

Наукові огляди

УДК 616.24

Л.В.Боднар, О.Г.Курик, М.Д.Андрєєв

АПУД-СИСТЕМА ЛЕГЕНІВ

Державний патолого-анатомічний центр України, м. Хмельницький
Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці
Івано-Франківський державний медичний університет

Резюме. Представлений огляд АПУД-системи легенів у процесі її формування, при запальних захворюваннях легенів і пухлинних процесах.

Ключові слова: АПУД-система, легені.

Припушення про те, що в епітеліальній вистилці дихальних шляхів є клітини з нейроендокринною функцією, висловлено ще в 1938 році F.Feyrter [27,28]. Проте наявність цих клітин у кишечнику вперше описав Н.К.Кульчицький. Тому ендокринні клітини в легеневій тканині називають клітинами типу Кульчицького, клітинами Фейртера або Р-клітинами (за першою літерою слова pulmonary). Проте ні F.Feyrter, ні Н.К.Кульчицький повністю не охарактеризували функції та структуру цих клітин.

Структурну характеристику клітинам дав А.Г.Е.Pearse, припускаючи, що вони розвиваються з першого гребінця [31,32]. Оскільки А.Г.Е.Pearse пов'язував гістогенез ендокринних клітин з елементами нейроектодерми, набув поширення термін «нейроендокринні» пухлини.

За допомогою FIF-методу (формальдегід-індукованої флуоресценції) А.Г.Е.Pearse виявив клітини, що містять біологічно активні аміни, або накопичують їх при уведенні екзогенних попередників [32]. Він об'єднав різні типи клітин, що розкидані по всьому організму, але характеризуються однаковою здатністю поглинати попередники амінів (амінокислоти), декарбоксилювати їх і синтезувати біогенні аміни і поліпептидні гормони в єдину АПУД-систему. Термін АПУД (APUD) є аббревіатурою чотирьох англійських слів (Amine Precursor Uptake and Decarboxylation), що позначають основні описані вище ознаки цих клітин.

В АПУД-серію входили хромафінні клітини надниркових залоз, що виробляють адреналін і норадреналін, деякі клітини панкреатичних островців, що накопичують допамін, і ентохромафінні клітини, що продукують серотонін. Інші АПУД-клітини синтезували флуорогенні аміни тільки після уведення екзогенних попередників, у нормі в них містилася невелика кількість серотоніну, що не завжди визначалася гістохімічно. А.Г.Е.Pearse виділив наступні властивості АПУД-клітин: 1) вміст флуорогенних амінів (катехоламіни, 5-гідрокситриптофан та ін.); 2) захоплення попередників амінів; 3) декарбоксилювання амінокислот; 4) високий вміст α -гліцерофосфатдегідрогенази, неспецифічної ес-

терирази і (або) холінестерази; 5) прихована метахромазія, зумовлена бічними ланцюжками карбоксильних груп; 6) особлива ультраструктурна характеристика (наявність ендокринних гранул).

Продукція поліпептидних гормонів спочатку встановлена лише в деяких представників АПУД-системи - підшлункової, щитоподібної залози і гіпофіза. А.Г.Е.Pearse припустив, що всі клітини цієї групи повинні продукувати поліпептидні гормони. Надалі ця точка зору підтвердилася. Виділено нові пептиди, особливо в шлунково-кишковому тракті (мотилін, соматостатин та ін.), а також відкрито пептидсекретуючі клітини в різних органах.

До 1969 р. відомо всього 8 категорій клітин, що належать до АПУД-системи, і 8 біологічно активних речовин, що виробляються цими клітинами; у 1976 р. число елементів різних типів, що входять до АПУД-системи, збільшилося до 14, а в 1980 р. — до 40 [9].

У даний час розрізняють центральний відділ АПУД-системи (нейроендокринні клітини гіпоталамуса, епіфіза, гіпофіза), проміжний відділ — АПУД-клітини у складі залоз внутрішньої секреції (наприклад, С-клітини щитоподібної залози), які іноді утворюють осередкові скупчення, і клітини дифузної ендокринної системи (ДЕС), тобто дифузно розсіяні у всіх органах ендокринні елементи [2,21].

АПУД-система як сукупність поодиноких ендокринних клітин, дифузно розсіяних в органах, описана в шлунково-кишковому тракті [3], легенях [4,5,6,7,8], передміхуровій [23,24] та вилочковій залозах [1], інших органах. Клітини АПУД-системи запропоновано називати апудоцитами [14,19].

В органах дихання ендокринні клітини ідентифіковані дещо пізніше, ніж у шлунково-кишковому тракті. Для них характерна здатність відновлювати солі срібла, тобто властивість аргірофілії [16]. Ці клітини мають трапецподібну, грушоподібну або веретеноподібну форму і розміщуються на базальній мембрані. Від основи деяких апудоцитів відходять відростки, які, як вважають, забезпечують передачу гормонального продукту всім типам клітин багаторядного епіте-

лію бронхів, здійснюючи в епітелії паракринну функцію [14].

Електронно-мікроскопічними дослідженнями підтверджена схожість будови ендокринних клітин слизової оболонки тонкої кишки з аргентафінними клітинами Кульчицького [13]. Для них також характерні численні секреторні гранули округлої форми діаметром 80-170 нм. Вони містять електронно-щільну серцевину, оточені світлим обідком і мембраною [13].

Апудоцити в легенях здійснюють нейрогуморальний контроль тону судин і повітряно-провідних шляхів, діють як периферичні хеморецептори, передають сигнали на гладеньком'язові клітини, а також беруть участь у клітинній проліферації, диференціюванні, регуляції продукції слизу дихальним епітелієм [5]. Вони мають певні нейроендокринні маркери: 1) аргірофільні гранули, що виявляються за допомогою реакції Грімелюса; 2) холінестеразу, наявність якої пояснюється іннервацією більшості цих клітин холінергічними закінченнями; 3) нейрон-специфічну енолазу; 4) хромограніни - групу кислих глікопротеїнів у секреторних гранулах ендокринних і нейроендокринних клітин, найпоширенішим з яких є хромогранін А, який виконує, імовірно, роль прогормону, що модулює секрецію; 5) білковий продукт гена 9.5, що має поки невідому функцію; 6) поверхневі маркери - 7 В2 поліпептид і адгезивні молекули нервових клітин [17].

Ці клітини виділяють понад 30 регуляторних чинників, найбільш важливими з яких є: бомбезин-, або гастрин рилізінг-пептид; кальцитонін; соматостатин; серотонін; споріднений кальцитоніну пептид; енкефалін; субстанція Р; пептид YY, VIP; АКТГ та ін. нейропептиди (їх більше 30) [10].

У пре- і постнатальному періодах змінюється морфофункціональний стан АПУД-системи. Так, у легенях людини апудоцити і нейроепітеліальні тільця стають сформованими в структурно-функціональному відношенні вже в ранні терміни ембріогенезу [4]. Саме в цей період життя спостерігається їх найбільша кількість. У плодів людини апудоцити виявлені як у кінцевих розгалуженнях повітрянопровідних шляхів, так і в респіраторному відділі, що розвивається. Апудоцити мають цитоплазматичні відростки|паростки|, є секреторно активними.

У легенях плодів людини виявлено три типи апудоцитів, які різняться будовою секреторних гранул, їх умовно стали позначати P₁, P₂, P₃. Найчастіше трапляються клітини P₁, вони виявляються у всіх відділах бронхіального дерева [4,5]. Клітини містять малу кількість секреторних гранул, із середнім діаметром 110 нм. Деякі з них мають округлу серцевину різної електронної щільності й оточені вузьким світлим обідком і мембраною, інші - нагадують пухирчасті гранули і містять невелику ексцентрично розташовану серцевину. У гранулах першого типу виявляється аргентафінна реакція. За морфологічними і гістохімічними

властивостями клітини P₁ схожі з клітинами, що продукують моноаміни. Другий тип клітин P₂ також виявляється в бронхах різного діаметра. Вони містять округлі гранули середнім діаметром 130 нм. Гранули мають тонкий світлий обідок навколо помірно щільної серцевини. Клітини P₃ трапляються рідше і лише у великих бронхах. Вони характеризуються круглими гранулами розміром 180 нм з гомогенною електронно-щільною серцевиною. Виявлено, що в другому триместрі внутрішньоутробного розвитку бронхіального епітелію у плодів людини клітин P₁ стає менше, ніж у першому, а в третьому - вже з'являються клітини з гранулами різних розмірів. Отже, хоча клітини P₁ є найбільш численною популяцією апудоцитів у легенях плодів, вони не виявляються в дорослих людей. В останніх апудоцити містять гранули середнім діаметром 120 нм і за морфологією нагадують клітини P₂ [4].

Становить значний інтерес залежність між віком плода і здатністю ендокринного апарату секретувати біогенні аміни і пептидні гормони. Так, наприклад, імунореактивність до бомбезин-подібних пептидів визначається в апудоцитах легенів впродовж тривалого періоду внутрішньо-утробного розвитку, до народження вона навіть посилюється. У другій половині ембріогенезу, крім бомбезину, у легенях виявляється імунореактивність до кальцитоніну, яка також збільшується до народження і підтримується на високому рівні в новонароджених [10].

Перші ендокринні клітини, що містять серотонін, з'являються в легенях вже на 12-му тижні ембріогенезу [15]. Проте рівень вмісту серотоніну в апудоцитах невисокий. Лише під впливом попередників серотоніну і дофаміну апудоцити в легенях збільшують продукцію біогенних амінів і флуоресценція їх посилюється. У дорослих людей біогенні аміни можна визначити тільки цим методом, та й то в невеликій кількості апудоцитів великих бронхів. Вважають, що в деяких випадках серотонін і бомбезин можуть міститися в одних ендокринних гранулах клітин P₁ легенів плодів людини [17].

Як відомо, розвиток легенів в ембріогенезі пов'язаний не тільки зі зростанням і розгалуженням бронхів, але і диференціюванням епітеліальних і мезенхімних структур. Крім того, паралельно з розвитком повітрянопровідних шляхів і респіраторного відділу формуються судини малого кола кровообігу, здійснюється іннервація. Всі ці процеси в легенях плодів людини вивчені достатньо детально. Проте все ще відсутня морфофункціональна і кількісна характеристика АПУД-системи бронхіального дерева і респіраторного відділу легень, що розвивається, на етапах його гістогенезу. Це значною мірою утруднює рішення багатьох проблем, бо ендокринний апарат є однією з важливих регуляторних систем раннього онтогенетичного розвитку органів дихання.

Встановлено, що при патології легенів у крові з'являються різні поліпептидні гормони, части-

на з яких характерна для АПУД-системи [10]. Підвищення вмісту гормонів у крові знаходиться в прямому зв'язку з високим їх рівнем у легеневої тканині [20].

Експериментальні дослідження дозволили значно розширити відомості про зміну вмісту біологічно активних речовин легеневої тканини при запаленні. Так, відмічено збільшення тканинних гормонів, зокрема серотоніну і катехоламінів, у тканині легенів під час гострого запального процесу. Аналогічні зміни спектра біологічно активних речовин виявлені і в крові, що відтікала від легенів. Надалі, коли бронхолегеневий процес набував затяжного характеру, вміст серотоніну і катехоламінів у вогнищі запалення поступово знижувався, проте не досягав початкового рівня. Для пізніших термінів спостереження характерні фазові зміни вмісту біогенних амінів. Вважають, що зі всіх вказаних біологічно активних речовин якнайповніше ураження легенів запальним процесом відображає серотонін. Насправді, зміна кількості серотоніну впродовж всього патологічного запального процесу різко відрізнялася від відповідних показників у контрольних групах [10].

Таким чином, роль біогенних амінів у патогенезі захворювань легенів вельми значна і різноманітна. Вони виступають як ініціатори запалення, виникнення багатьох симптомів пневмонії пов'язане з дією біогенних амінів на ефекторні тканини легенів. Крім локального, паракринного впливу на легені, у ряді випадків аміни надходять у кров, діють на функціональний і структурний стан органів і систем всього організму. Ці дані, отримані в основному, на підставі біохімічних досліджень, лише в незначному ступені підкріплені морфологічно. Тим часом, як відомо, біохімічні дослідження при всій їх важливості, виявляють сумарну кількість біогенних амінів в легенях, причому, не тільки в апудоцитах, але і в адренергічних нервових волокнах, тучних клітинах та ін.

У цьому відношенні морфологічні дослідження набувають особливого значення. Проте вони виконані в значно меншому обсязі. Наведено ці дані. Вважають, що підвищення концентрації гормонів у плазмі крові при хронічних неспецифічних захворюваннях легенів у людей може бути пов'язано з гіперплазією ендокринних клітин АПУД-системи. Дійсно, при хронічному бронхіті і емфіземі збільшується число апудоцитів, що продукують кальцитонін, лейкенкефалін і серотонін. Це збільшення клітин АПУД-системи було характерне для великих бронхів, тоді як у респіраторних бронхіолах і альвеолярних ходах вміст їх знижений [5].

При хронічному туберкульозі, у разі розвитку фіброзуючого процесу, і при неспецифічних запальних захворюваннях в епітелії слизової оболонки бронхів зростало число серотонін-позитивних клітин, які характеризувалися підвищеною функціональною активністю. Навпаки, кавернізація вогнищ туберкульозу супроводжувалася зниженням числа серотонінвмісних клітин.

Крім серотоніну при загостренні хронічного бронхіту в АПУД-клітинах біопатів слизової бронхів зростає рівень катехоламінів. Встановлена залежність порушення синтезу біогенних амінів в апудоцитах і інших клітинах слизової оболонки бронхів від фази процесу, тривалості захворювання, характеру бронхіту. Це дозволяє припустити їх участь у патогенезі хронічного бронхіту як ініціатора запалення, біорегуляторів проліферації клітин і прохідності бронхів [20]. Наведених досліджень АПУД-системи недостатньо для з'ясування всіх сторін розвитку запального процесу в легенях.

У зв'язку з цим на теперішньому етапі вивчення АПУД-системи легенів при запальній патології пріоритетними стають морфологічні і гістохімічні дослідження.

Останнім часом такого роду дослідження вже проведені при вивченні АПУД-системи легенів у дітей при захворюваннях органів дихання. Використовуючи морфологічні і гістохімічні методи, цим дослідникам вдалося встановити механізми виникнення тих або інших структурних ознак захворювання залежно від вмісту біогенних амінів в ендокринному апараті. Висловлено припущення, що високий вміст у легенях дітей АПУД-клітин за певних умов сприяє розвитку патологічного процесу. При цьому відбувається дегрануляція і викид у навколишні тканини великої кількості біологічно активних речовин, зокрема, серотоніну. Відомо, що активність моноамінооксидази в легенях дітей низька, тому ці речовини не метаболізуються і викликають спазм гладенької мускулатури бронхів і судин, мікротромбози, порозність судинної стінки. З цими ефектами моноамінів пов'язано розвиток хвороби гіалінових мембран у новонароджених [15].

Відомості про АПУД-систему при запальних захворюваннях легень нечисленні. Дотепер не вивчена кількісна характеристика апудоцитів на різних рівнях бронхіального дерева і в респіраторному відділі. Немає даних щодо вмісту в них біогенних амінів залежно від стадії розвитку пневмонії. Якщо АПУД-система легенів якоюсь мірою вивчена в дітей при хворобі гіалінових мембран і хронічних запальних захворюваннях органів дихання, то при гострій пневмонії таких відомостей немає, хоча вона є однією з найбільш частих причин смертності дітей раннього віку. Звідси вишиває важливе значення цієї проблеми. Крім того, вимагає додаткового висвітлення питання про стан ендокринного апарату легенів у дорослих при хронічних запальних захворюваннях органів дихання. Немає відомостей про ультраструктуру ендокринних клітин у легенях таких хворих.

Іншою патологією легенів, що часто трапляється, є злоякісні новоутворення. Пухлини, що розвиваються з ендокринних клітин АПУД-системи, названі апудомами. До них відносять карциноїди і деякі різновиди дрібноклітинного раку. Частота розміщення пухлин з ендокринним диференціюванням певною мірою відображає

локалізацію апудоцитів в бронхах у дорослих людей. Центральні карциноїди трапляються частіше, ніж периферичні [11].

Цитологічні дані бронхіальних карциноїдів вивчені детально. Вже перші фармакологічні дослідження показали, що в карциноїдах досить значний вміст серотоніну. Подальше імуногістохімічне вивчення таких пухлин підтвердило наявність у них серотоніну і дозволило виявити ряд пептидних гормонів: бомбезин, кальцитонін і лейенкефалін [12]. У тканині пухлини виявляються панкреатичний поліпептид, соматостатин, вазоактивний інтестинальний пептид, фактор, що стимулює секрецію соматотропного гормону. Хоча карциноїди бронхів мають гормональну активність, вона, як правило, менша, ніж при аналогічних за будовою пухлинах шлунково-кишкового тракту [12].

Описано, що в ряді випадків дрібноклітинний рак з ендокринним диференціюванням також супроводжується паранеопластичними синдромами [18]. У хворих діагностується синдром Кушинга, у плазмі крові в них збільшується концентрація серотоніну, АКТГ, та ін. У пухлинах цього типу визначається підвищена імунореактивність, до серотоніну і трьох пептидних гормонів, характерних для нормальних апудоцитів легенів людини. Цікаво, що в пухлинах легенів з ендокринним диференціюванням може бути виявлено від 2 до 9 гормонів [26].

Треба відзначити, що не завжди продукція гормонів специфічна лише для пухлин, які утворилися з ендокринних клітин. Нерідко гормональні зрушення спостерігаються при плоскоклітинному і великоклітинному раку, аденокарциномі. У багатьох онкологічних хворих у крові підвищений рівень АКТГ і кальцитоніну [18]. Такі спостереження дозволяють вважати, що в раковій тканині можуть знаходитися пухлинні ендокринні клітини, де вони виявлені серед клітин інших типів.

Проте виділення гормонів при злоякісних новоутвореннях неендокринної природи показано навіть тоді, коли апудоцити в пухлинній тканині відсутні. Звідси зроблений висновок, що підвищену продукцію гормонів і біогенних амінів при раку легенів забезпечують ендокринні клітини позапухлинної локалізації, тобто, розташовані в навколишній тканині цього органа або в інших органах. Насправді, переконливо показано збільшення апудоцитів в органах, не уражених пухлинним процесом. Вельми цікаво, що кількість одних типів апудоцитів збільшується, а інших, навпаки, зменшується [18].

Нейроендокринні пухлини легенів є групою споріднених пухлин, що мають загальні морфологічні, ультраструктурні і молекулярні ознаки, які підтверджують їх нейроендокринний фенотип, але різний ступінь агресивності [22].

Дрібноклітинний рак відноситься до категорії найбільш злоякісних новоутворень легенів, трапляється у 20 - 25 % хворих на рак легенів,

характеризується коротким анамнезом, прихованим перебігом, швидким розвитком і раннім метастазуванням (більше 70% спостережень діагностується вже за наявності віддалених метастазів первинної пухлини), і поганим прогнозом з 5-річним виживанням до 1% [18,25,26]. Даний тип має всі характерні ознаки нейроендокринної пухлини з клітин APUD-системи. Практично у всіх дрібноклітинних карциномах легенів можна виявити маркери клітин APUD-системи - нейронспецифічну енолазу, а при ультраструктурному дослідженні - нейроендокринні гранули в цитоплазмі [13].

Мікроскопічні, ультраструктурні і гістохімічні особливості дрібноклітинного раку описані в ряді робіт і монографій. З 1926 року, коли W. Barnard довів епітеліальну природу ДРЛ, по сьогоднішній день прийнято декілька варіантів гістологічних класифікацій. У 1967 році ВООЗ прийняла нову класифікацію пухлин легенів і плеври за редакцією L.Kreyberg, в якій дрібноклітинний рак підрозділявся на лімфоцитоподібний, полігональний і веретенітний за формою пухлинних клітин. У 1981 році опублікована нова класифікація дрібноклітинного раку, що відрізнялася від попередньої за двома одиницями. По-перше, лімфоцитоподібний і веретенітний підтипи дрібноклітинного раку об'єднані в одну підгрупу «вівсяноклітинний» рак, що зумовлено відсутністю відмінностей в їх перебігу і прогнозі. А по-друге, вперше виділено комбінований підтип дрібноклітинного раку, який характеризувався наявністю в пухлині ділянок з плоскоклітинним або залозистим диференціюванням, що займали не більше 10 % площі всієї пухлини. Але ця класифікація, так само як і попередні, вимагала доопрацювання, оскільки не давала чітких відмінностей гістологічної картини вівсяноклітинного дрібноклітинного раку.

У класифікації ВООЗ 1999 [29] року нейроендокринні пухлини легенів представлені чотирма гістологічними типами: 1) типовим карциноїдом, 2) злоякісним карциноїдом, 3) дрібноклітинним раком легенів, класичним і комбінованим і 4) групою недрібноклітинного раку легенів з нейроендокринним диференціюванням, в яку включений плоскоклітинний рак, аденокарцинома і великоклітинний рак легенів з нейроендокринним диференціюванням, яке не визначається при світловій мікроскопії. Група недрібноклітинних раків з нейроендокринним диференціюванням виділена порівняно недавно і викликає велике число питань і суперечок, оскільки ця група пухлин є порівняно рідкісною, трапляється в основному в осіб, що піддавалися радіаційній дії і важка для діагностики. По-перше, розміри клітин можуть бути спотворені при обробленні матеріалу. По-друге, щоб поставити діагноз, недостатньо використовувати рутинні методи світлової мікроскопії, адже потрібне проведення імуногістохімічного аналізу або електронномікроскопічного дослідження на вміст ендокринних гранул, які, імовірно,

но, є продуктом глибоких мутацій геному вже спочатку атипичних клітин [30, 33]. Таким чином, аналіз літератури з даного питання показує, що клінічний перебіг і прогноз нейроендокринних пухлин легень часто не корелюють із класичними морфологічними критеріями злоякісності: рівнем проліферативної активності, вираженістю атипії та ін., що примушує шукати нові, прогностично значущі маркери.

Отже, АПУД-система досить своєрідно реагує у відповідь на порушення гомеостазу, викликаного розвитком пухлини в легені. Проте морфофункціональний стан ендокринного апарату в тканині легень, що оточують пухлину, дотепер невідомий. Відсутність відомостей подібного роду викликає додаткові труднощі при вирішенні питань лікування, післяопераційної реабілітації і прогнозу онкологічних хворих.

Література

1. Александрова С. Е. Эндокринные клетки вилочковой железы // АПУД-система: достижения и перспективы изучения в онкорadiологии и патологии. – Обнинск, 1988.- С.41-42.
2. Алешин Б.В. Проблема нейроэндокринных клеток и гипотеза "диффузной эндокринной системы" // Усп. совр. биол. -1984.- Т.98, №1.- С.116-133.
3. Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. – М.: Триада-Х, 1998.–483с.
4. Блинова С.А. Распределение аргирофильных клеток в легких плодов человека // Арх. анатомии, гистологии и эмбриологии. –1987.- Изд.92.- №4.-С.74-78.
5. Блинова С.А. Эндокринные клетки АПУД-системы в органах дыхания человека // Арх. анатомии, гистологии и эмбриологии. -1987.- Изд.96, №6.- С.69-74.
6. Блинова С. А. Выявление морфофункциональных особенностей клеток АПУД-системы в легких онкологических больных // Совр методы морф. исследования в теоретической и практической онкологии.- Тбилиси, 1988.- С.19-20.
7. Блинова С. А. Содержание эндокринных клеток АПУД-системы легких при раке этого органа // Арх. патол. - 1988.- Т.50, Вып.9.- С.46-50.
8. Блинова С.А. Нейроэпителиальные тельца в легких и их отношения к АПУД-системе // АПУД-система: достижения и перспективы изучения в онкорadiологии и патологии. - Обнинск, 1988.-С.106-109.
9. Воронов Р.А. Структура и функция АПУД - системы и ее освещение в учебной литературе // Педиатр. вестник.- 2003.- №11.- С.46.
10. Громов Л.А. Нейропептиды. – Киев: Здоровье, 1992.– 248с.
11. Двораковская И. В., Никонов А. А. Эндокринные опухоли легких // Инкреторные гранулоцитомы (апудомы) / Ред. Д. И. Головин, О. К. Хмельницкий.- Л., 1983.–С.67-96.
12. Держанова И.С. Опухоли диффузной эндокринной системы - карциноиды. - Ростов-на-Дону, 1991.-285с.
13. Кац В.А. Электронная микроскопия при нейроэндокринных опухолях легкого // Совр. методы морф. исследования в теоретической и практической онкологии.- Тбилиси, 1988.- С.71-73.
14. Кветной И.М. АПУД-система (структурно-функциональная организация, биологическое значение в норме и патологии) // Успехи физиол. наук. -1987.-Т.18, №1.-С.84-102.
15. Михайлюк И.О. Особенности АПУД-системы легких в антенатальном периоде и при болезни гиалиновых мембран: Автореф.дис. докт.мед.наук.– Ивано-Франковск, 1994.- 31с.
16. Никонов А.А. Интерпретация результатов аргирофильных реакций для выявления АПУД-клеток: факты и артефакты // АПУД-система: достижения и перспективы изучения в онкорadiологии и патологии. – Обнинск, 1988.– С.38-40.
17. Осадчук М.А., Киричук В.Ф., Кветной И.М. Диффузная нейроэндокринная система.- Саратов, Изд-во Саратовского мед. ун-та, 1996.- 110 с.
18. Райхлин Н.Т., Кветной И.М., Дейнеко Г.М. АПУД-система и эктопическая продукция гормонов опухолями // Эксперим. онкол. -1983.- Т5, N4.- С.10-16.
19. Райхлин Н.Т., Махник Г., Катенкамп Д. Некоторые представления об АПУД-системе (диффузной эндокринной системе) // АПУД-система: достижения и перспективы изучения в онкорadiологии и патологии. – Обнинск, 1988.- С.5-19.
20. Райхлин Н.Т., Кветной И.М., Осадчук М.Ф. АПУД-система: общепатологические и онкологические аспекты: В 2-х частях. – Часть 1. Обнинск, 1993.- 127с.; Часть 2 – Обнинск, 1993.-109с.
21. Baylis B.W., Tranmer B.I., Ohtaki M. Central and autonomic nervous system lines to the APUD system (and their APUDomas) // Semin. Surg. Oncol. – 1993.- V.9, N5. - P.387-393.
22. Brambilla E. Divergent differentiation in neuroendocrin lung tumors // Rev. Esp. Pathol. J. - 1999. - V. 32, N 3. - P. 467-468.
23. di Sant'Agnes P. A., de Mesy Jensen K. L. Neuroendocrine differentiation in prostatic carcinoma // Hum. Pathol.- 1987. -V.18.-P. 849-856.
24. di Sant'Agnes P. A., de Mesy Jensen K. L. Myeloid bodies in endocrine-paracrine (neuroendocrine, APUD) cell of the prostaurethral region // J. Submicrosc. Cytol. Pathol. – 1989.- V.21.- P.557-564.
25. Eerola A.K., Tormanen U., Rainio P. Apoptosis in operated small cell lung carcinoma is inversely related to tumour necrosis and p53 immunoreactivity // J.Pathology.- 1997.- V. 181.- P. 172-177.
26. Erlandson R.A., Nesland I.M. Tumors of the endocrine / neuroendocrine system: an overview //

- Ultrastruct. Pathol. - 1994. (Jan.-Apr.) - Vol. 18, N 1-2. - P. 149-170.
27. Feyerter F. Uber diffuse endocrine epitheliare Organ// Leipzig, 1938. - 68s.
28. Feyerter F. Uber die peripheren endokrinen (parakrinen) Drusen des Menschen. - Wien Dusseldorf. W. Maudrich, 1953. - 231c.
29. Histological typing of lung and pleural tumors / Ed. W.D. Travis, Colby T.V., Corrin B. et al. - 3rded. - WHO, Geneva. 1999.
30. Miller Y.E., Wilbur A. Franclin. Molecular events in lung carcinogenesis// J. Hematology/oncology Clinics of North America. - 1997.- V.11, N2. -P. 215-234.
31. Pearse A.G.E. Common cytochemical and ultrastructural characteristics of cells producing polipeptide hormones (The APUD series) and their relevance to thyroid and ultimobranchial C cells and calcitonin // Proc. Roy. Soc. - 1968. - V.170. - P. 71-80.
32. Pearse A.G.E. The cytochemistry and ultrastructure of polipeptide hormone-producing cell of the APUD series and the embryologic, physiologic and pathologic implications of the concept // J. Histochem. Cytochem. - 1969. - V.17, N5. - P.303-313.
33. Sjolund K., Sander G., Hakanson R., SunderP. Endocrine cells in human. An immunocytochemical study // Gastroenterology. - 1985. -№5. - P. 1120-1130.

APUD-SYSTEM OF THE LUNGS

L.V.Bodnar, O.G.Kuryk, M.D.Andrieiev

Abstract. A review of the pulmonary APUD-system in the process of its formation in case of inflammatory diseases of the lungs and tumorous processes is submitted.

Key words: APUD-system, lungs

State Pathologic Anatomy Centre (Khmel'nyts'kyi)
Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)
State Medical University (Ivano-Frankivs'k)

Buk. Med. Herald. - 2006. - Vol.10, №1. - P.88-93

Надійшла до редакції 29.08.2005 року