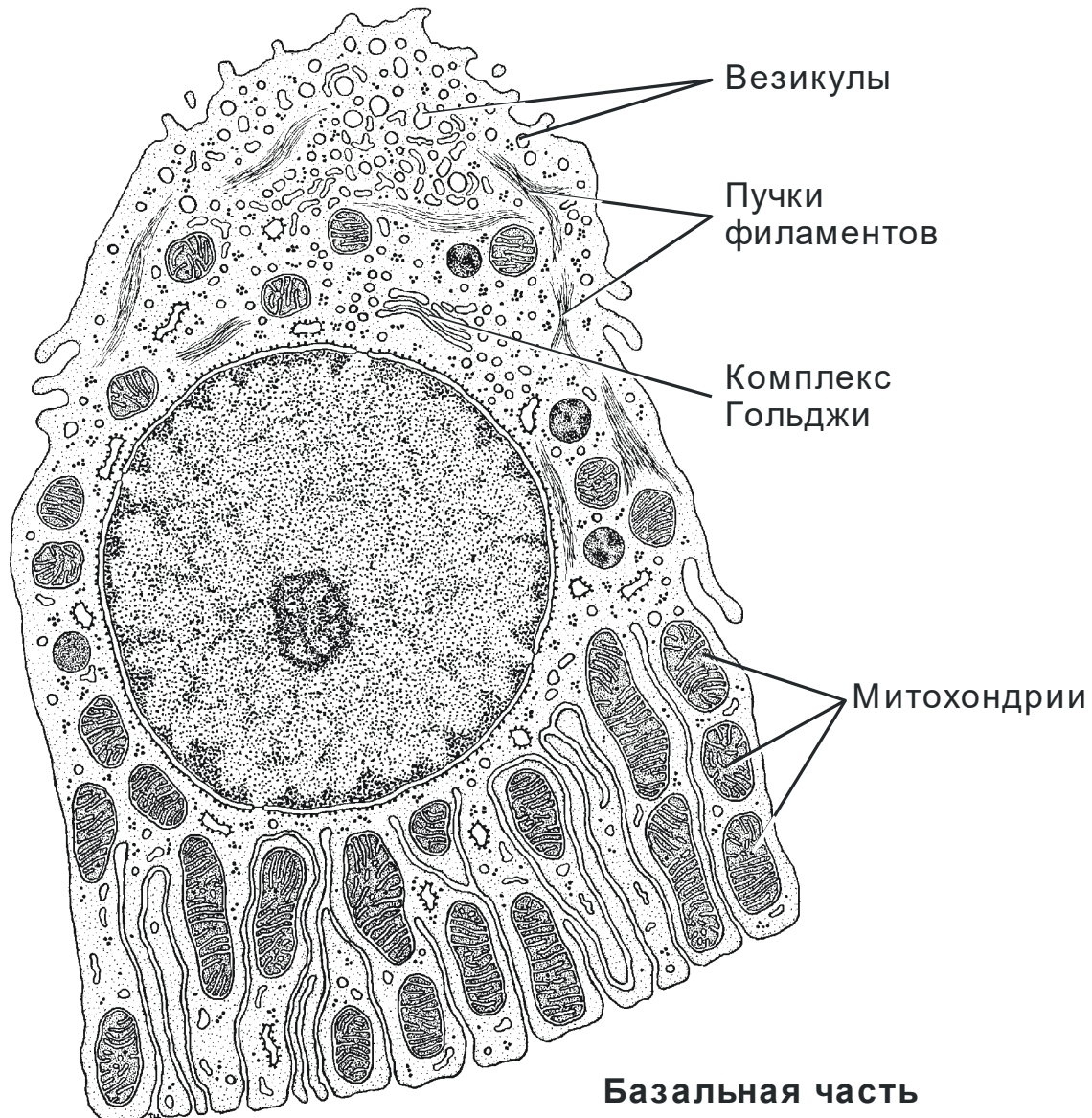
Миоэпителиальная клетка





Электроннограмма
смешанного секреторного
отдела слюнной железы

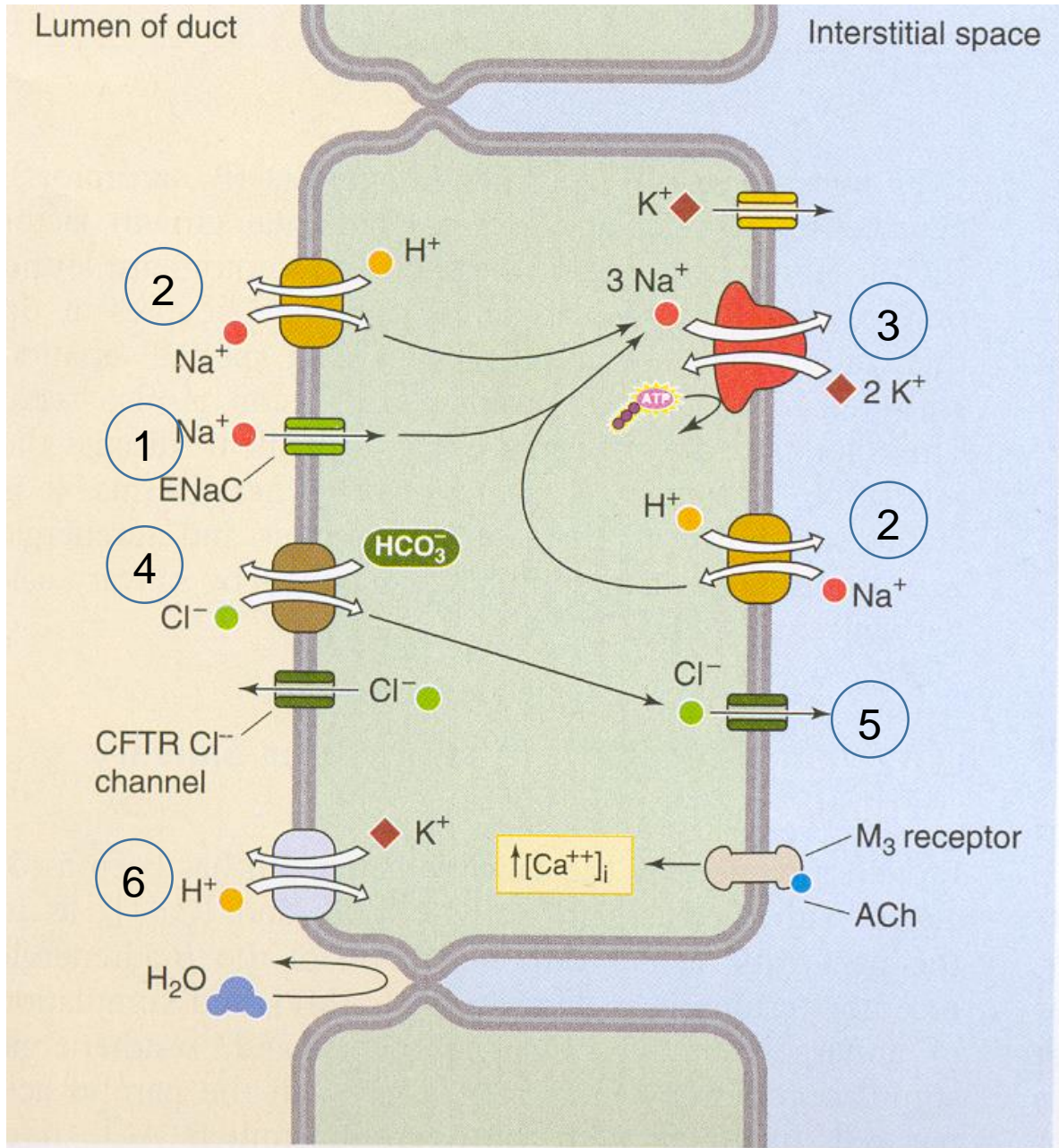
Клетка истерченного протока — ион-транспортирующая клетка



- В апикальной и базолатеральной мембране насосы и каналы.
- В базальной части: инвагинации мембраны, многочисленные митохондрии.
- Истертые протоки переводят изотонический секрет в гипотонический.
- Играют важную роль в балансе электролитов.
- Чувствительны к альдостерону.

Синдром Шегрена — хроническое аутоиммунное заболевание, при котором иммунная система атакует слюнные, слезные железы, вызывая их сухость.

Ионные транспортёры клеток вставочных протоков

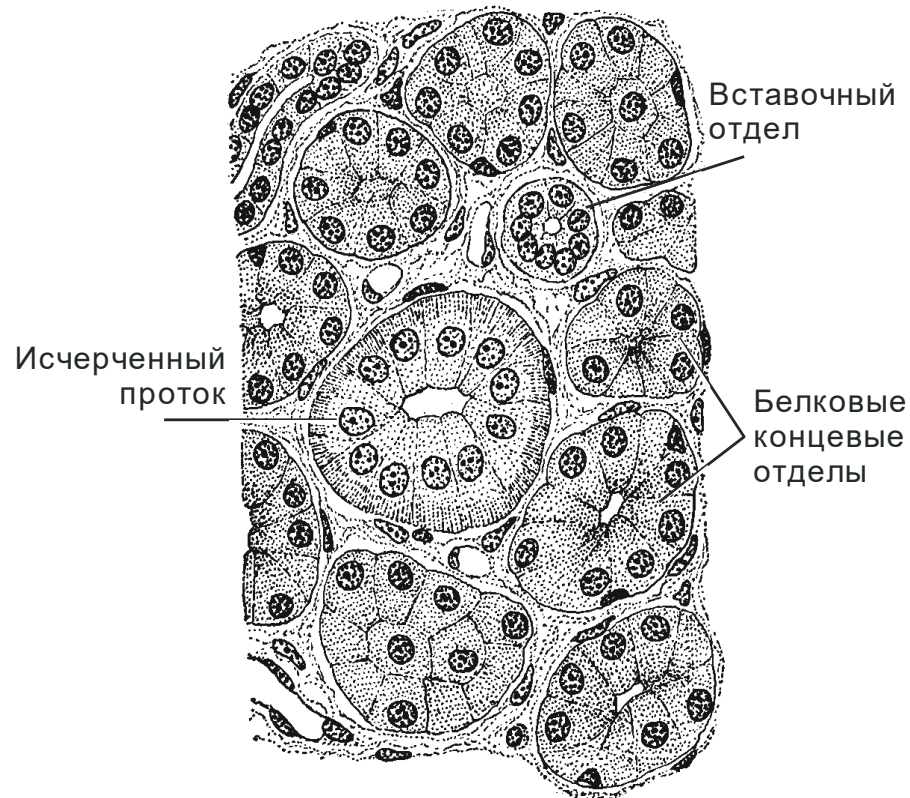


Поглощение Na⁺ происходит при входе Na⁺ в клетку через апикальную мембрану посредством (1) эпителиального Na⁺-канала (ENaC) и, возможно, (2) Na-H-обменника. Na⁺ выходит через базолатеральную мембрану посредством (3) Na-K-насоса. Поглощение Cl⁻ происходит по мере поступления Cl⁻ в клетку через апикальный Cl⁻/HCO₃⁻-обменник (4). Из клетки больше Cl⁻ выходит через базолатеральные (5), чем через апикальные Cl⁻-каналы. Секреция HCO₃⁻ из клетки происходит через апикальный обменник Cl⁻ HCO₃⁻ (4). Базолатеральный этап секреции HCO₃⁻ изучен недостаточно хорошо. Секреция K⁺ начинается с базолатерального поглощения K⁺ через (3) Na-K-насос, после чего происходит выход K⁺, возможно, через апикальный (6) K-H-обменник.

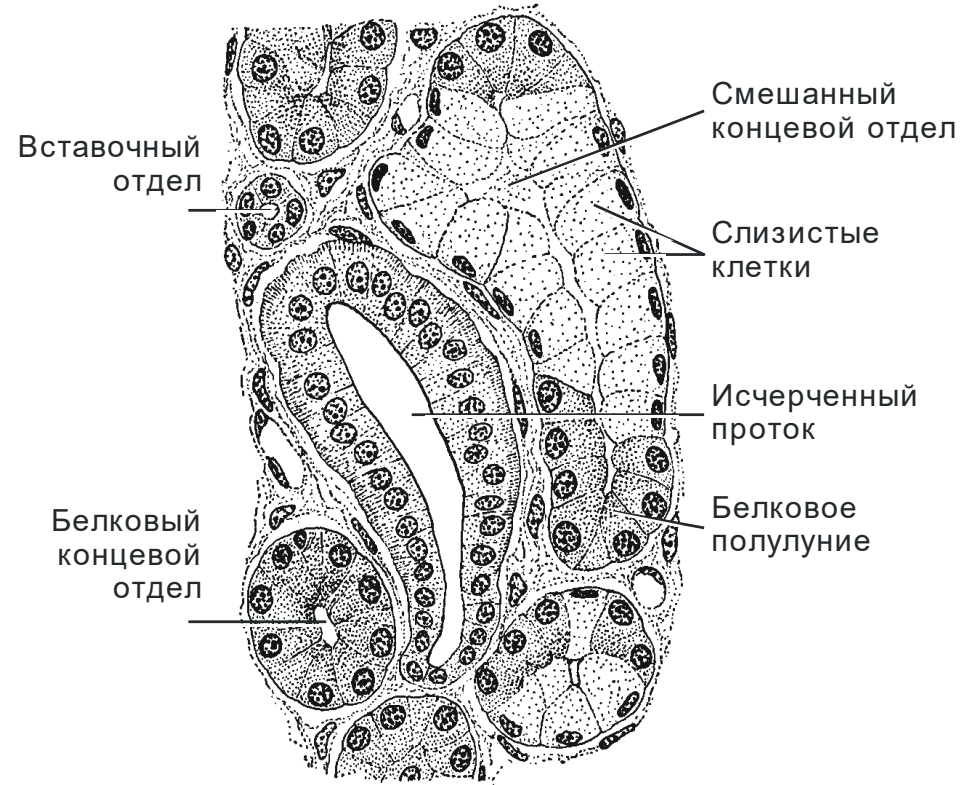
Миоэпителиальные клетки

- способствуют продвижению секрета из концевых отделов по выводным протокам желёз;
- имеют эктодермальный генез и экспрессируют белки, характерные для эктодермального эпителия (цитокератины 5, 14, 17);
- экспрессируют сократительные белки (гладкомышечный актин, α -актинин, миозин);
- располагаются между секреторными клетками, прикрепляясь при помощи полудесмосом к базальной мембране, от тела клетки отходят отростки, охватывающие секреторные отделы и выводные протоки слюнных, слёзных, потовых, молочных желёз;
- сократительный аппарат миоэпителиальных клеток — стабильные актиновые миофиламенты, прикреплённые к плотным тельцам, и нестабильные миозиновые, формирующиеся в процессе сокращения;
- сходное строение актомиозинового хемомеханического преобразователя в миоэпителиальных клетках и в ГМК указывает на идентичный механизм сокращения этих клеток.
- ацетилхолин стимулирует сокращение миоэпителиальных клеток слёзных и потовых желёз, **норадреналин — слюнных желёз**, окситоцин — лактирующих молочных желёз.

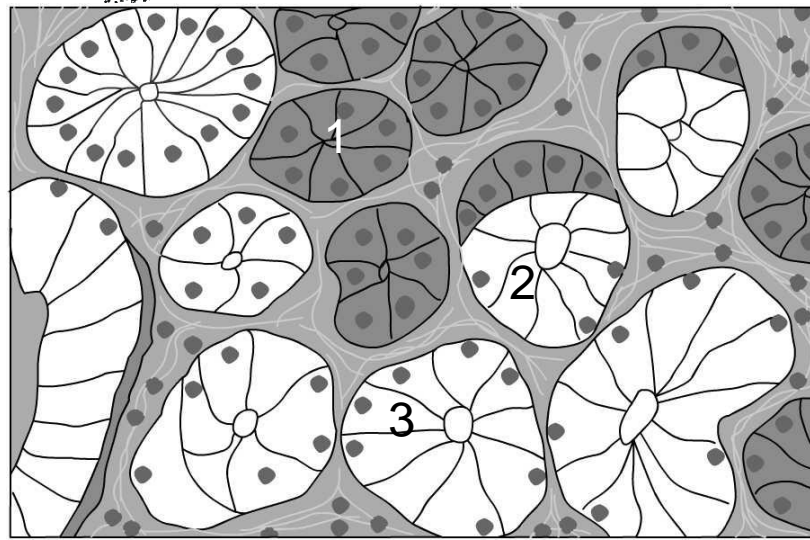
Околоушная серозная



Подчелюстная смешанная

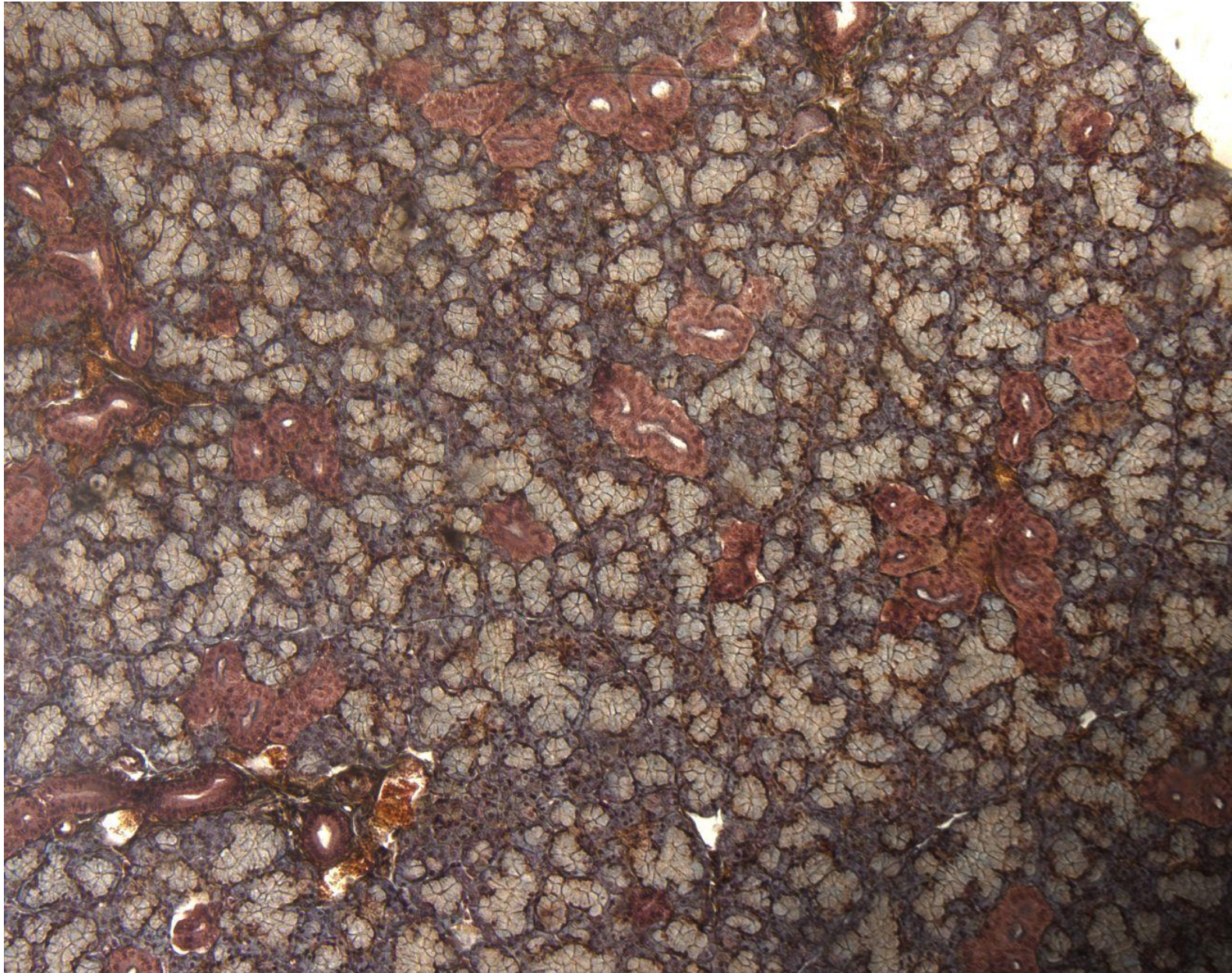


Подъязычная смешанная



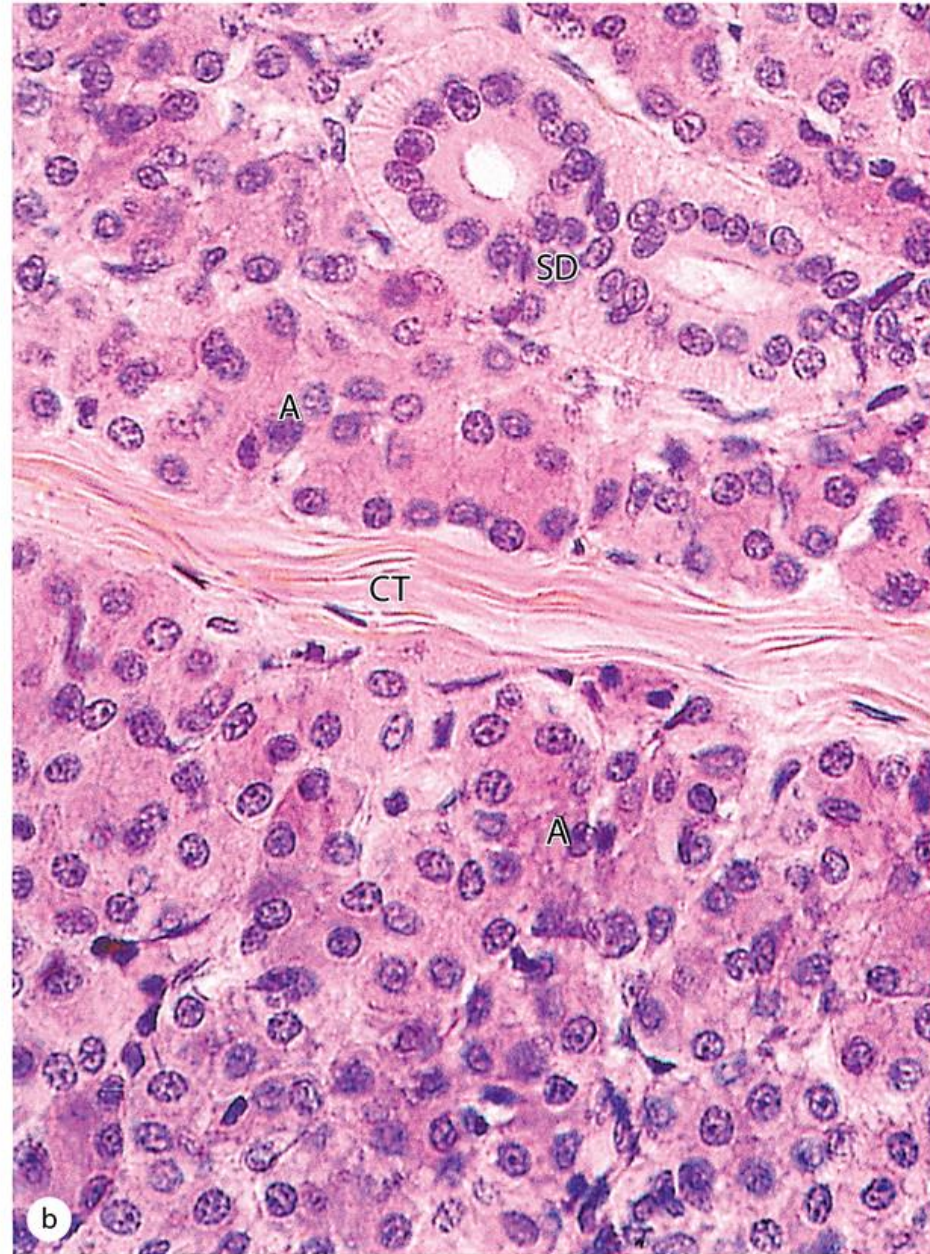
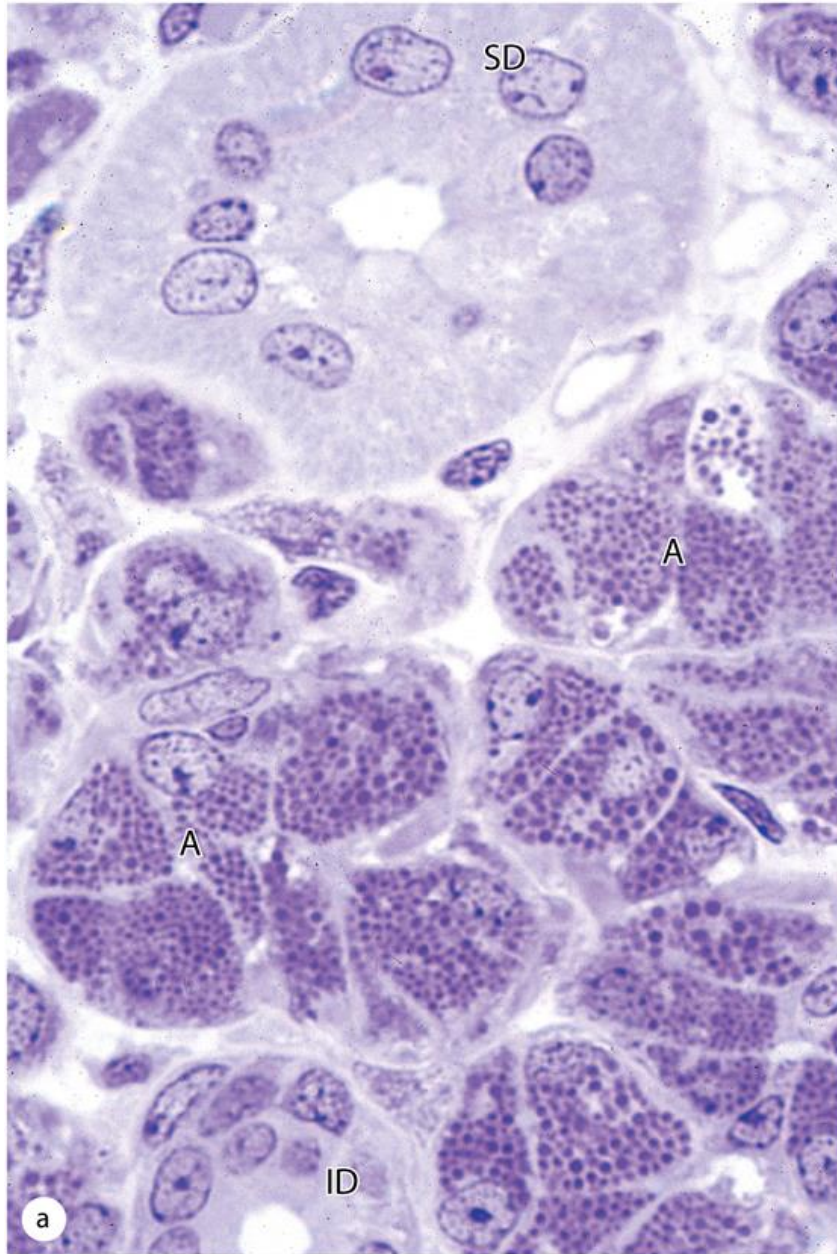
- 1-белковый секреторный отдел
- 2- смешанный секреторный отдел
- 3-слизистый секреторный отдел

Подчелюстная смешанная

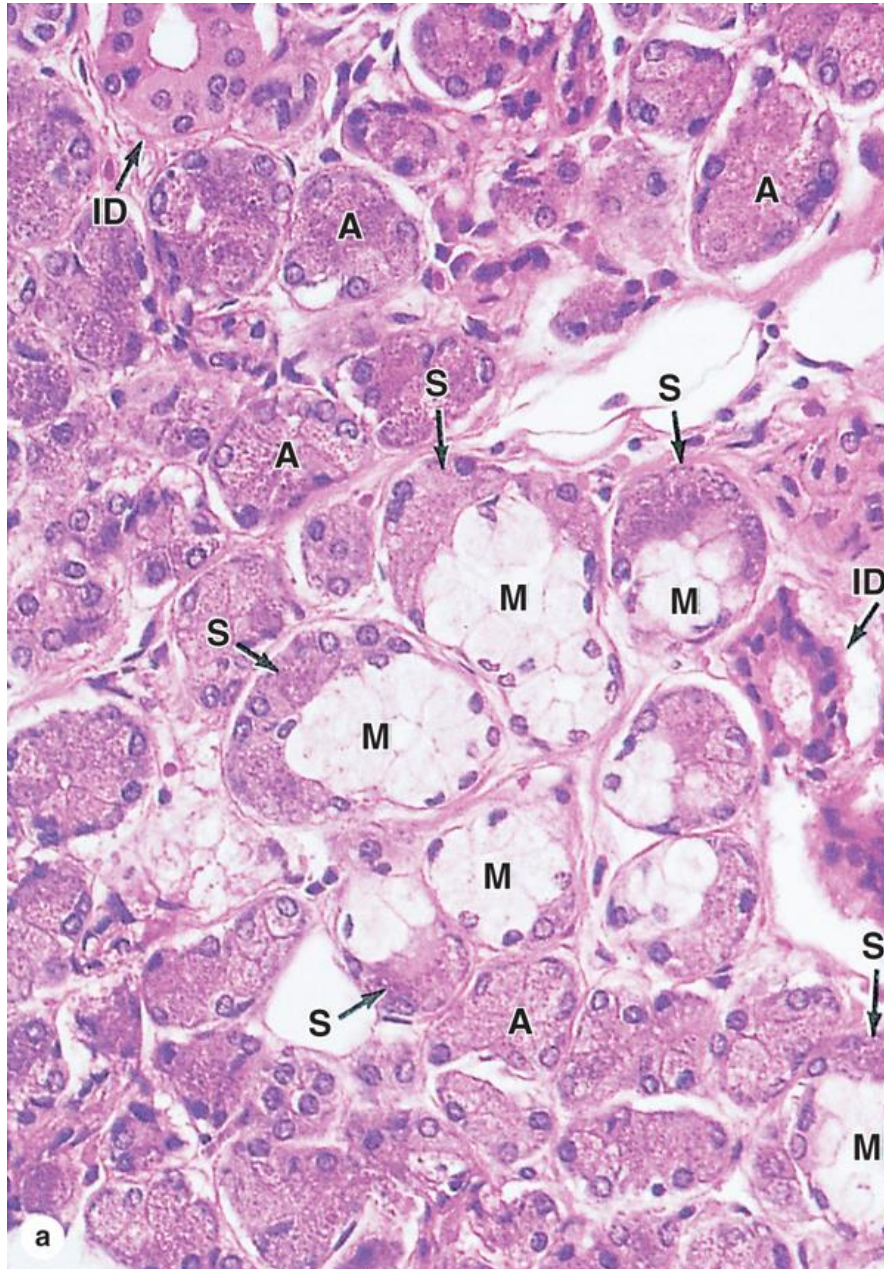




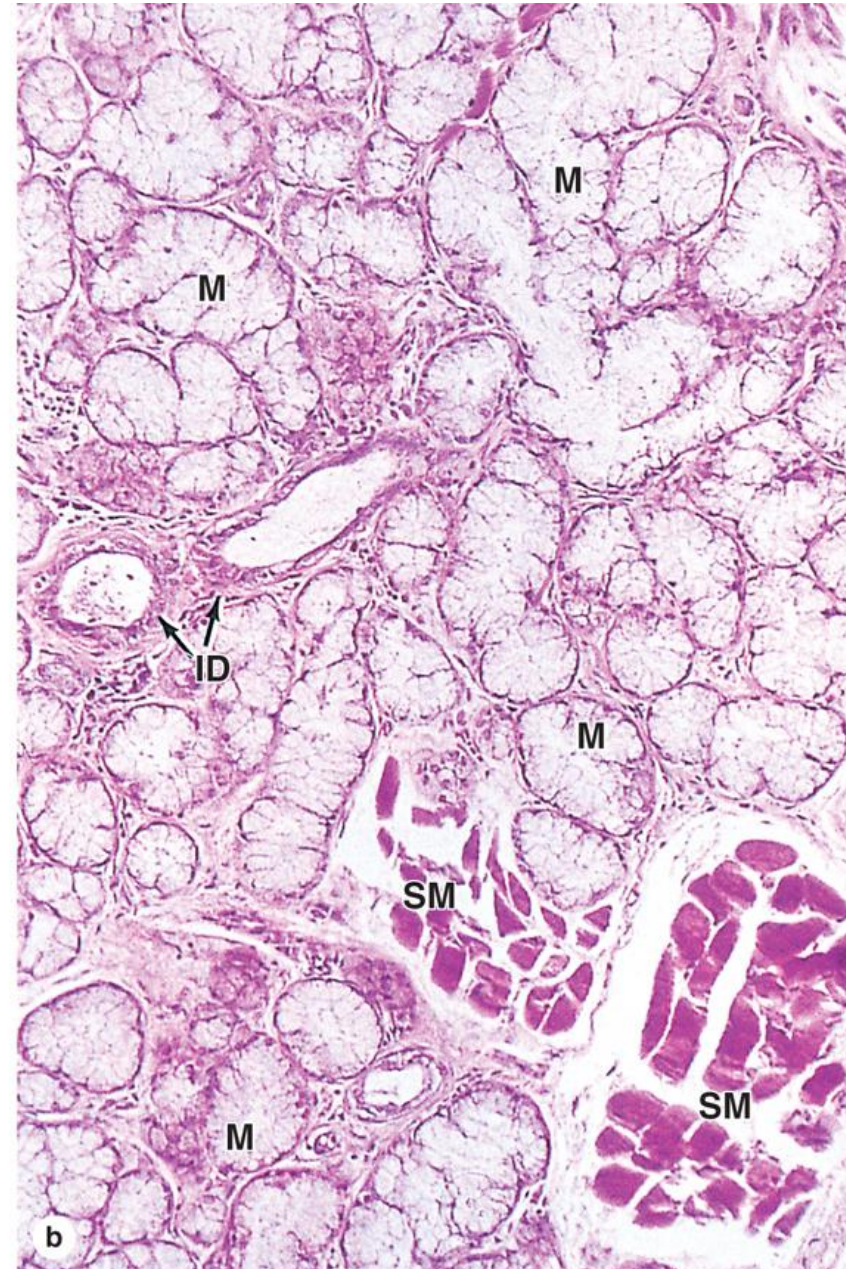
Околоушная белковая



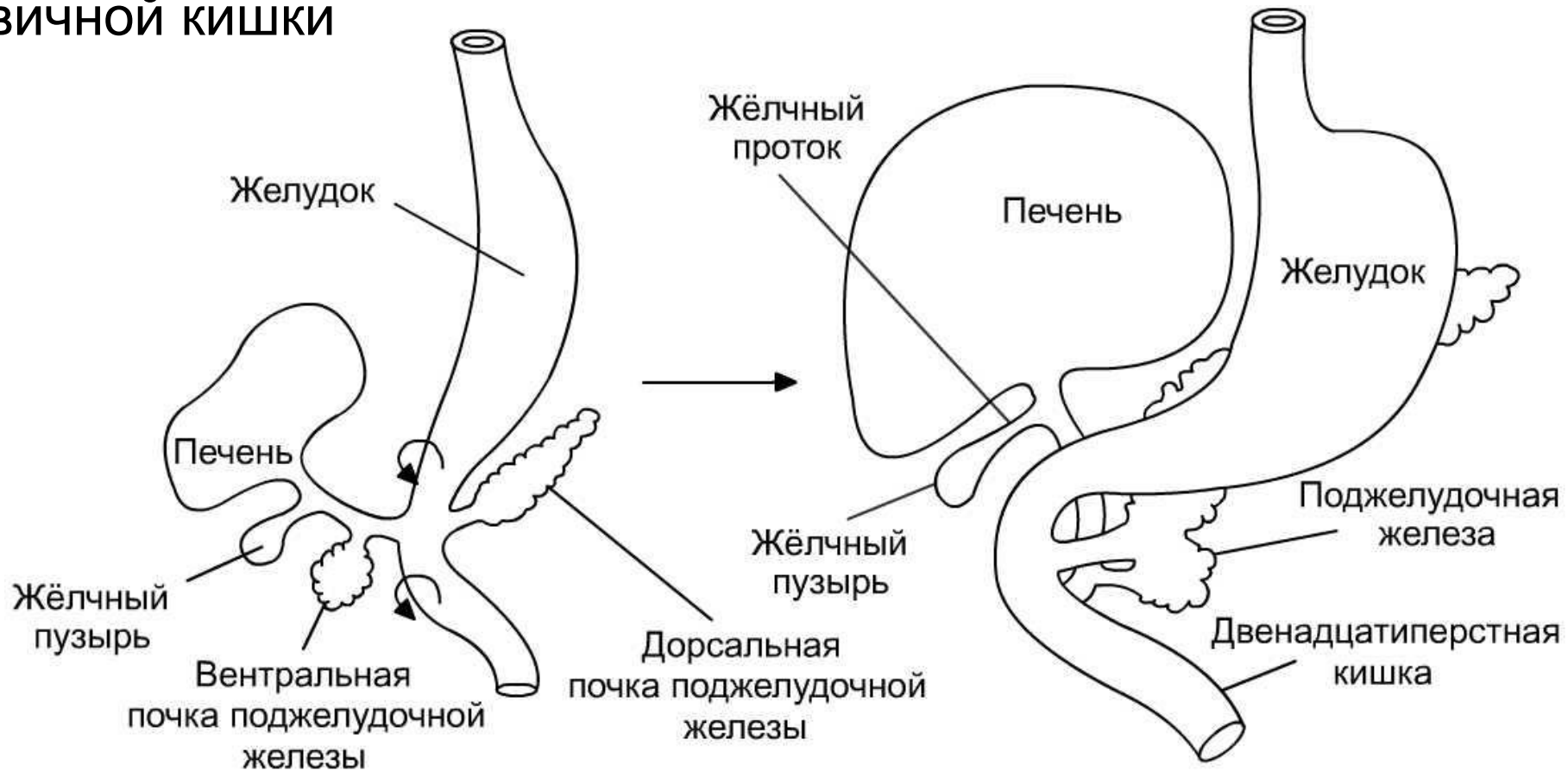
Подчелюстная смешанная



Подъязычная смешанная



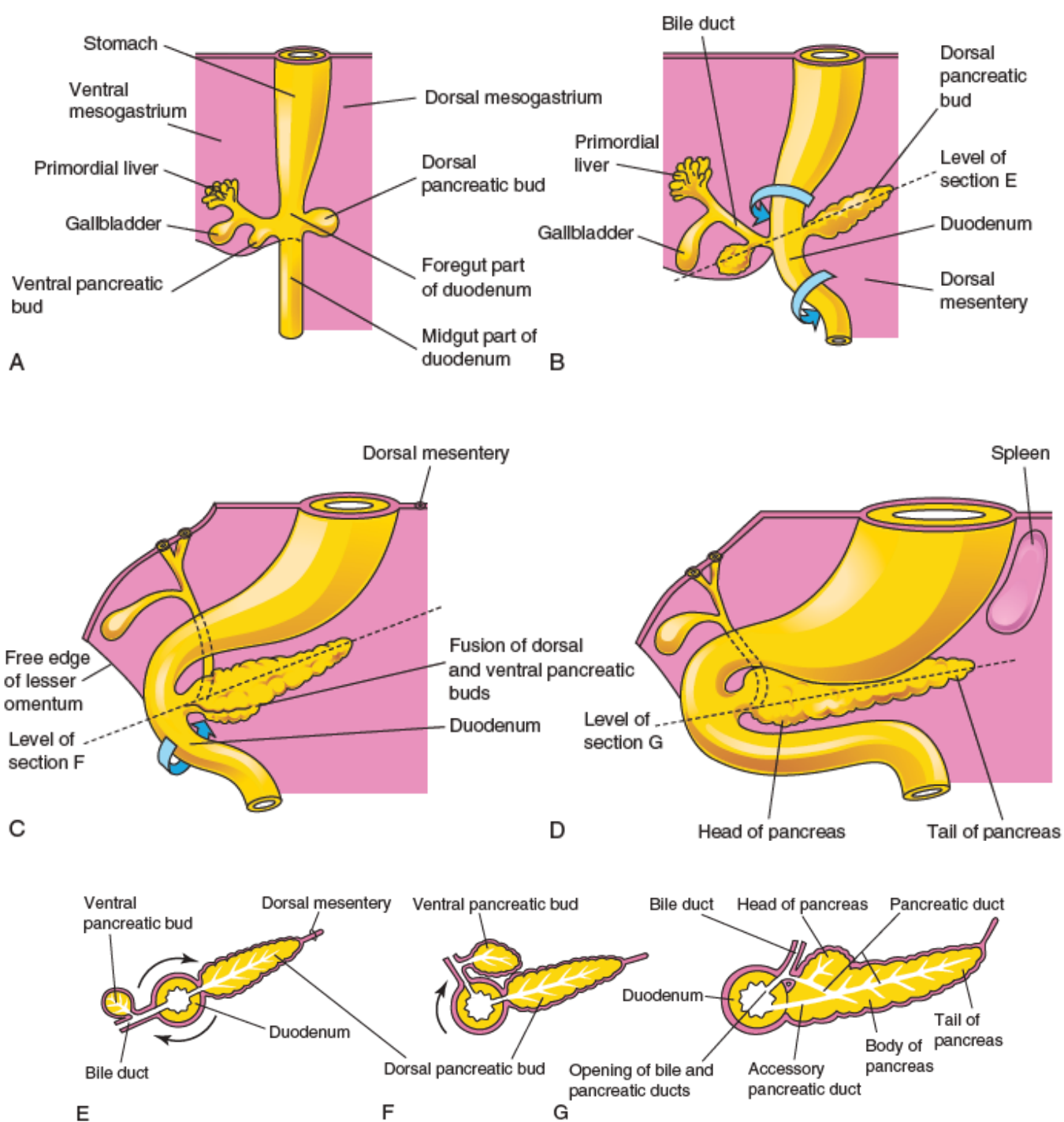
Развитие печени и поджелудочной железы из каудального отдела передней части первичной кишки



Печёночная почка образуется на 4-й неделе. Оксигенированная и насыщенная питательными веществами кровь из пупочной вены обеспечивает быстрое развитие органа. Начало гемопоза на 5-неделе придаёт железе ярко красный цвет.

Поджелудочные почки

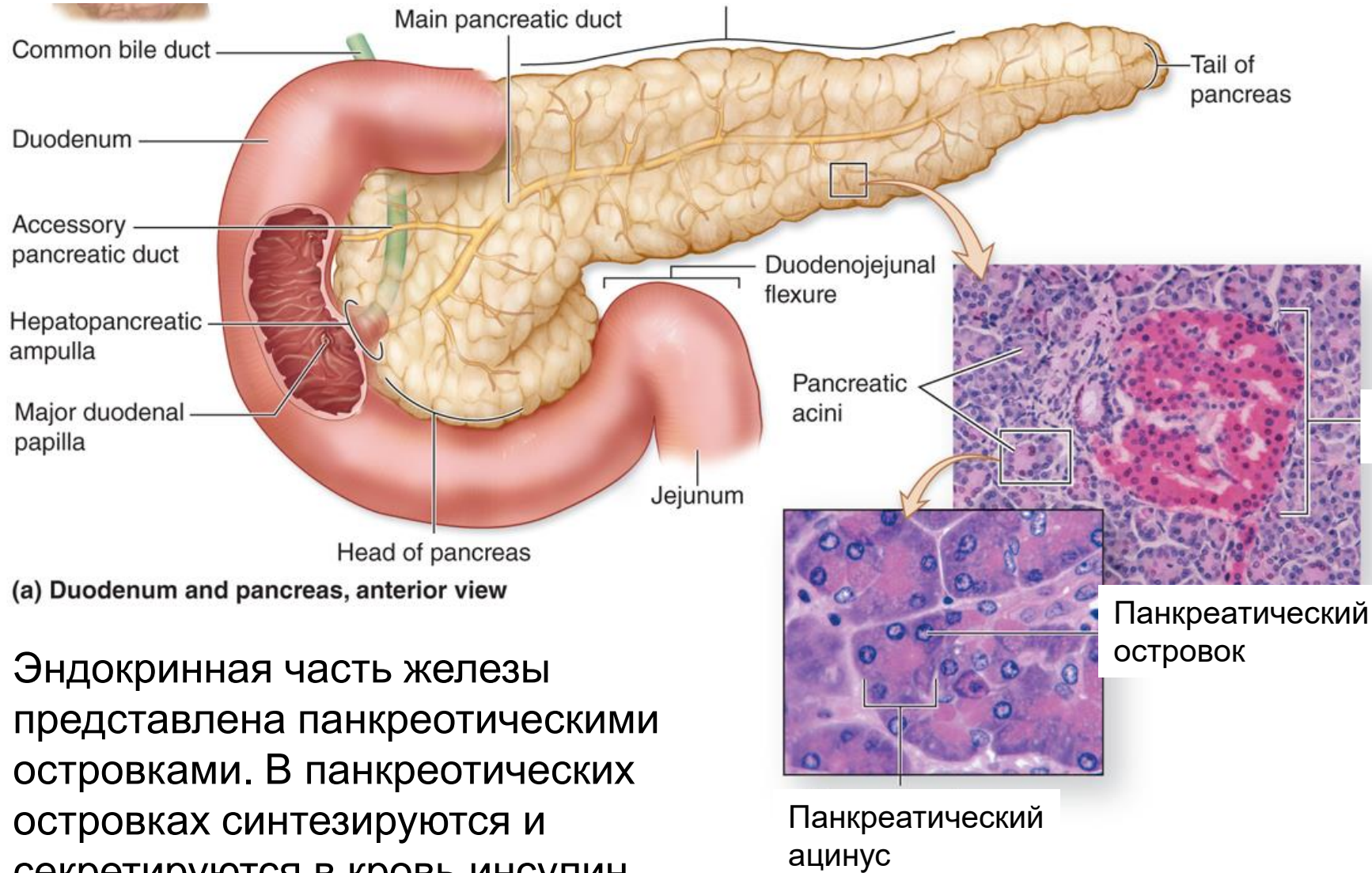
- вентральная — дивертикул печёночной почки (головка железы) и
- дорсальная (тело и хвост железы). У 9% людей сохраняются оба протока.



A–D: развитие поджелудочной железы с 5-й по 8-ю недели. Ротация желудка с двенадцатиперстной кишкой, принимающей С-образную форму, обеспечивает сближение двух зачатков железы.

В 80–90% общий жёлчный проток и главный панкреатический проток сливаются, образуя общую ампулу, и открываются в двенадцатиперстную кишку вместе через дуоденальный (Фатеров) сосочек. Сфинктер Одди в составе сосочка контролирует поступление желчи и пищеварительных ферментов.

Поджелудочная железа

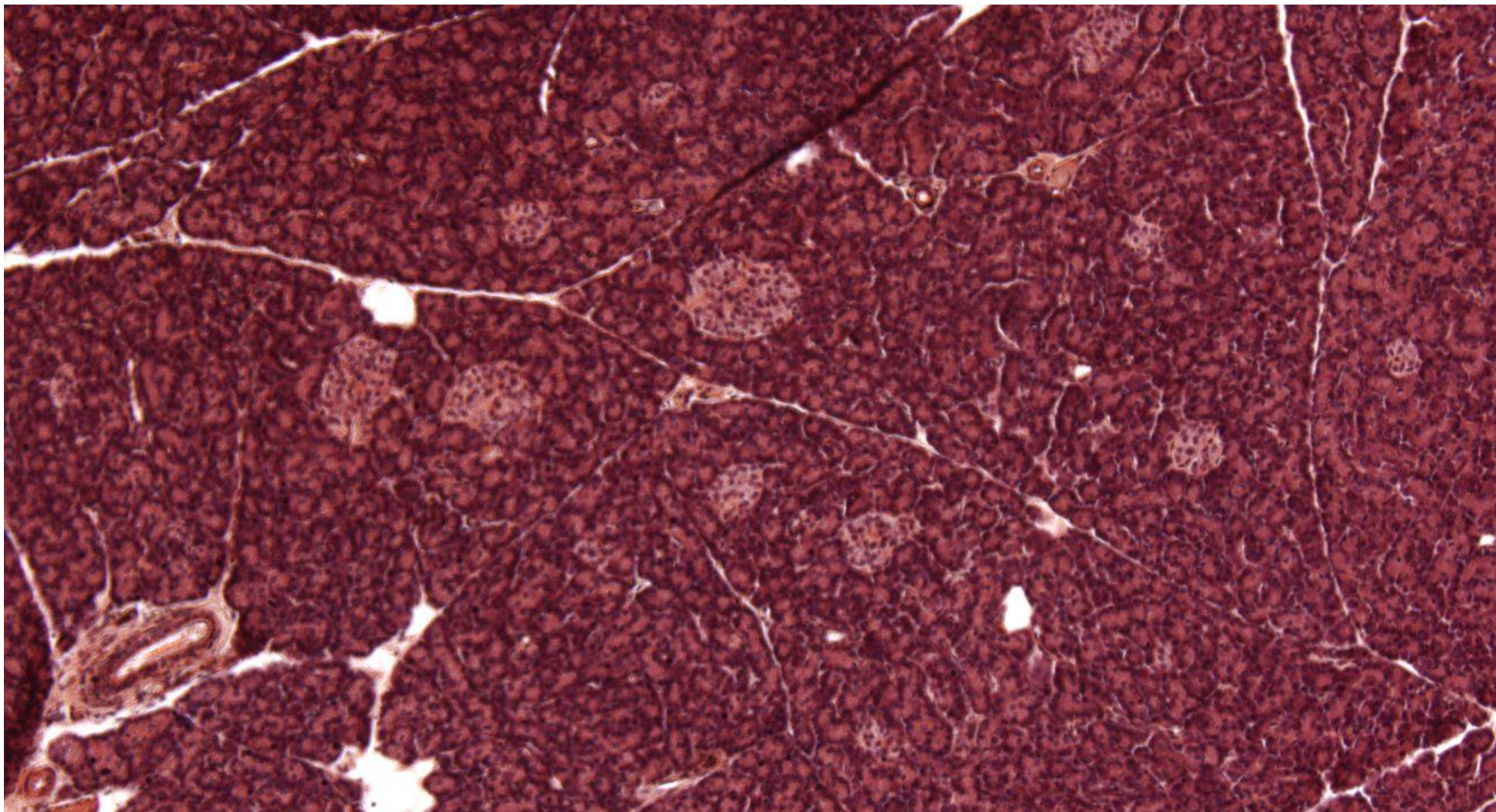


(a) Duodenum and pancreas, anterior view

Эндокринная часть железы представлена панкреотическими островками. В панкреотических островках синтезируются и секретируются в кровь инсулин, глюкагон, панкреатический полипептид, гастрин, соматостатин, грелин.

Экзокринную часть образуют ацинусы, состоящие из секреторных клеток. В ацинозных клетках синтезируются ферменты, участвующие в переваривании белков, липидов и углеводов. Секретируемый клетками выводных протоков бикарбонат вместе с бикарбонатом двенадцатиперстной кишки и гепатобилиарной системы участвует в нейтрализации соляной кислоты, поступающей из желудка в двенадцатиперстную кишку.

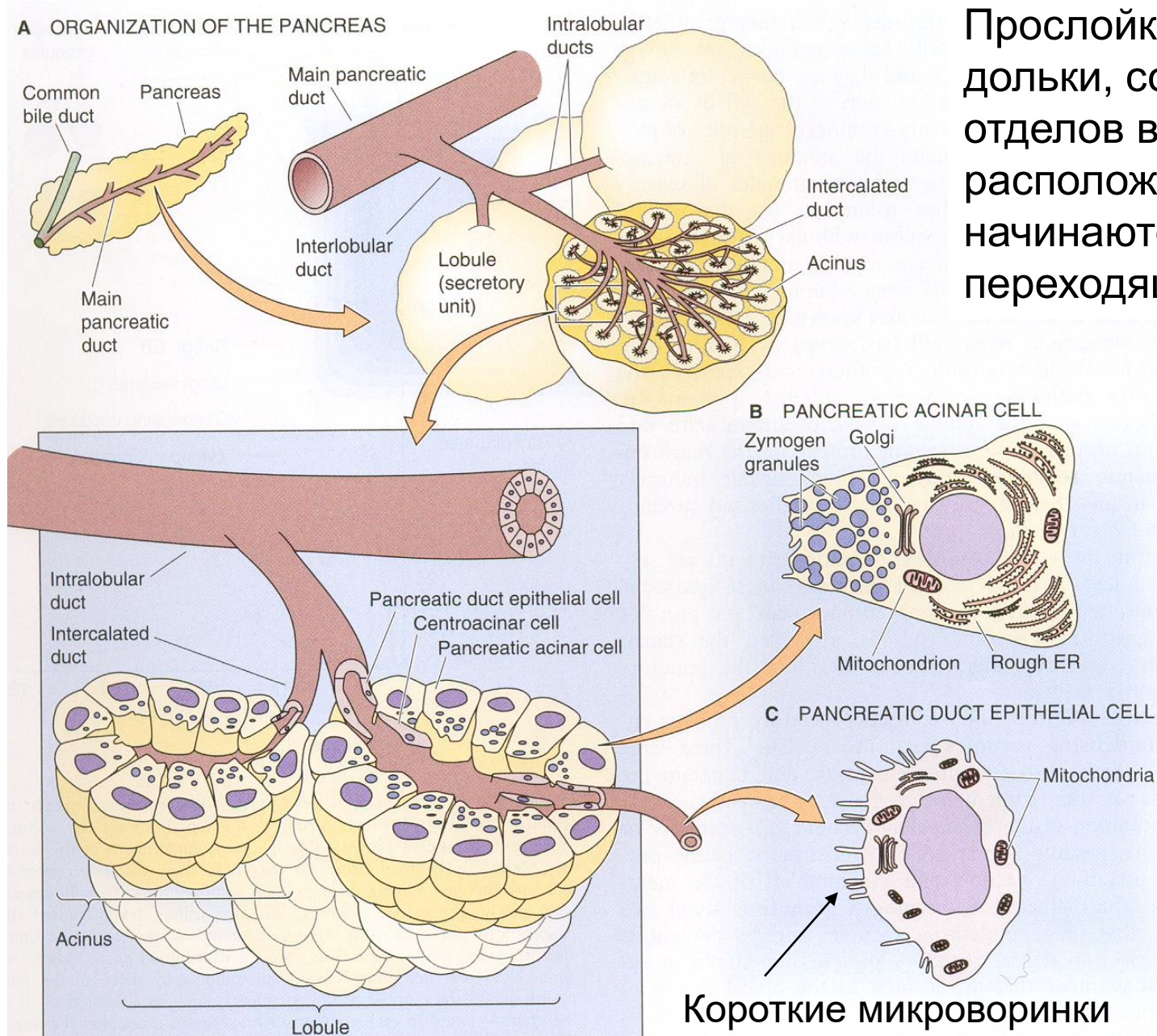
Поджелудочная железа



Экзокринная часть поджелудочной железы

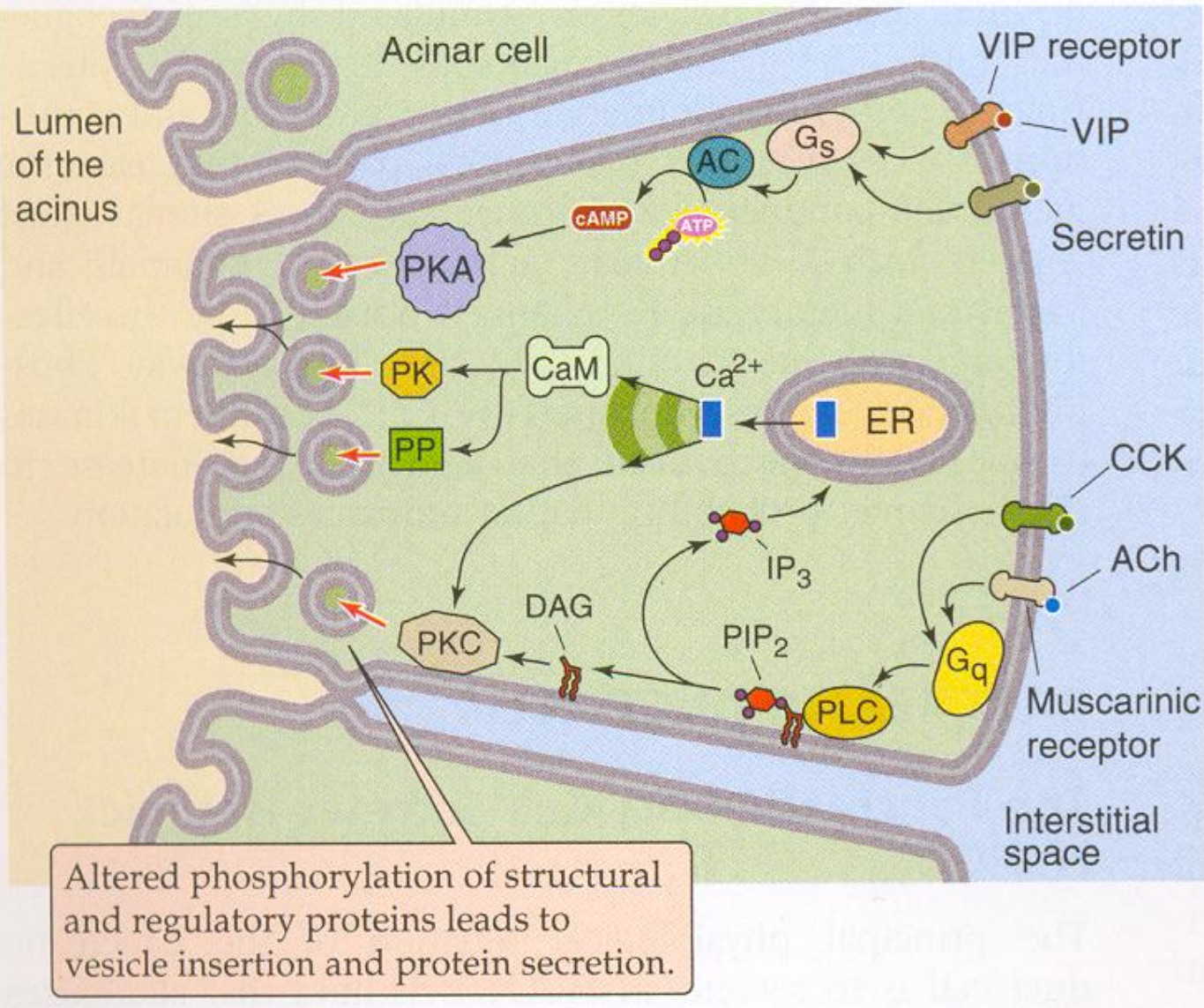
Прослойки соединительной ткани делят железу на дольки, состоящие из ацинусов и начальных отделов выводных протоков. В центре ацинусов расположены т.н. центроацинозные клетки. От них начинаются вставочные выводные протоки, переходящие во внутридольковые.

Кубический эпителий внутридольковых выводных протоков переходит в цилиндрический эпителий междольковых протоков. Ветвящиеся междольковые протоки под углом открываются в главный проток, окружённый соединительной тканью и выполняющий роль осевого скелета железы. Центроацинозные клетки и клетки выводных протоков выделяют бикарбонат. Продукцию бикарбоната стимулируют секретин из S-клеток крипт двенадцатиперстной кишки и ацетилхолин из нервных окончаний блуждающего нерва.



Короткие микроворсинки

Панкреатический сок (1,5–2 л в сутки) изотоничен плазме крови, имеет $pH=8-8,5$ из-за высокого содержания бикарбоната. Ферменты вырабатываются в виде предшественников (протеазы), которые активируются в просвете кишки, и в активной форме (амилаза, липазы, нуклеазы).



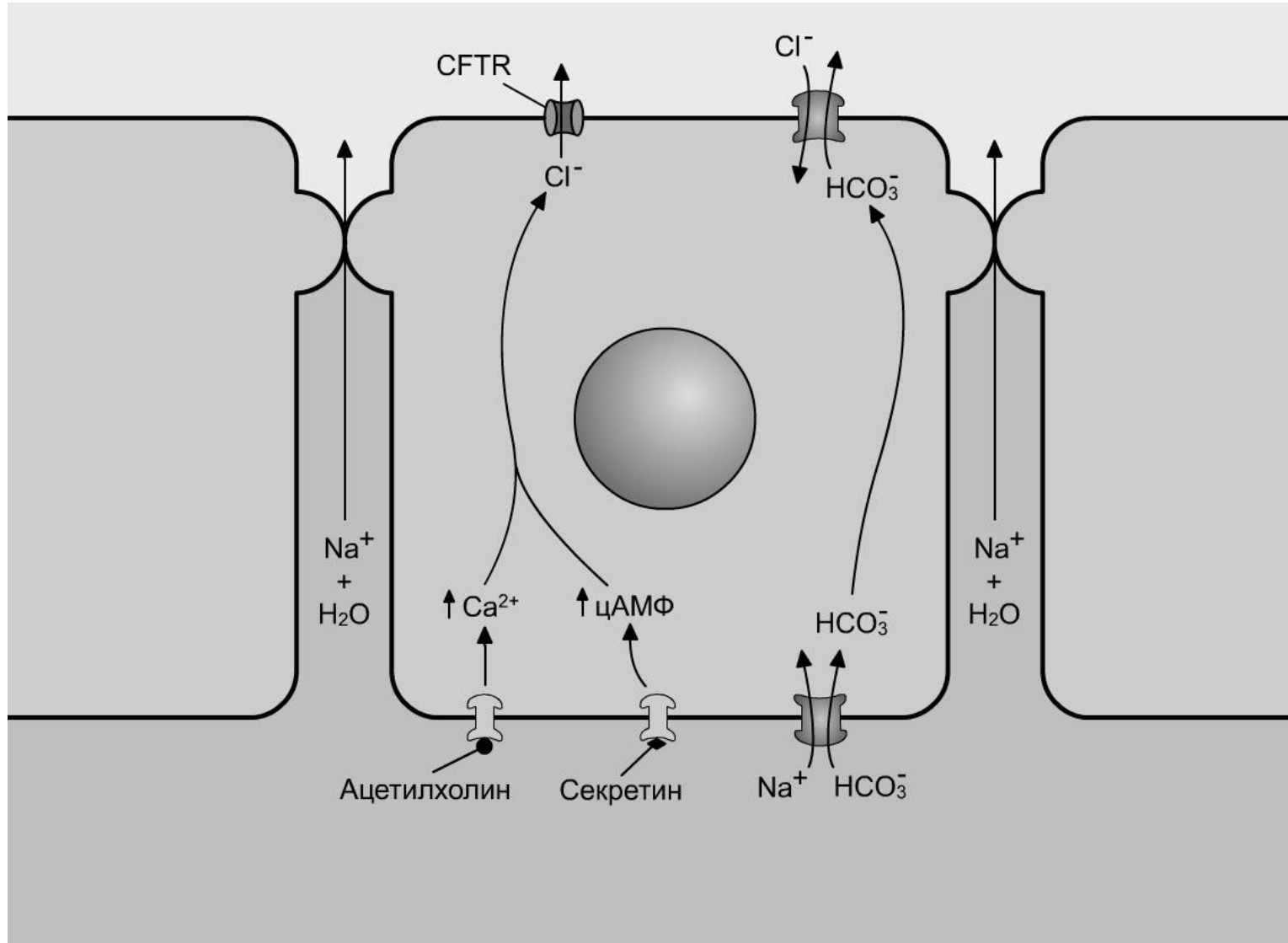
Ферменты поджелудочной железы

- Протеазы — трипсин, химотрипсин, карбоксипептидазы, эластаза
- Липазы — панкреатическая липаза, фосфолипазы A1, A2, лецитиназа
- α -Амилаза
- Нуклеазы — ДНКаза, РНКаза

Регуляция секреторной активности ацинозных клеток

- Усиливают: ацетилхолин (через м-холинорецепторы), холецистокинин, секретин, VIP.
- Тормозят: норадреналин из симпатических нервные волокна, соматостатин.

Регуляция секреции HCO_3^- клетками выводных протоков



Ацетилхолин (через Ca^{2+}) и секретин (через цАМФ) стимулируют $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$ -котранспортёр и секрецию Cl^- через хлорный канал CFTR (трансмембранный регулятор муковисцидоза).

Муковисцидоз (кистозный фиброз) — системное наследственное аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное мутацией гена **трансмембранного регулятора муковисцидоза** (хлорный канал) и характеризующееся поражением желёз внешней секреции, тяжёлыми нарушениями функций органов дыхания.

В основе заболевания лежат мутации в гене CFTR, идентифицировано около 2000 мутаций гена муковисцидоза. В России в среднем частота болезни 1:10000 новорождённых.

При муковисцидозе хлорный канал закрыт, соответственно, хлор сохраняется в клетке, притягивает к себе положительно заряженные ионы натрия. В результате сгущения секрета происходит затруднение его оттока и застой, приводящий к расширению выводных протоков желез, атрофии железистой ткани и развитию прогрессирующего фиброза.

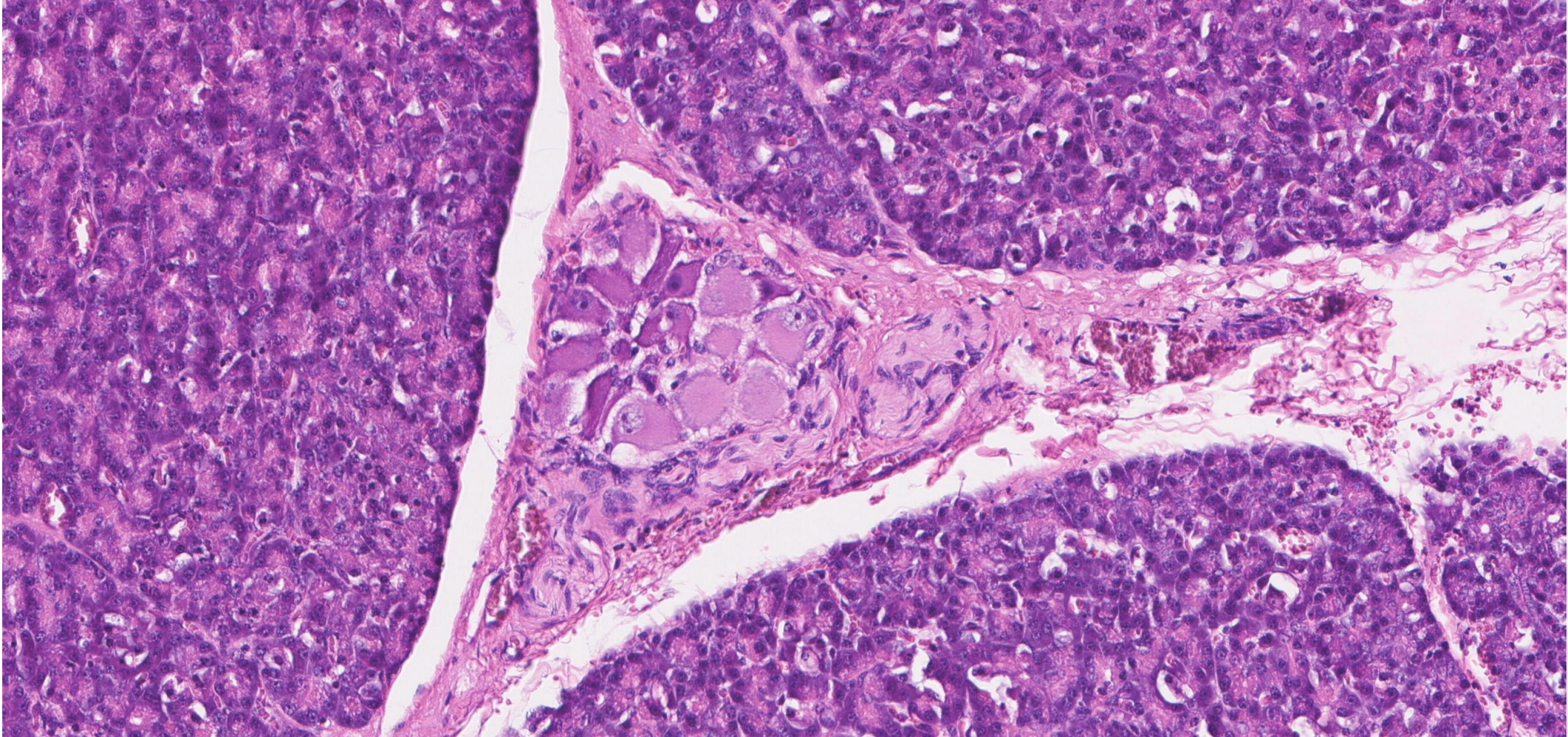
Скрининг на наследственные болезни в РФ

Обязательное исследование всех беременных женщин на шесть наиболее распространённых тяжёлых генетических заболеваний:

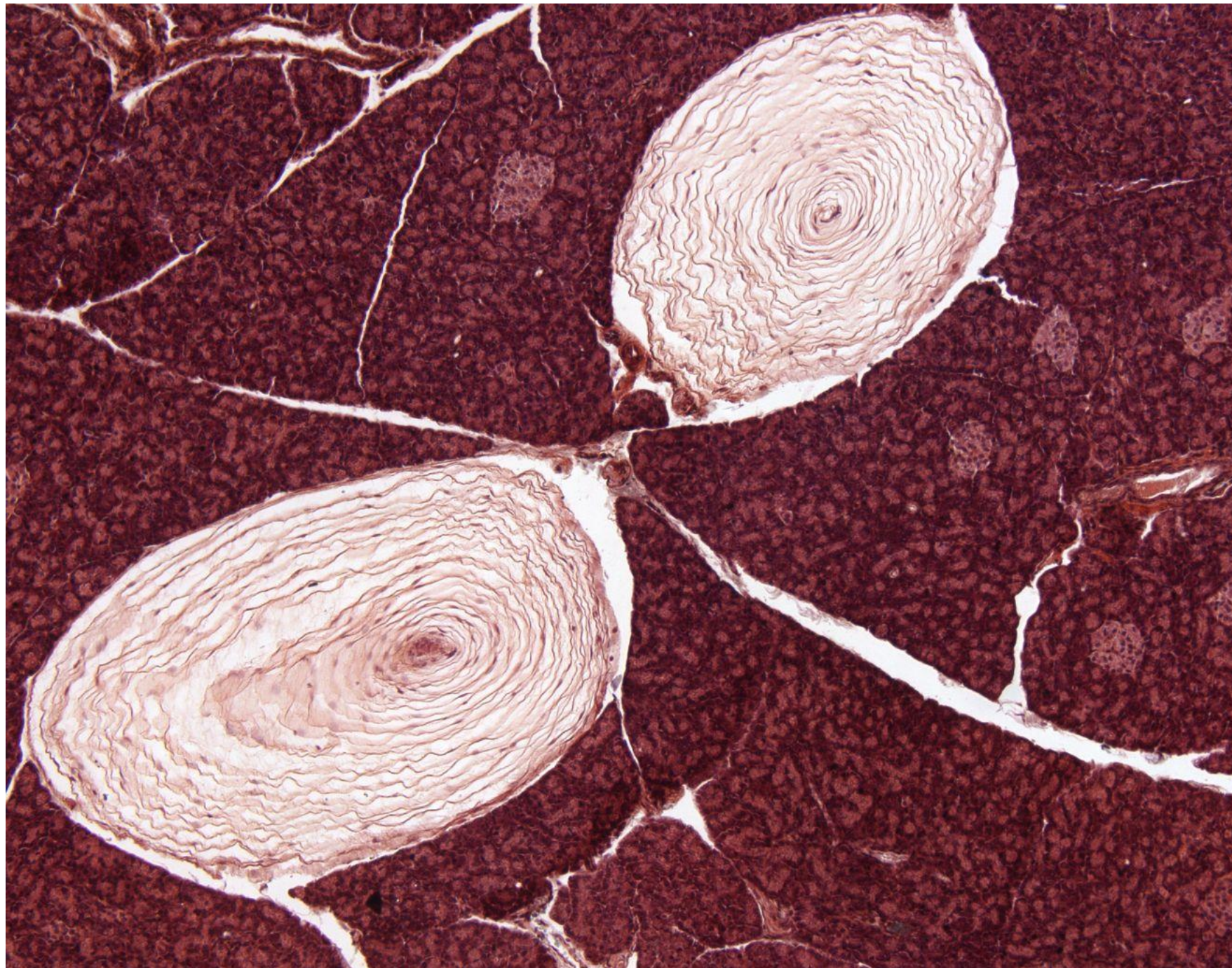
1. Синдром Дауна.
2. Фенилкетонурия.
3. Врождённый гипотиреоз.
4. Галактоземия.
5. Аденогенитальный синдром.
6. **Муковисцидоз.**

Благодаря скринингу муковисцидоз был практически искоренён у еврейского населения США.

Парасимпатический ганглий поджелудочной железы

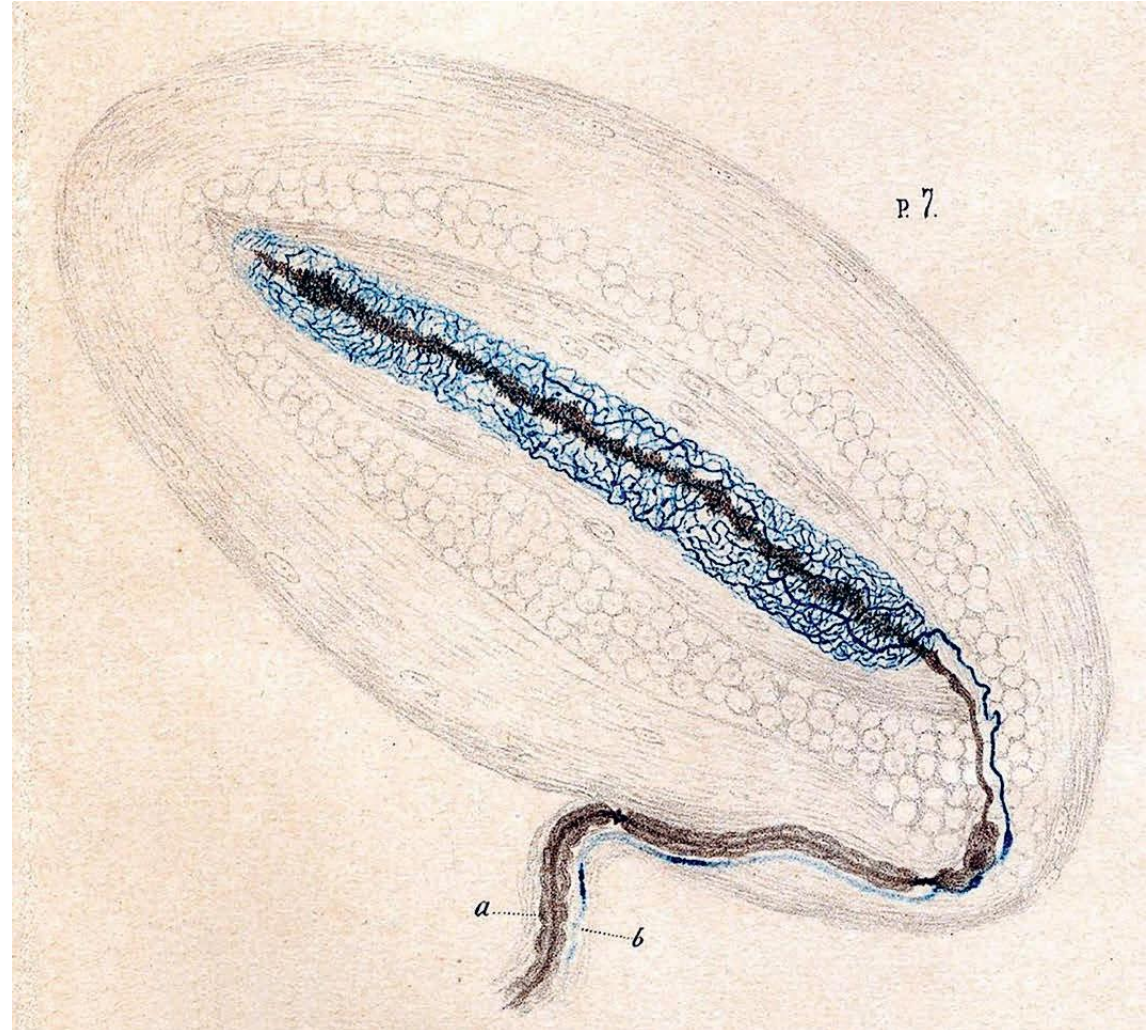
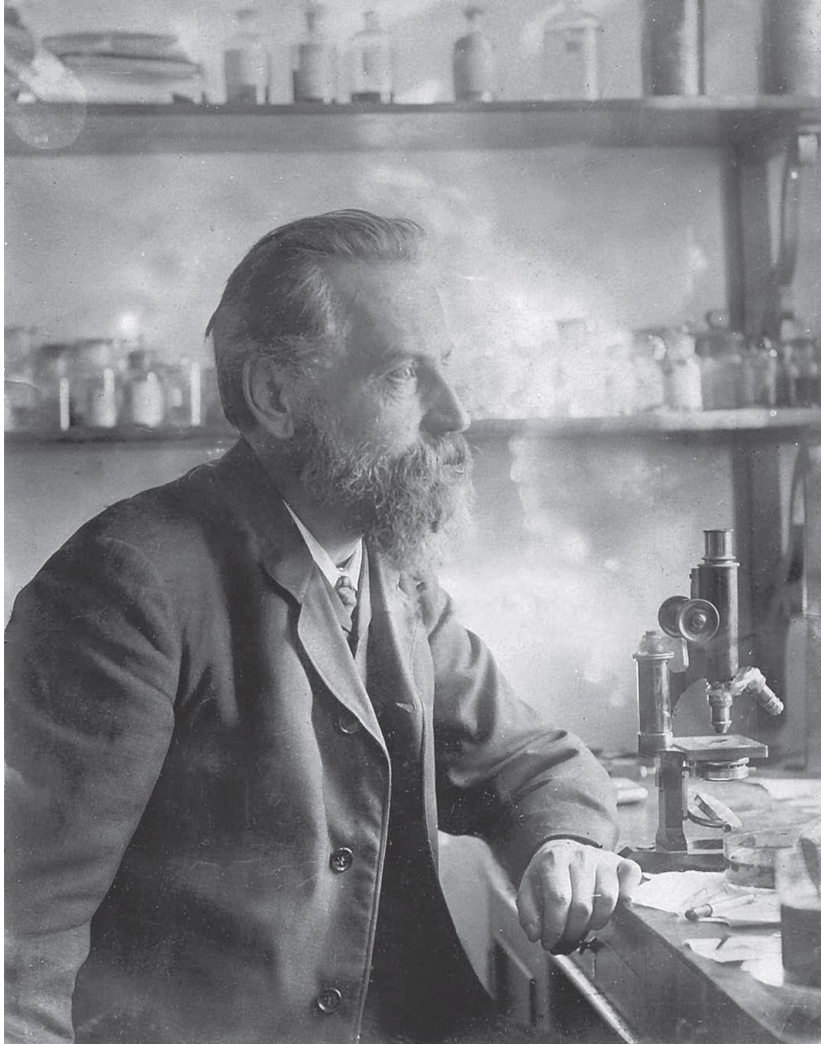


- **Парасимпатическая стимуляция** (через блуждающий нерв) активирует секрецию панкреатического сока и инсулина.
- **Симпатическая стимуляция** (через чревные ганглии) обычно тормозит секрецию и вызывает сужение сосудов.



Аппарат Тимофеева

После ухода в отставку профессора Карла Августовича Арнштейна Советом университета 26 апреля 1903 года Дмитрий Александрович Тимофеев был избран по конкурсу медицинского факультета и стал заведовать кафедрой. Он открыл внутри инкапсулированного рецептора тонкое дополнительное волокно, которое образует мелкопетлистое терминальное сплетение вокруг основного чувствительного волокна.



Трансплантация поджелудочной железы и почки

Показания: Сахарный диабет 1-го типа с тяжелыми осложнениями для пациентов с терминальной почечной недостаточностью в результате прогрессирующей диабетической нефропатии.

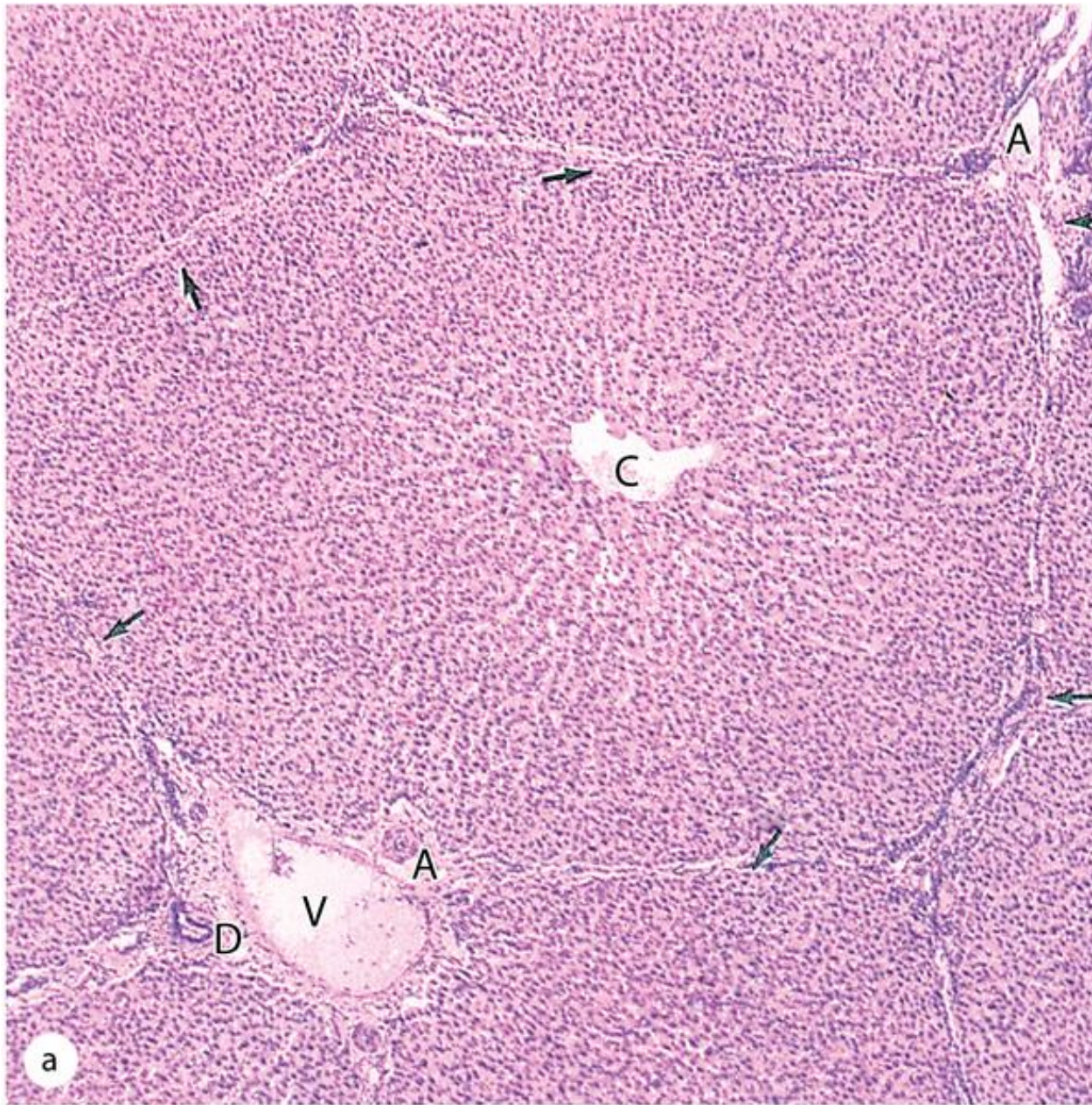
Сахарный диабет 1-го типа — это аутоиммунное заболевание, при котором иммунная система разрушает клетки поджелудочной железы, производящие инсулин.

Диабетическая ангиопатия — это сосудистое осложнение сахарного диабета, характеризующееся поражением мелких или крупных сосудов из-за высокого уровня глюкозы.

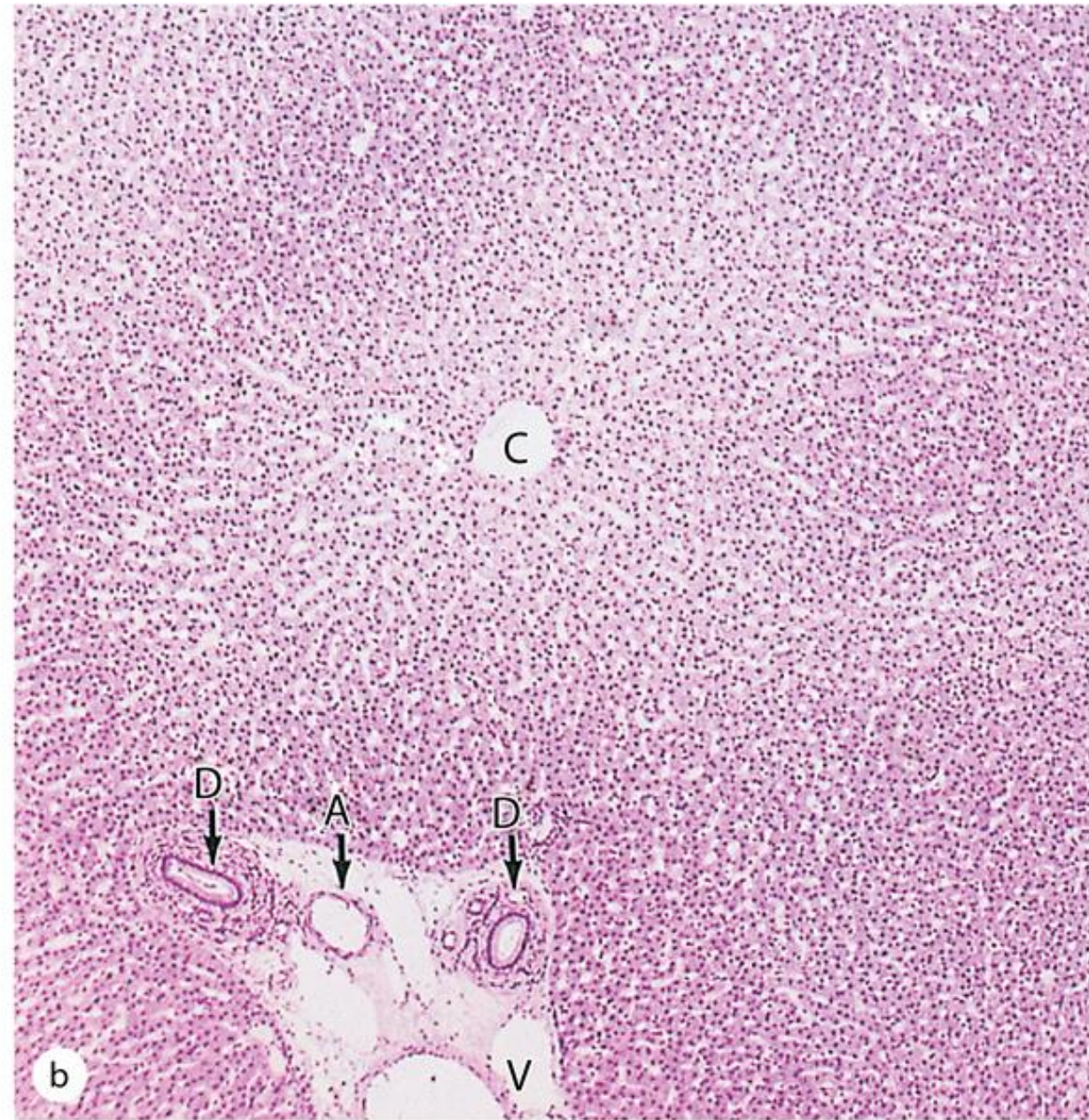
Диабетическая нефропатия — это поражение сосудов почек, вызванное длительным сахарным диабетом, ведущее к снижению их функции и развитию ХПН (хронической почечной недостаточности).

Выживаемость пациентов: Через 1 год составляет около 86–88%, через 5 лет — более 80%.

Печень

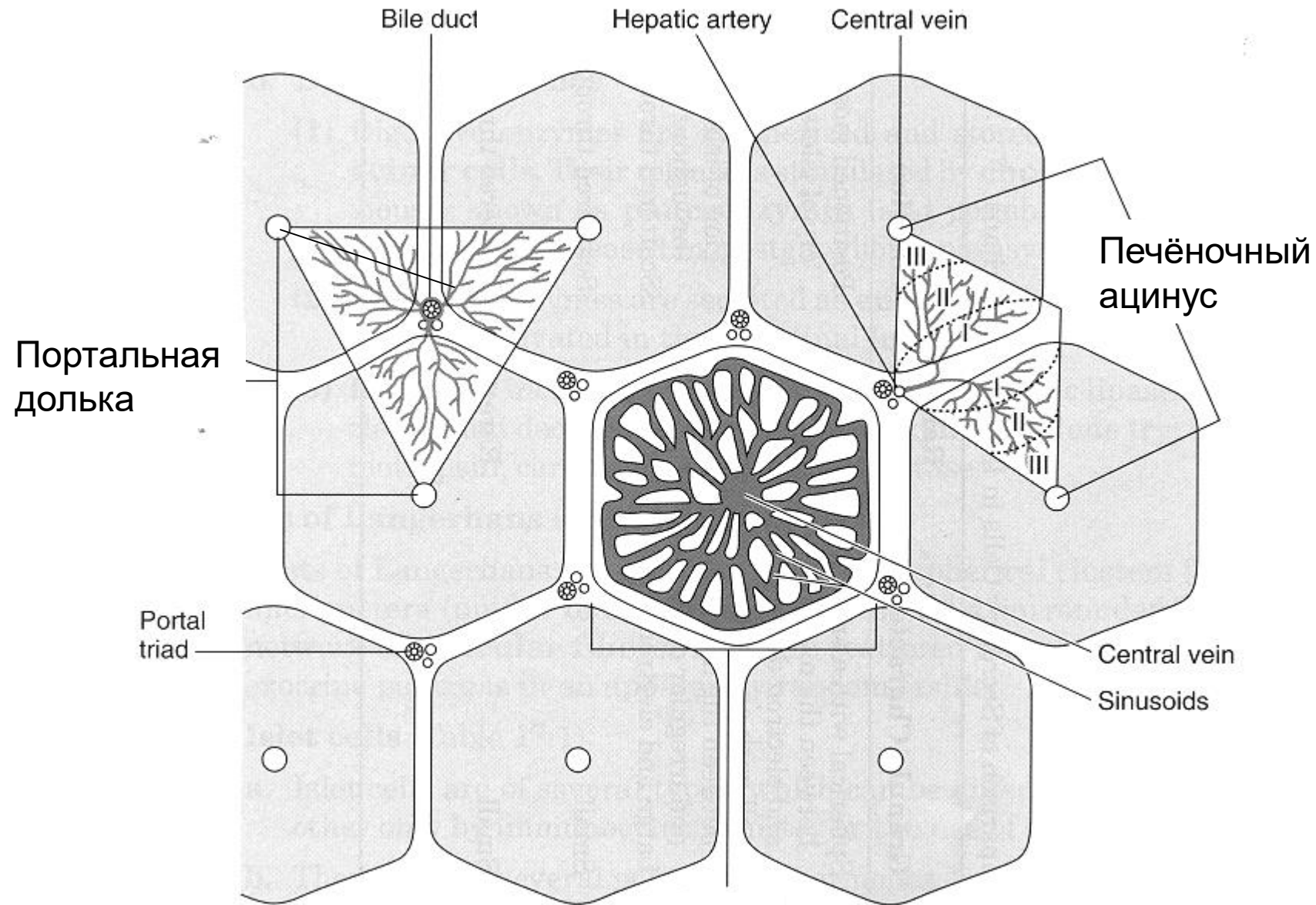


Свиньи



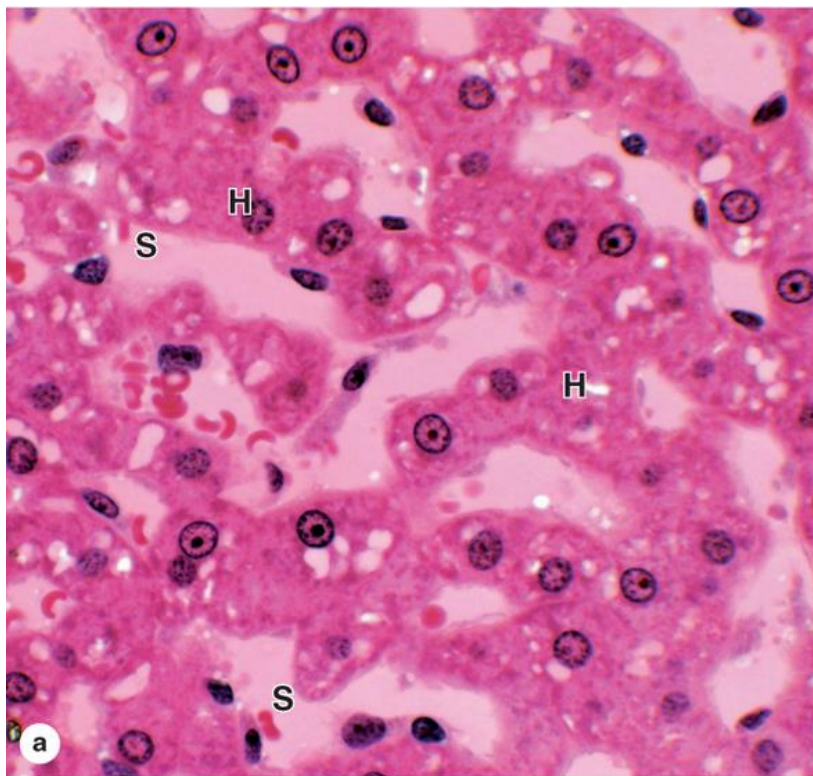
Человека

Классическая долька печени, портальная долька, ацинус

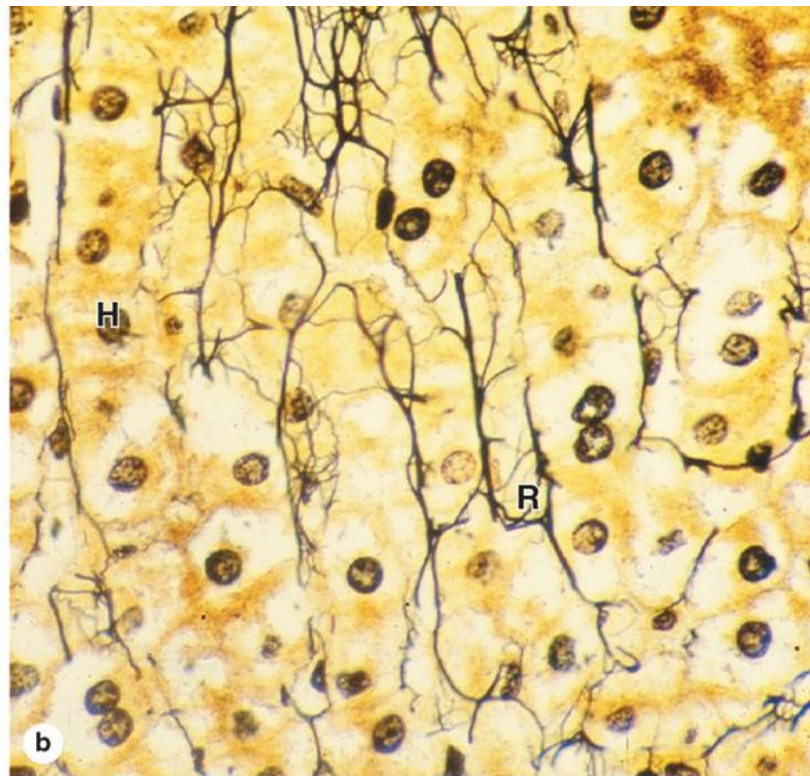
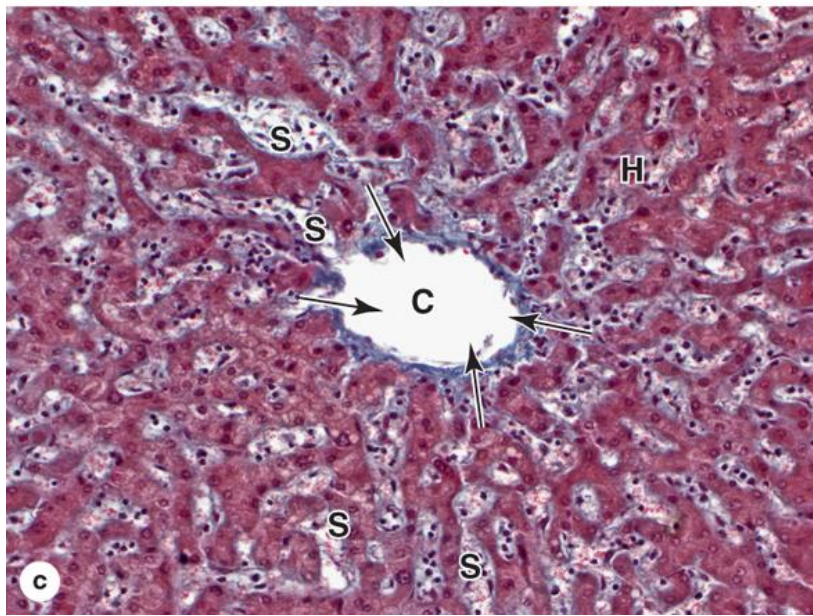


Классическая долька печени

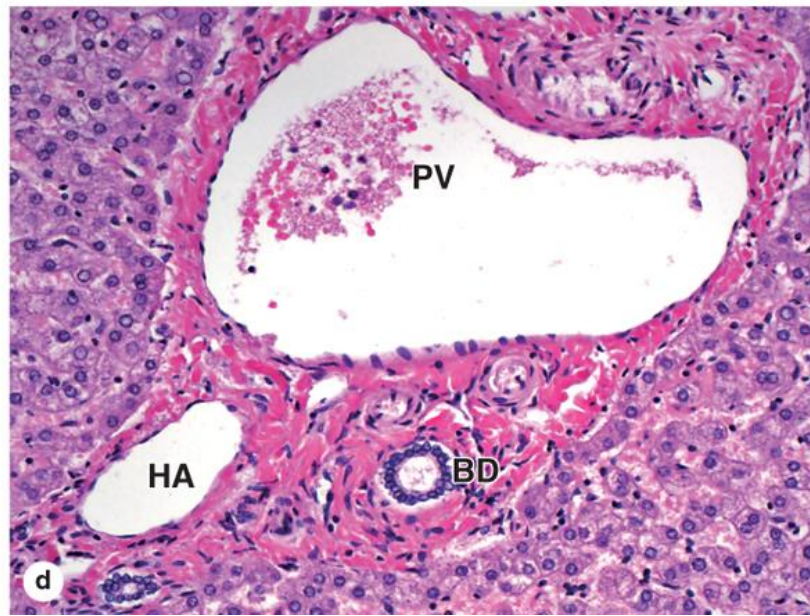
Гепатоциты образуют печёночные пластинки (тяжи) толщиной в одну или две клетки, радиально сходящиеся к центральной вене.



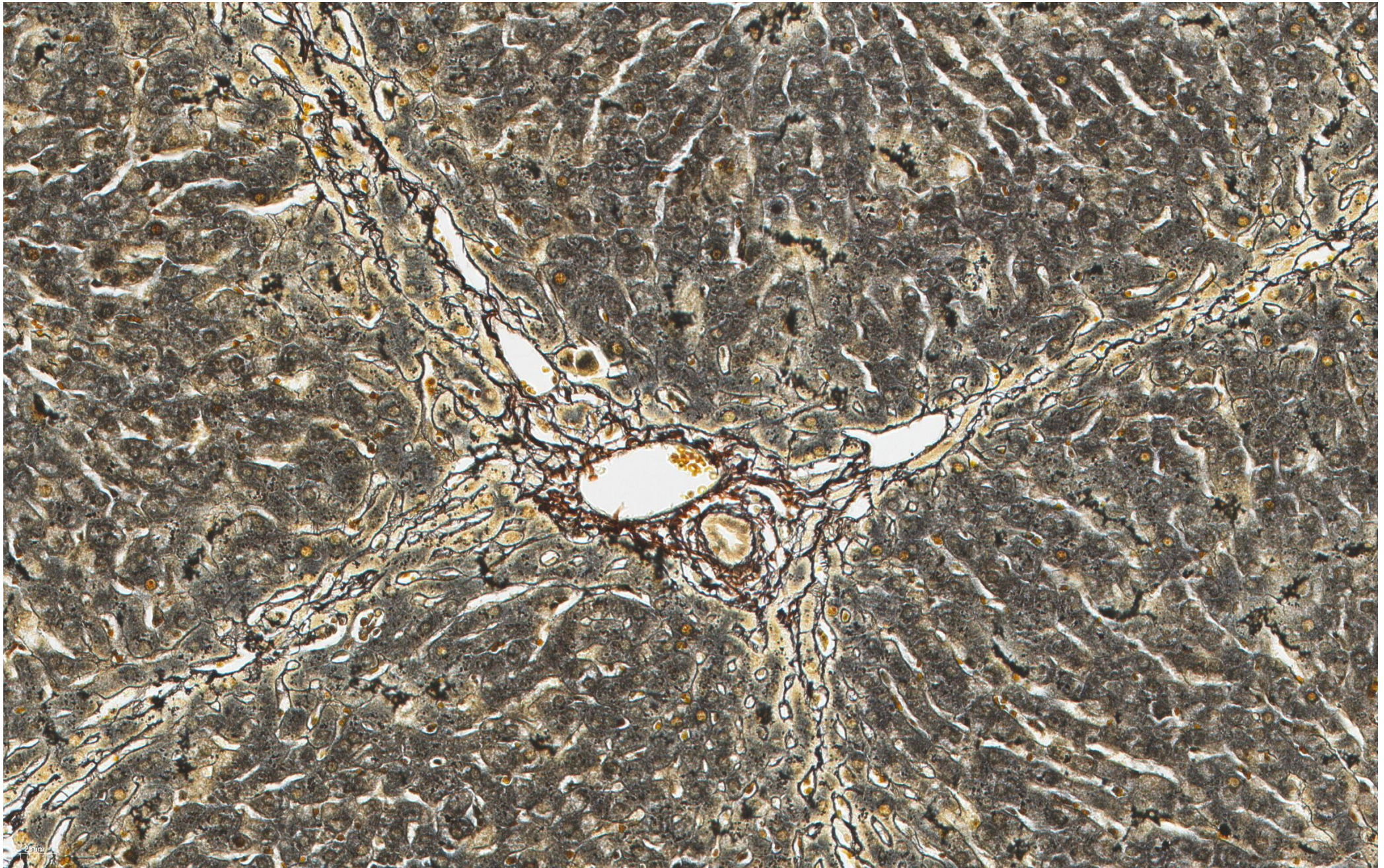
Центральная вена: стенка из гепатоцитов, собирает смешанную кровь, оттекающую в печеночные вены.

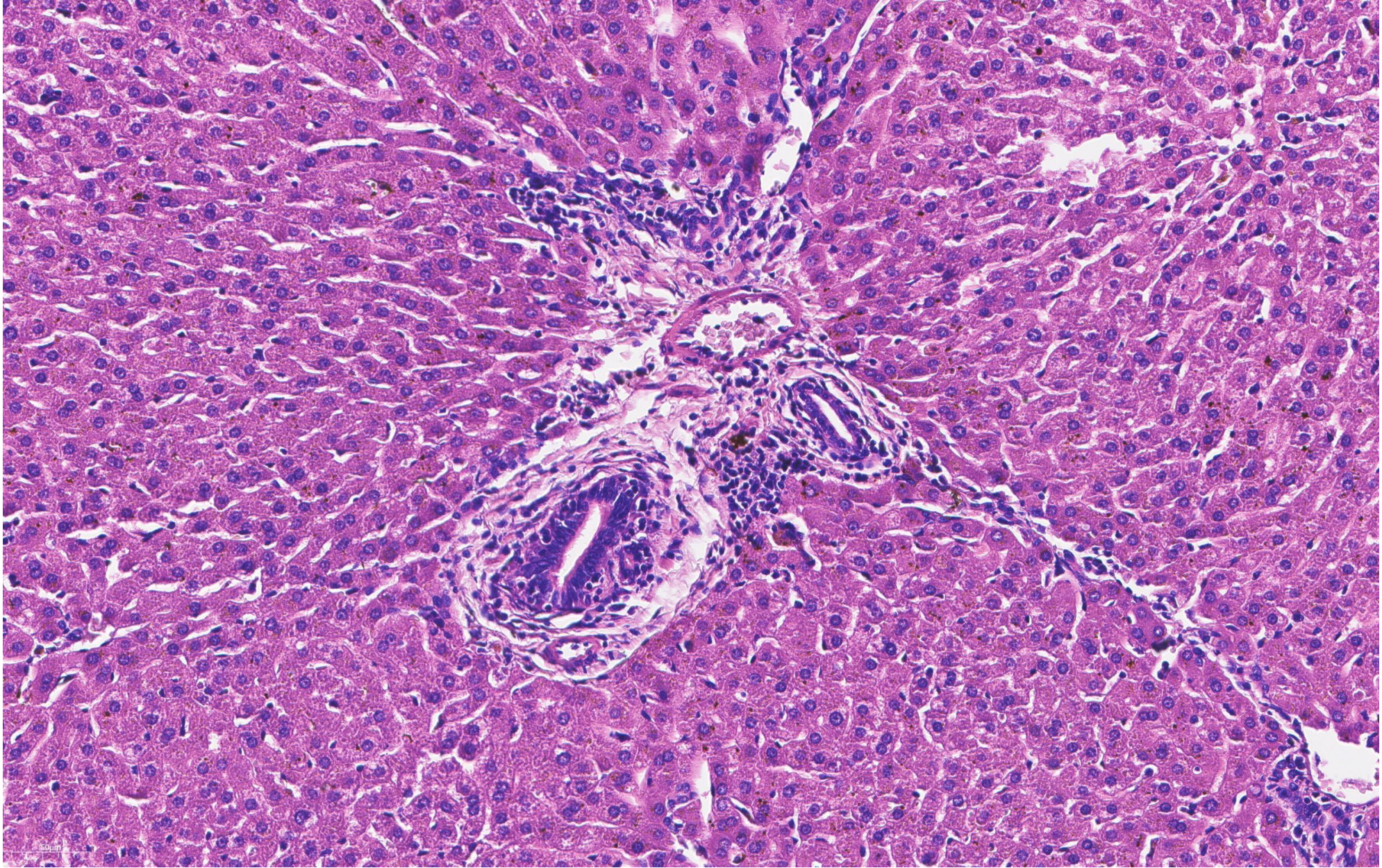


Сетчатый каркас: Коллагены III (ретулиновые волокна), IV и V типов, фибронектин, ламинин, различные гликопротеины и протеогликаны.

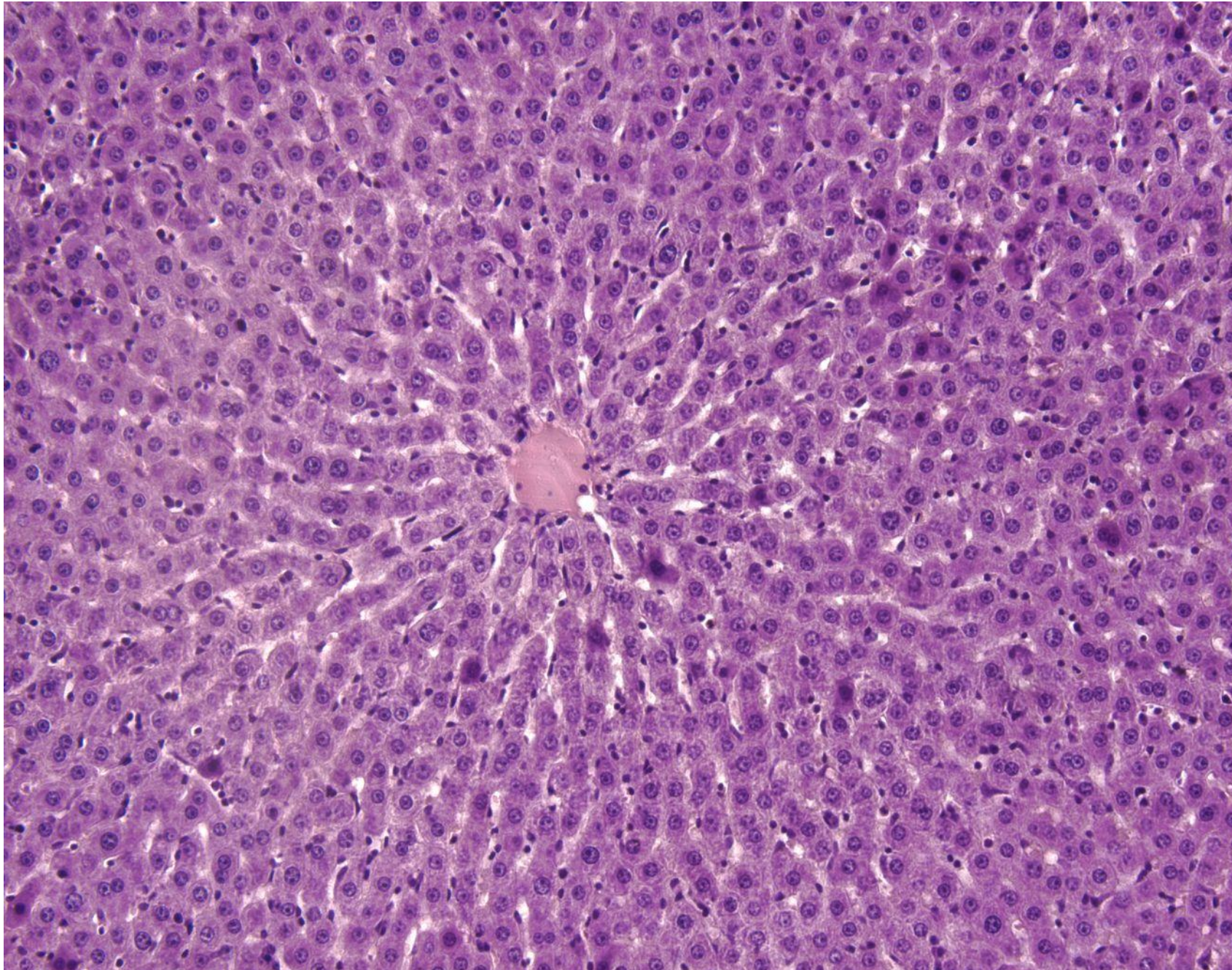


Портальная зона : междольковые воротная (портальная) вена, печеночная артерия, лимфатический сосуд, желчный проток, нервные волокна.

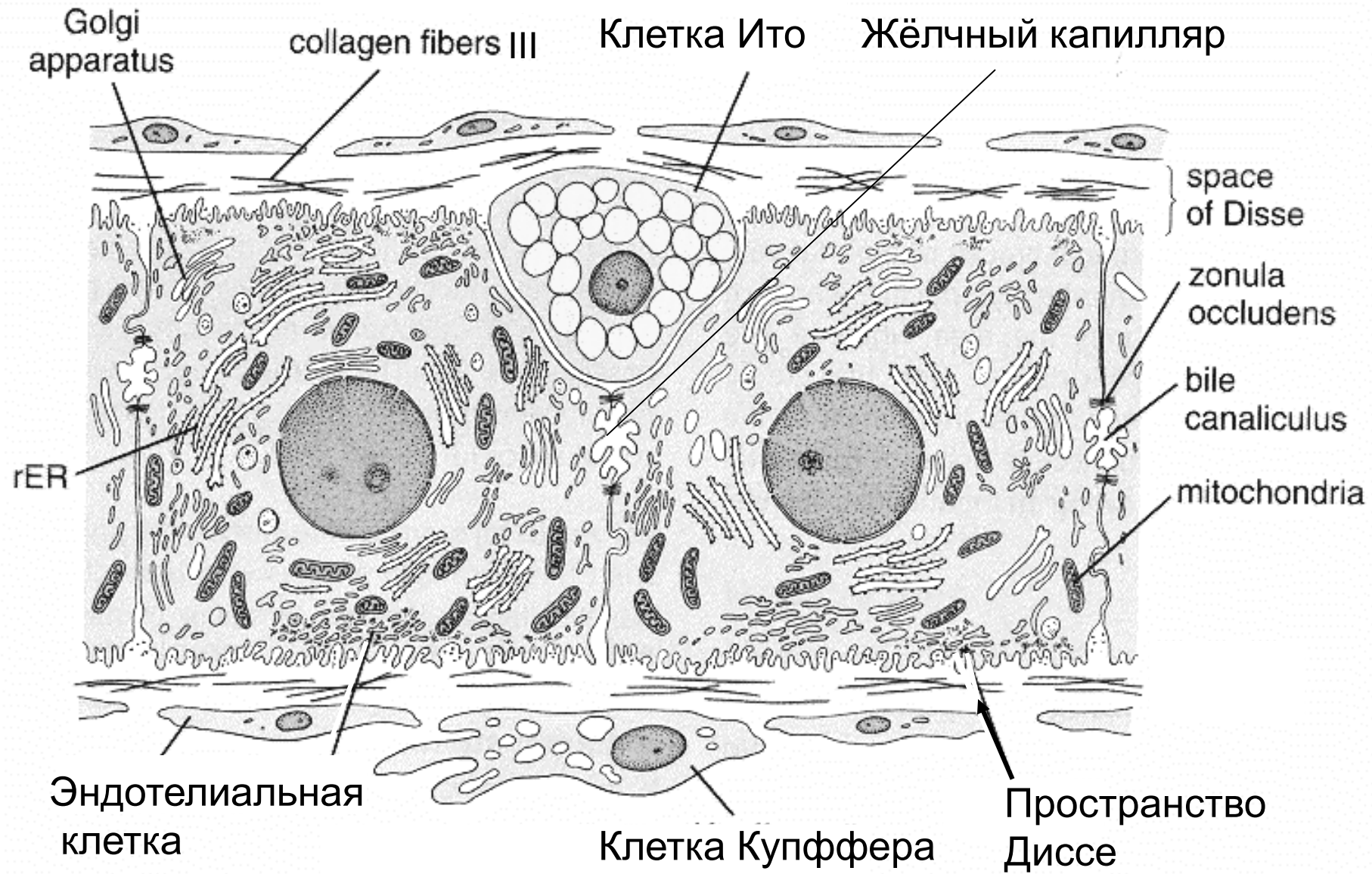




Печеночные пластинки



Печёночные пластинки (тяжи)



Основные клеточные типы

Гепатоциты — клетки с внешней и внутренней секрецией.

Каждый гепатоцит имеет два полюса — синусоидный и билиарный. Синусоидный полюс обращён к пространству Диссе. Он покрыт микроворсинками, которые участвуют в транспорте веществ из крови в гепатоциты и обратно. Микроворсинки гепатоцитов соприкасаются с поверхностью эндотелиальных клеток. Билиарный полюс также имеет микроворсинки, что облегчает секрецию компонентов жёлчи. В месте контакта билиарных полюсов двух гепатоцитов образуются жёлчные капилляры.

Синусоидные клетки

Эндотелиальные клетки (фенестры, отсутствие базальной мембраны, ограничивают пространство Диссе).

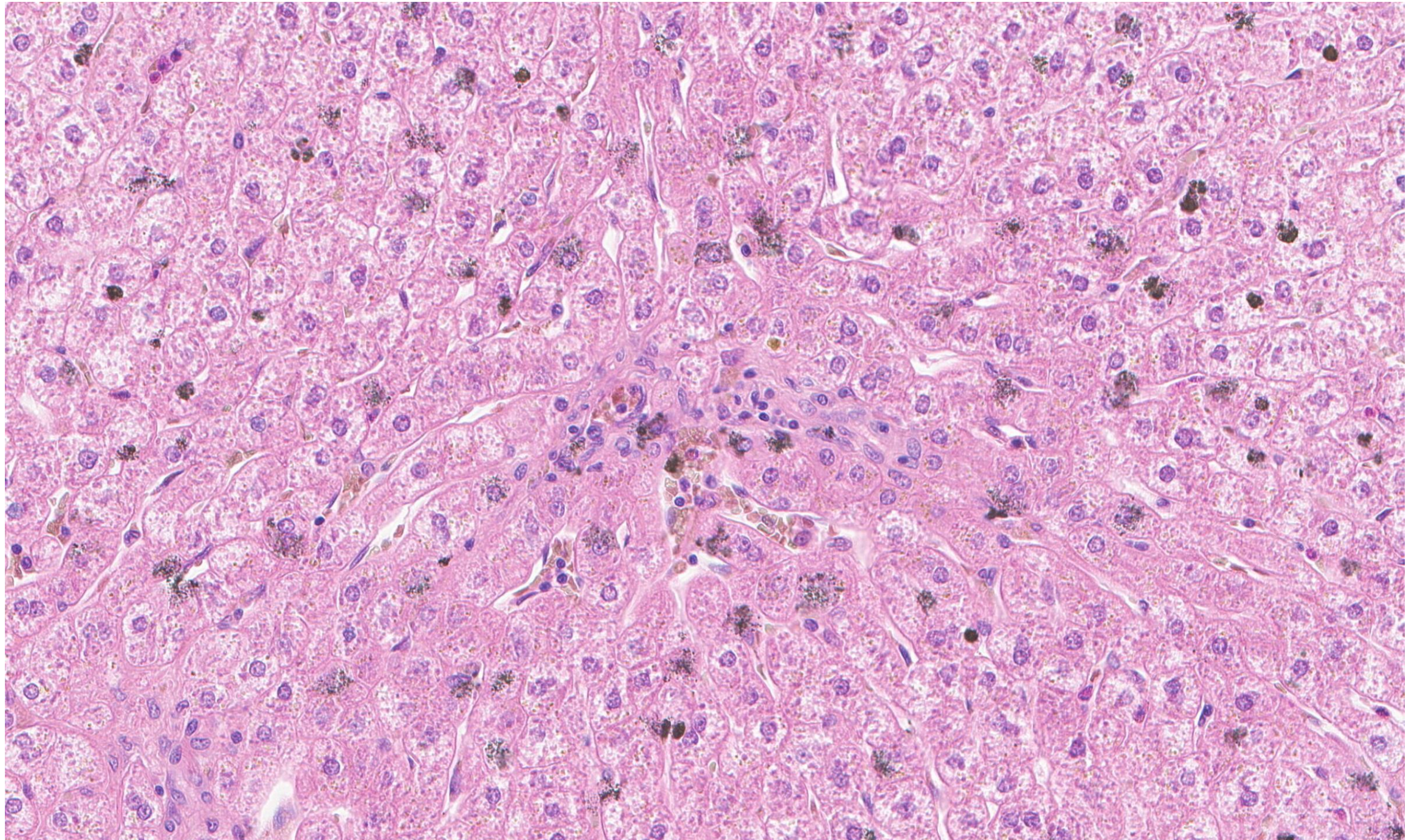
Звёздчатые макрофаги (клетки *Купффера*) относятся к системе мононуклеарных фагоцитов.

Жиронакапливающие клетки (липоциты, клетки *Ито*), депо витамина А (50–80%).

Ямочные клетки (печёночные НК-клетки) действуют против опухолевых и инфицированных вирусом клеток.

Холангиоциты выстилают жёлчные протоки, секретируют воду, электролиты.

Овальные клетки (стволовые для гепатоцитов и холангиоцитов) локализуются в холангиолах, начальных отделах жёлчных протоков.



Нетипичные формы митоза

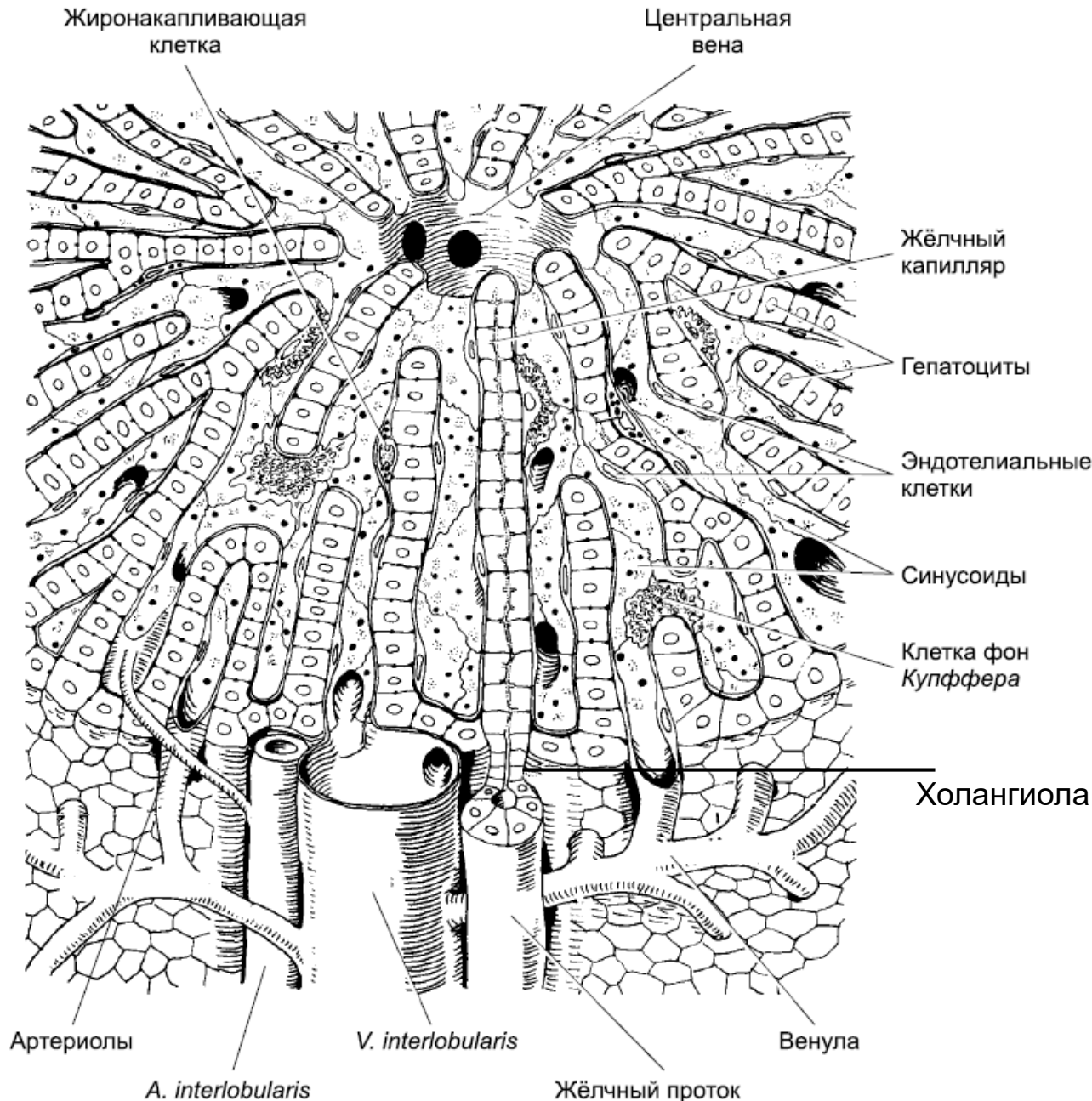
К нетипичным формам митоза относятся эндомитоз и его разновидность — политения (образование гигантских многонитчатых хромосом у растений, насекомых).

Эндомитоз характеризуется удвоением числа хромосом внутри ядра без разрушения ядрышка и образования веретена деления. С генетической точки зрения эндомитоз представляет собой геномную соматическую мутацию.

Это приводит к увеличению числа хромосом в клетке иногда в десятки раз по сравнению с диплоидным набором. Так возникают полиплоидные клетки. Пропорционально увеличению числа генов растёт масса клетки, что повышает её функциональные возможности. В норме этот процесс встречается очень часто в гепатоцитах, кардиомиоцитах и мегакариоцитах красного костного мозга.

Гепатоциты. В результате эндомитоза и последующего кариокинеза могут сформироваться дополнительные ядра. 25% гепатоцитов имеют два ядра. Для клеток характерна полиплоидия: 55–80% гепатоцитов — тетраплоидны, 5–6% — октаплоидны и только 10% — диплоидны.

Кровоток в классической дольке печени

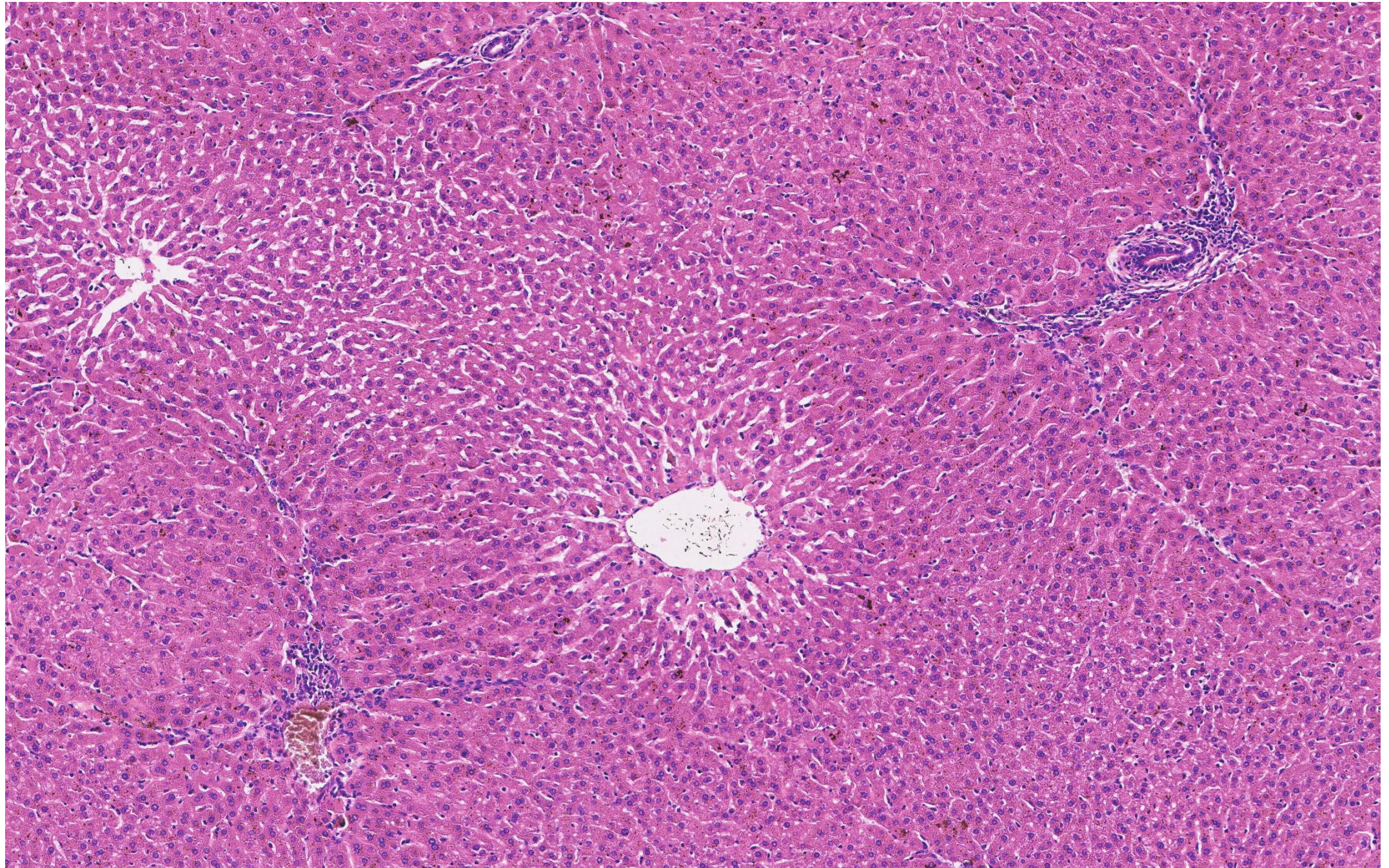


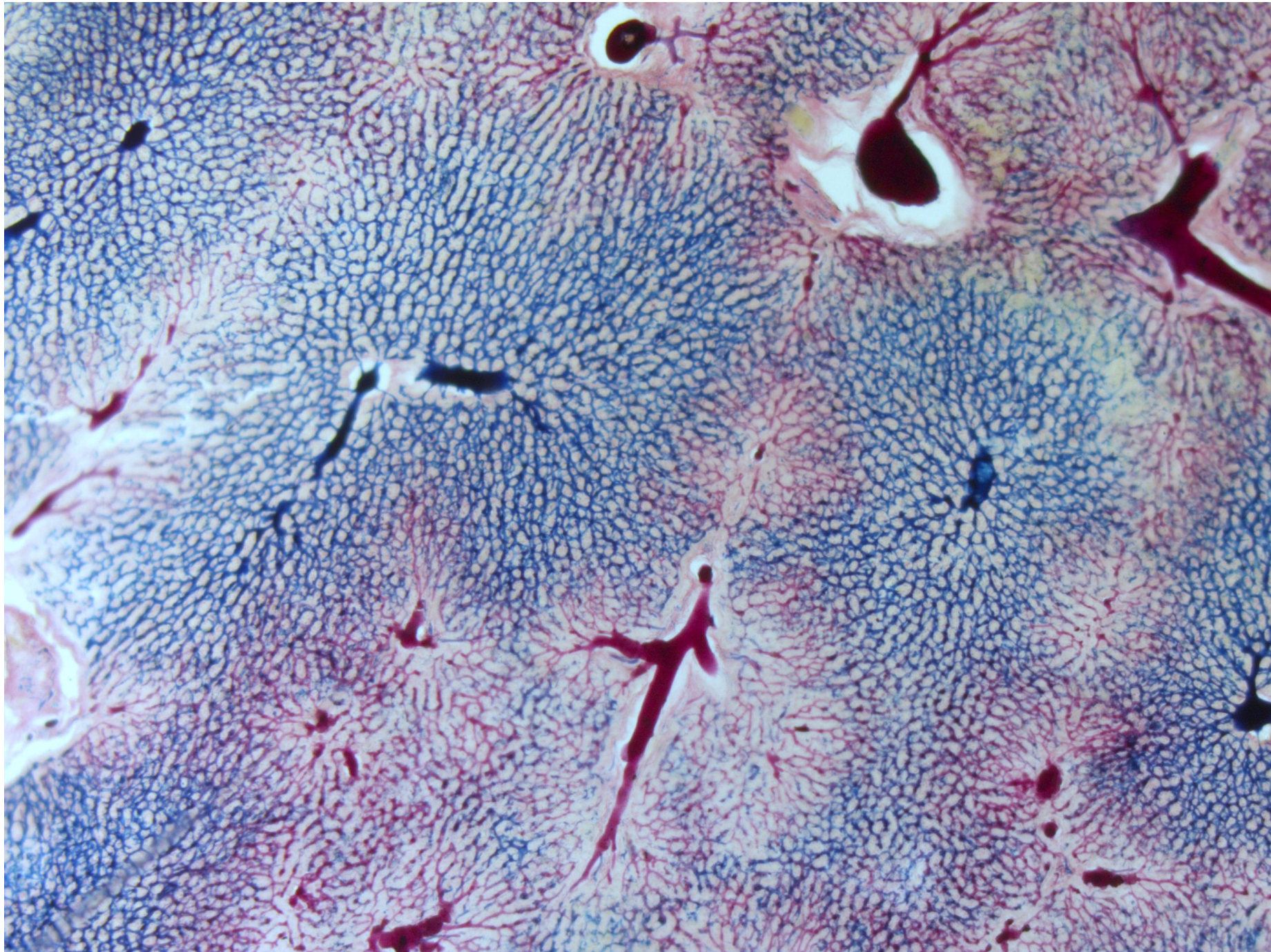
Воротная вена собирает кровь от желудка и кишечника (кроме нижней трети прямой кишки) в печень.

В синусоиды (пространство между тяжами гепатоцитов, ограниченное эндотелиальными клетками) поступает кровь из артериол, начинающихся от междольковых артерий, и венул, начинающихся от междольковых воротных вен.

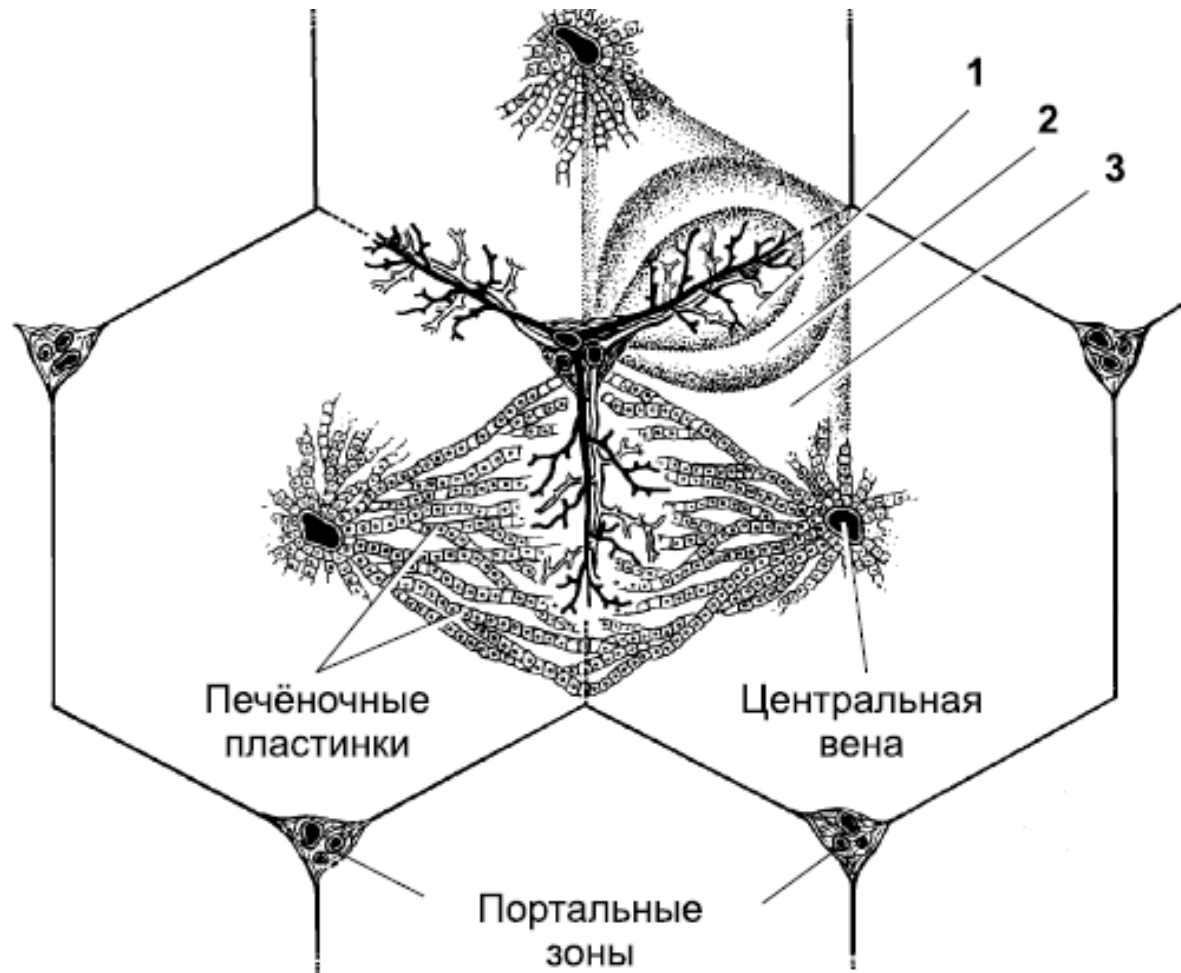
По синусоидам смешанная кровь направляется к центральной вене, стенку которой образуют гепатоциты.

Из печени кровь оттекает по печёночным венам (3–4) в нижнюю полую вену.





Кровоток в печёночном ацинусе

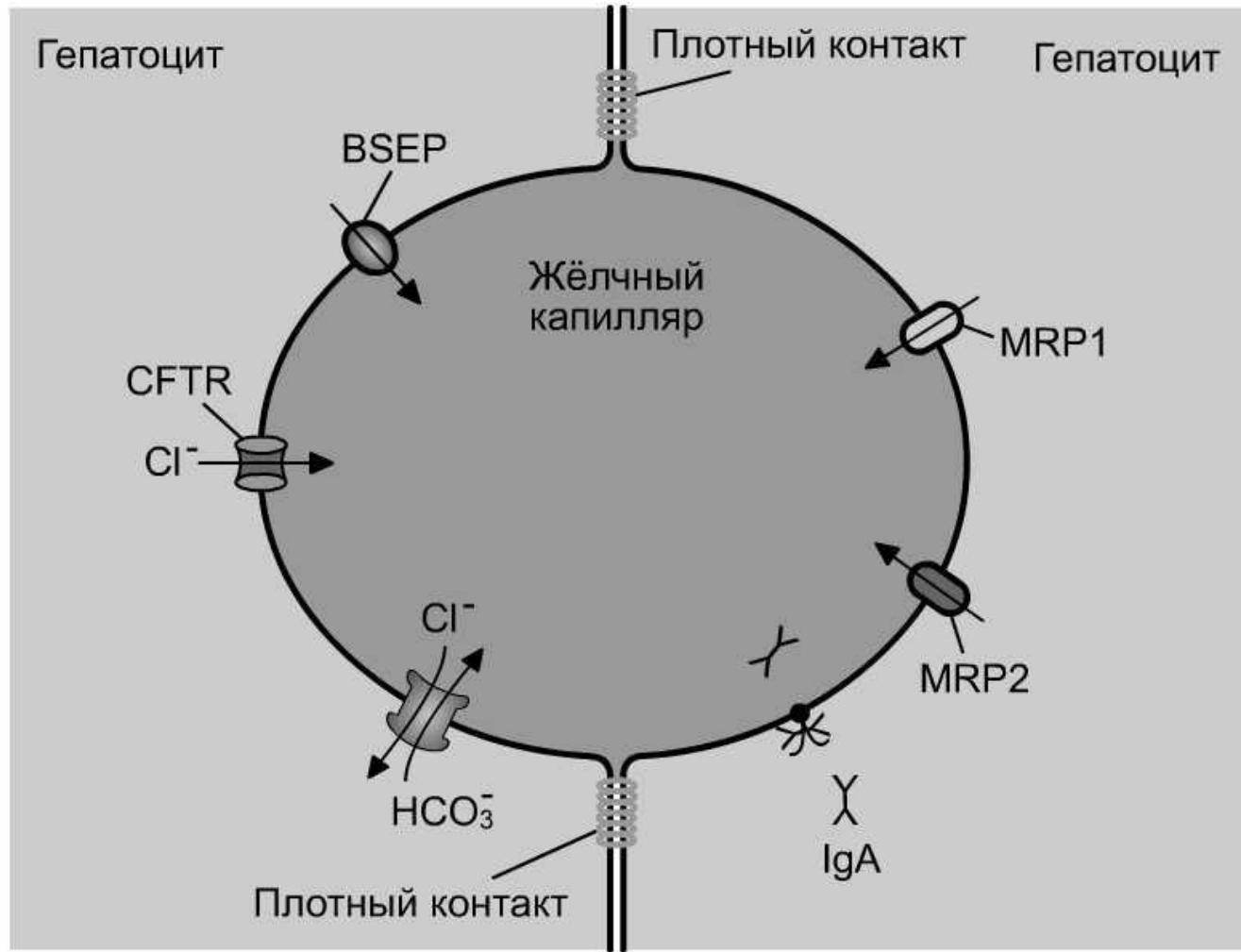


Ацинус — структурно-метаболическая единица печени, имеющая форму ромба, вершины которого образованы центральными венами соседних гексагональных печёночных долек и смежными портальными зонами.

➤ **Зона 1**, расположенная вблизи сосудов, кровоснабжается лучше других его отделов.

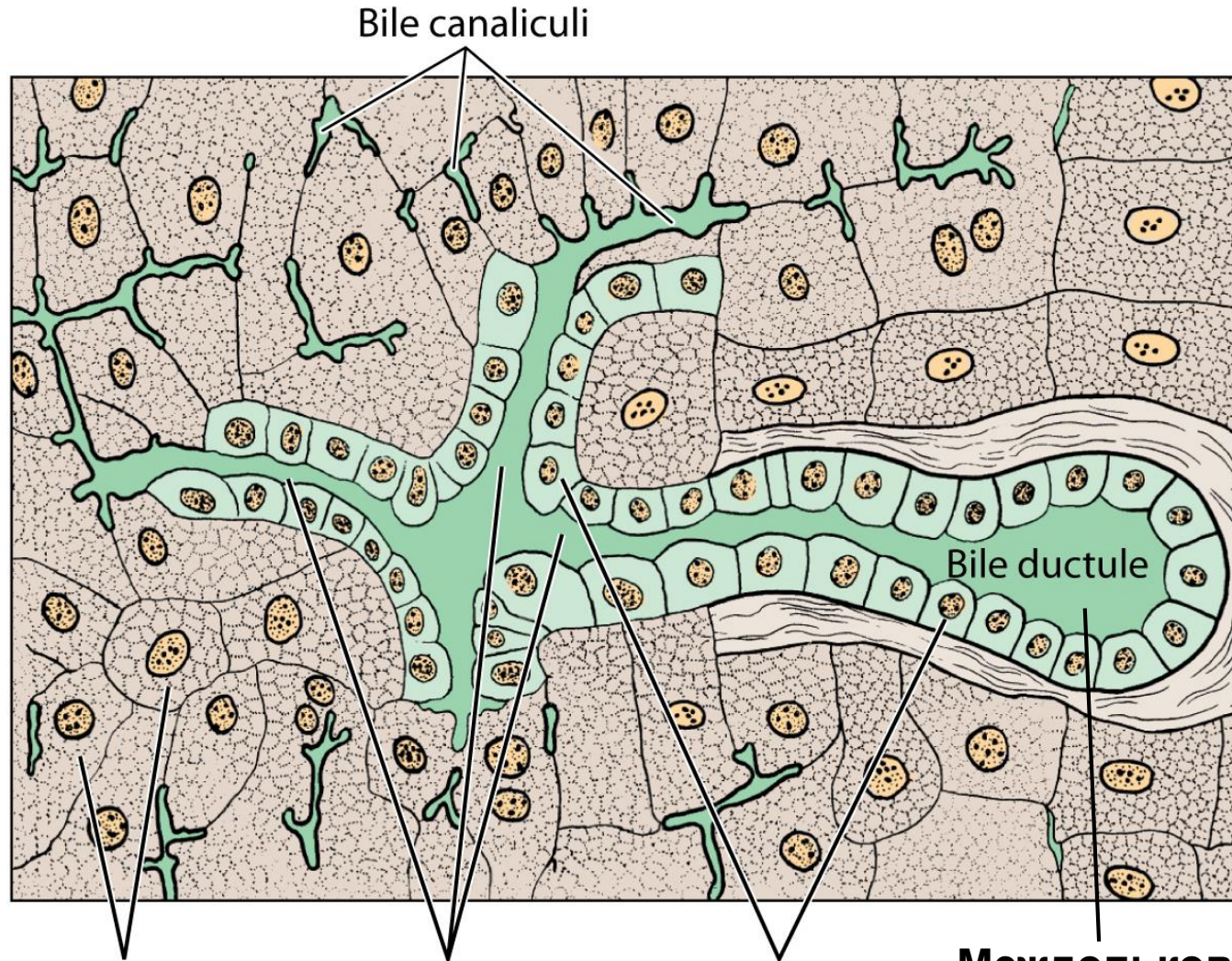
➤ **Зона 3**, локализованная вблизи центральных вен, получает менее оксигенированную кровь. Поэтому структуры этой зоны ацинуса более уязвимы при интоксикациях, дефиците питательных веществ, ишемии, правосердечной недостаточности.

Билиарный полюс гепатоцитов ограничивает жёлчный капилляр



Секреция жёлчи происходит через билиарный полюс гепатоцита. MRP1 (multidrug resistance associated protein 1) — транспортирует в просвет жёлчного капилляра органические катионы — витамины (холин, тиамин, никотинамид). MRP2 (multidrug resistance associated protein 2) — транспортирует в просвет жёлчного капилляра органические анионы (конъюгированный билирубин). BSEP (bile salt export pump) — транспортирует в просвет жёлчного капилляра жёлчные кислоты. Cl/HCO₃ анионообменник и хлорный канал (**CFTR**) обеспечивают секрецию бикарбонат иона в просвет жёлчного капилляра.

Жёлчевыводящие пути



Hepatocytes

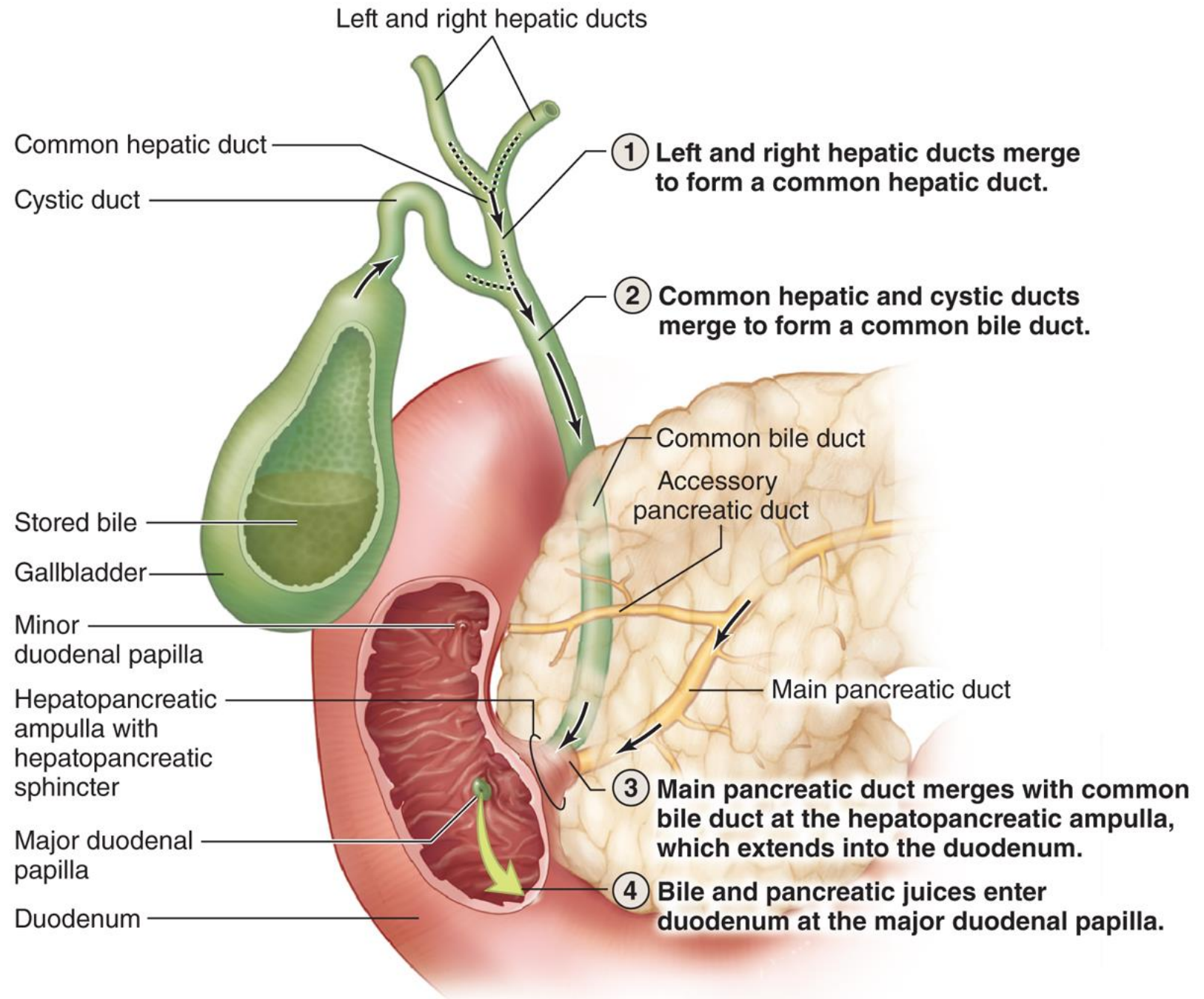
Холангиолы Cholangiocytes

Междольковые
жёлчные протоки

Жёлчные капилляры (билиарный полюс гепатоцитов) → холангиолы → междольковые жёлчные протоки (кубический эпителий) → крупные септальные и трабекулярные протоки (цилиндрический эпителий) → внутрипечёночные протоки правый и левый → печёночные протоки → общий печёночный проток → общий жёлчный проток → ампула печеночно-поджелудочная → двенадцатиперстная кишка.

Жёлчный пузырь содержит 30–50 мл жёлчи. Обеспечивает хранение и концентрирование жёлчи за счёт активного транспорта воды и электролитов.

Жёлчные камни. Состав: холестерин, билирубин, кальций. Образуются в результате застоя желчи и нарушения обмена веществ.



Стенка жёлчного пузыря

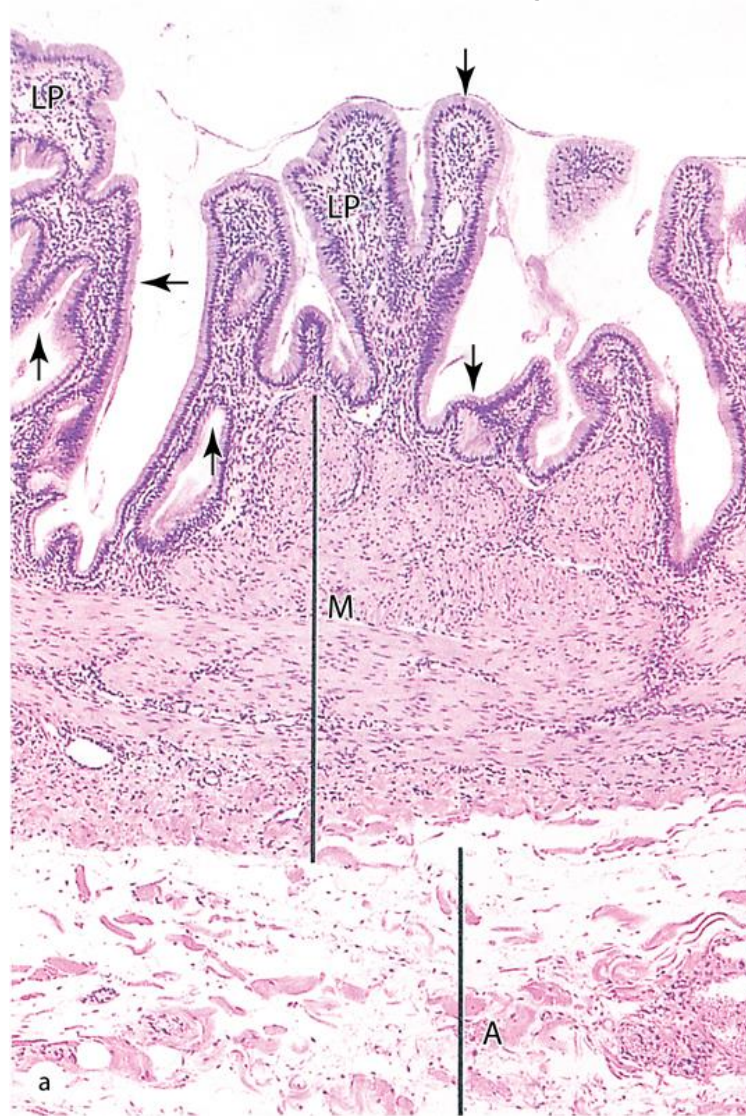
1. Слизистая оболочка.

Эпителиальные клетки имеют цилиндрическую форму, на апикальной поверхности несут различной величины микроворсинки. Под эпителием находится собственный слой слизистой оболочки.

2. Мышечная оболочка

представлена пучками ГМК, ориентированных во всех направлениях. Холецистокинин и ацетилхолин стимулируют сокращение ГМК стенки пузыря и расслабление сфинктера Оди.

3. Наружная оболочка — адвентиция со стороны печени.



Эпителий поглощает электролиты и воду через апикальные микроворсинки (MV), которые поступают в межклеточные пространства (стрелки) вдоль складчатых базальных клеточных мембран. Из этих пространств вода быстро удаляется капиллярами в собственной пластинке слизистой оболочки. Образует слизь.

Функции печени (1)

Кроветворная. Эмбриональный гемопоэз (с 5 недели до 5 месяца развития).

Секреция жёлчи (жёлчные кислоты [67%], фосфолипиды [22%], жёлчные пигменты [билирубин 0,3%], холестерин [4%], IgA, IgM [из плазмы 4,5%], бикарбонат ион). За сутки образуется примерно 0,6-1,5 литра жёлчи.

Секреция лимфы (50% лимфы поступающей в грудной проток).

Синтез белков плазмы, например, альбумины, белки системы комплемента, С-реактивный белок, коагулянты и антикоагулянты, α_1 -антитрипсин [защищает ткани организма от повреждений, вызванных активированными ферментами]), различные транспортные белки, гормоны (тромбопоэтин, соматомедин С, ангиотензиноген).

Метаболизм липидов и холестерина Хиломикроны из перисинусоидных пространств попадают в гепатоциты, где запасаются в качестве триглицеридов (липогенез) или секретируются обратно в кровь в виде липопротеинов очень низкой плотности (ЛОНП, липопротеинов низкой плотности (ЛНП) и липопротеинов высокой плотности (ЛВП).

Запасание метаболитов (например, гликоген и триглицериды), **металлов** (железа, меди), **жирорастворимых витаминов** (А, D, Е, К). В гепатоцитах происходит первое гидроксилирование витамина D.

Функции печени (2)

Фагоцитоз эритроцитов макрофагами печени и образование жёлчных пигментов (гем → биливердин → билирубин [из макрофагов в кровь] → альбумин-билирубин [несвязанный, не прямой поступает в гепатоциты] → конъюгированный билирубин [связанный с глюкуроновой кислотой, нетоксичный прямой секретируется гепатоцитами в жёлчные капилляры]).

Синтез мочевины. Из аммиака (конечного продукта обмена белков) синтезируется мочевина (NH_3 соединяется с CO_2), подлежащая выведению через почки.

Инактивация стероидных, тиреоидных гормонов.

Глюконеогенез. Превращение аминокислот и липидов в глюкозу.

Детоксикация ксенобиотиков (например, лекарственных средств, наркотиков, этанола, промышленных токсичных веществ, продуктов метаболизма бактерий в кишечнике) при помощи различных ферментов в ходе реакций окисления, метилирования и связывания.

Метаболизм этанола. Алкоголь дегидрогеназа расщепляет этанол с образованием крайне токсичного ацетальдегида (поражение митохондрий, микротрубочек, деградация белков) и свободных кислородных радикалов (перекисное окисление липидов). Окисление ацетальдегида до воды и CO_2 катализируют ацетальдегид дегидрогеназы.

Заболевания печени

Острые вирусные гепатиты вызывают гепатотропные вирусы А (HAV), В (HBV), С (HCV), D (HDV), Е (HEV), G (HGV). Диффузное воспаление печени характеризуется появлением желтушного окрашивания (иктеричность) в результате накопления билирубина в склерах, мягком нёбе, коже. Осложнения: острая печёночная недостаточность, воспалительные процессы в желчевыводящих путях, цирроз печени, печёночноклеточная карцинома.

Гепатит А (инфекционный). Передаётся алиментарным путём, не приводит к хроническому гепатиту.

Гепатит В (сывороточный). Инфицирование — трансфузия продуктов крови, «грязные» медицинские инструменты. Осложнения хронический гепатит, молниеносный гепатит, печёночноклеточная карцинома.

Гепатит С («ласковый убийца»). Парентеральный и инструментальный путь заражения. Протекает в безжелтушных формах, маскируется под вид множества других заболеваний, склонен к хронизации.

Цирроз печени. *In vitro* для жиронакапливающих клеток показана способность синтезировать коллаген I типа, в связи с чем предполагают их участие в развитии цирроза печени.

Депонирование коллагена в перисинусоидальном пространстве приводит к уменьшению просвета синусоидов и, как следствие, к портальной гипертензии.

Печёночноклеточная карцинома. 90% первичных опухолей печени. В среднем и пожилом возрасте, муж/жен 4:1, в патогенезе роль вируса гепатита В, гепатита С.

Регенерация печени

Стволовые клетки

Гепатоциты и холангиоциты относятся к растущим клеточным популяциям. Стволовыми клетками для тех и других являются овальные клетки.

Овальные клетки — бипотентные предшественники гепатоцитов и холангиоцитов — присутствуют в холангиолах, соединяющих жёлчные капилляры с междольковыми жёлчными протоками. Морфологически овальные клетки характеризуются небольшим размером (10 мкм) и крупным ядром. При активации овальные клетки вступают в пролиферацию и дифференцируются в малые гепатоциты, которые сохраняют способность к делению с последующей дифференцировкой в зрелые гепатоциты. Другая часть овальных клеток дифференцируется в направлении холангиоцитов.

Трансплантация печени

Первая неудачная трансплантация печени человека была выполнена в 1963 г американским хирургом Томасом Старзлом.

Живые родственные доноры — (split-трансплантация) правой или левой доли.

Посмертные доноры — HLA типирование (гистосовместимость).

Выживаемость — 1-летняя выживаемость составляет 85–90%, 5-летняя — 70–80%.