

Е.С.Проценко
В.И.Падалко
Н.А.Ремнева
М.И.Кириченко

Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина

Ключевые слова: клетки Кульчицкого, хромафинные клетки, APUD-система.

Надійшла: 19.07.2016

Прийнята: 14.08.2016

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2016.3.412-423>

УДК 611(092)

ГИСТОЛОГ Н. К. КУЛЬЧИЦКИЙ: НАУЧНАЯ И ОБЩЕСТВЕННО- ПОЛИТИЧЕСКАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ (к 160-летию со дня рождения)

Реферат. В статье приводятся биографические данные профессора Н.К.Кульчицкого. Они касаются как его научного и практического вклада в развитие гистологических исследований в Харьковском императорском университете и Лондонском университетском колледже, так и социально-политической деятельности, в том числе на посту министра образования Российской империи.

Morphologia. – 2016. – Т. 10, № 3. – С. 412–423.

© Е.С.Проценко, В.И.Падалко, Н.А.Ремнева, М.И.Кириченко, 2016

✉ padalko@karazin.ua

Protsenko E.S., Padalko V.I., Remneva N.A., Kirichenko M.I. Histologist NK Kulchytsky: scientific and socio-political activities (To the 160th anniversary of his birth).

Abstract. The article presents the biographic data about professor K. N. Kulchitsky. It concerns his scientific and practical contribution to the development of histological investigations in Kharkov Imperial University and in London University College. Consideration is also being given to the social and political activity of the scientist, including as Minister of Education for all of Russia Imperia.

Key words: cells of Kulchitsky, chromaffinic cells, APUD-system.

Citation:

Protsenko ES, Padalko VI, Remneva NA, Kirichenko MI. [Histologist NK Kulchytsky: scientific and socio-political activities (To the 160th anniversary of his birth)]. *Morphologia*. 2016;10(3):412-23. Russian.

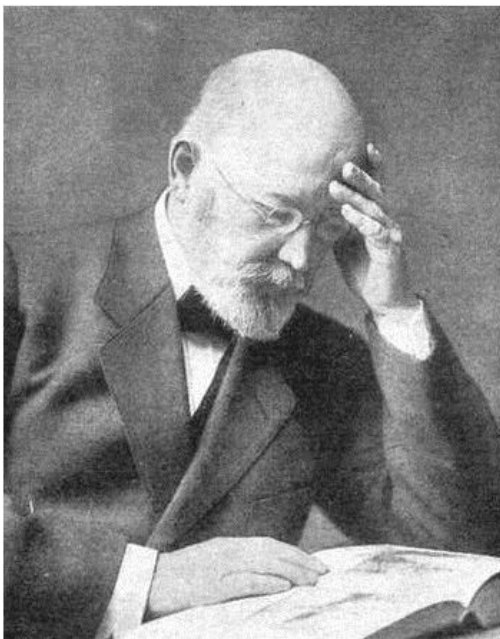


Рис. 1. Никола́й Константи́нович Кульчи́цкий (1856—1925).

В стенах медицинского факультета Харьковского университета, со времени его создания в 1805 году, трудилось большое количество замечательных ученых, в том числе и с мировым именем. При этом, жизненный путь и научная деятельность некоторых из них достаточно хорошо отражены в литературе (например, профессоров Д. Ф. Лямбля и Н. С. Бокариуса), тогда как имена многих других ученых все еще недостаточно известны широкому кругу читателей.

История гистологической науки, вероятно, не знает других примеров, когда крупный ученый, врач-морфолог, становился известным государственным деятелем и министром образования страны. Речь идет о профессоре Харьковского университета, гистологе с мировым именем, Николае Константиновиче Кульчицком (рис. 1).

Хронологию рода Кульчицких можно проследить, начиная с XV века. Николай Константинович происходил из православной обрусевшей ветви старинного шляхетского рода Кульчицких, издавна жившего в Польше, Украине и Юго-Западной России. Имеется версия о проис-

хождении всех Кульчицких из села Кульчицы на правом берегу Днестра (Самборский район Львовской области) [1].

Первое письменное упоминание села датируется 1377 г. В Кульчицах родились три гетмана Войска Запорожского — П. Конашевич-Сагайдачный, М. Жмайло и И. Сулима [1].

Одним из самых известных уроженцев села Кульчицы, вероятно, можно считать героя обороны Вены 1683 г., Юрия Кульчицкого. Он был не только участником освобождения города от турецкой осады, но и создателем венских кофеен. По легенде, он был вознагражден 300 мешками кофе, оставленного отступившими турками. Одна из кофеен Вены, основанных им, существует до сих пор и называется “У Кульчицкого”. А по версии производителей бренда “Кава зі Львова”, история создания первой львовской кофейни тоже связана с Юрием Кульчицким. В роду Кульчицких было много и других известных личностей (писателей, юристов, ученых, офицеров и др.), в том числе — Иркутский епископ Святитель Иннокентий (Иоанн Кульчицкий) [1].

За время жизни в Харькове Николай Константинович прошел путь от студента до профессора и декана медицинского факультета Харьковского университета. Первую свою научную награду (золотую медаль) он получил, бу-

дучи еще студентом, за сочинение “О строении поджелудочной железы”. За успехи в учебе он был оставлен при университете стипендиатом для получения профессорского звания по кафедре гистологии [1]. Гистологические препараты Кульчицкого отмечаются золотой медалью 1-й Всероссийской гигиенической выставки в 1893 г., а спустя некоторое время их автор получает из рук императора Николая II орден Святого Станислава 1-й степени [1; 2].

Н. К. Кульчицкий был автором более 30 блестящих работ по гистологии, изданных в России и Германии. Ему принадлежит авторство разработки нескольких уникальных, и до сих пор актуальных методов гистологического исследования, в частности, фиксирующая смесь (“жидкость Кульчицкого”) и метод окрашивания миелина гематоксилином (“метод Кульчицкого”). Последний является модификацией методики окраски миелиновых оболочек нервных волокон по Вейгерту, при которой гистологический срез обрабатывается смесью водных растворов карбоната лития и ферроцианида калия [1; 2].

Его учебник (ныне библиографическая редкость) “Основы гистологии животных и человека” с 1902 по 1912 гг. выдержал 5 изданий и был удостоен премии им. П. А. Загорского в Военно-медицинской академии в С.-Петербурге (рис. 2) [1].



Рис. 2. За время работы в Харьковском университете (фон) проф. Кульчицкий (слева) опубликовал ряд фундаментальных пособий по гистологии, в том числе “Основы гистологии животных и человека” (вверху слева), а также “Учение о микроскопе и техника микроскопического исследования” (справа) [7].

Получили также широкую известность другие его фундаментальные труды: “Учение о микроскопе и технике микроскопического исследования” (1889, 4-е изд. — 1909, рис. 2), “Краткий очерк гистологии с приложением спе-

циального исследования тканей и органов” (1890) [1].

Период работы в Харьковском университете был временем очень активной работы Кульчицкого-исследователя. Им были опубликованы

такие работы, как “О строении окончаний двигательного нерва в мышцах произвольного движения” (“Труды Общества Испытателей природы при Императорском Харьковском Университете”, т. XV, 1881); “К вопросу о строении слизистой оболочки тонких кишок и механике всасывания” (“Протоколы заседаний медицинской секции общества опытных наук при Харьковском университете”, 1882); “О строении телец Grandry” (докторская диссертация, “Труды Общества Испытателей Природы”, т. XVII, 1881); “Zur Lehre vom feineren Bau der Speicheldrüsen” (“Zeitschrift f. wiss. Zoologie”, т. XLI, 1884); “Выселение лейкоцитов в связи с деятельностью некоторых органов” (“Труды II Пироговского съезда врачей”); “Karyokinesis in farblosen Blutkörperchen” (“Centralblatt f. d. medicin. Wiss.”, 1887, № 6); “Ueber die Verbindung der

glatten Muskelfasern mit einander” (“Biol. Centralblatt”, 1887) и многие другие.

С 1890 по 1911 гг. Николай Константинович возглавлял кафедру гистологии в Харьковском университете. За этот период он подготовил многих учеников, которые составили цвет российской медицины того времени. Имеющиеся данные позволяют утверждать, что он был создателем гистологической научной школы, имеющей свои особенности и характерные черты.

Одним из самых близких учеников проф. Кульчицкого был Владимир Алексеевич Павлов (1863–1930), выпускник Харьковского университета (1889), доктор медицины (1895), профессор (1910), проректор (1913–1916) и заведующий кафедрой гистологии (до 1929 г.) Саратовского университета (рис. 3) [1; 3].

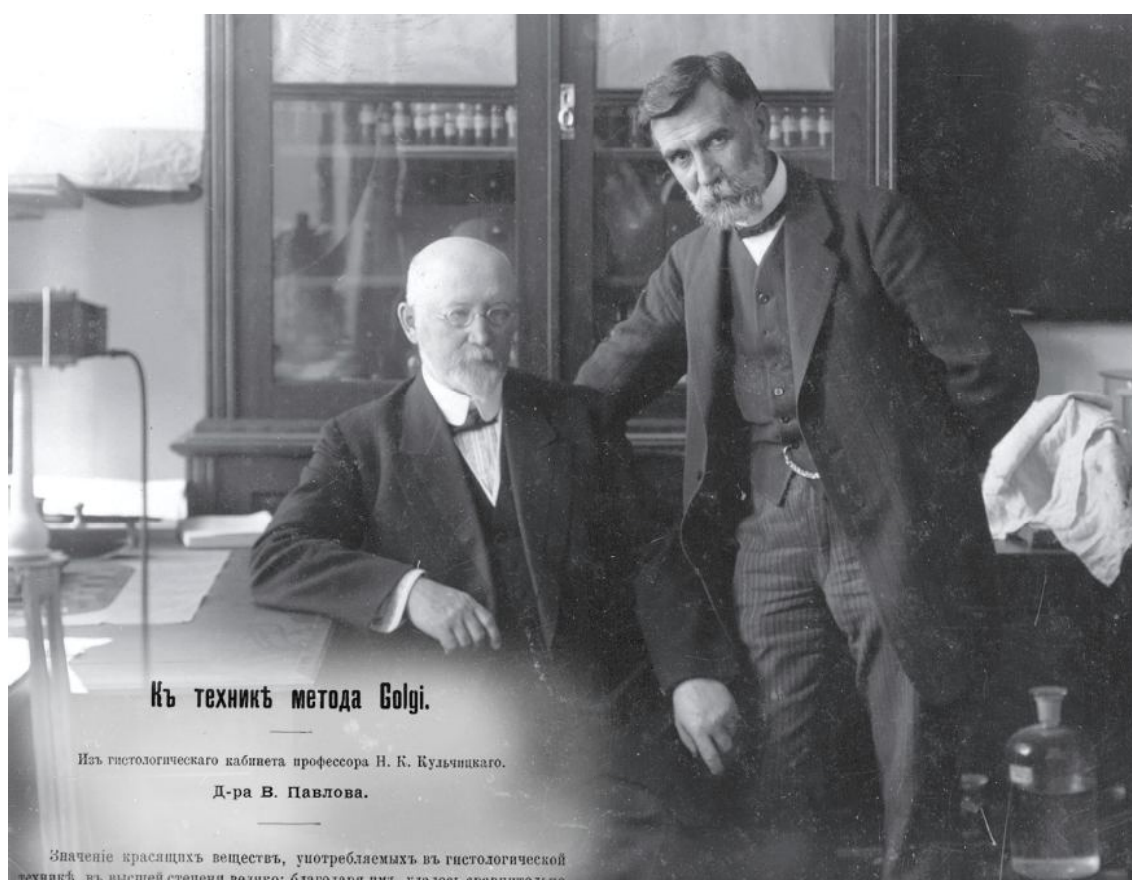


Рис. 3. Н. К. Кульчицкий (слева) и его ученик В. А. Павлов [1], а также фрагмент титульного листа одной из статей последнего.

В. А. Павлов в 1889 г. окончил медицинский факультет Императорского Харьковского университета со званием лекаря, и в феврале 1892 г. был зачислен на должность прозектора кафедры гистологии с эмбриологией того же университета с условием приобретения степени доктора медицины. С первых дней работы в должности прозектора он активно занимался научно-исследовательской работой, что позволило ему

уже через три года завершить диссертационную работу на тему “Материалы к изучению строения мозгового ствола в области среднего мозга” [3].

Менее известны имена ряда других учеников Николая Константиновича. В частности, работали над своими докторскими диссертациями в его лаборатории и затем стали профессорами М. Н. Попов, А. М. Левковский и М. В. Типцев [4].

М.Н.Попов в 1885 г. поступил в Харьковский университет. Во время прохождения курса за представленное сочинение был удостоен золотой медали. В 1890 г. окончил с отличием университет и был определен ординатором при клинике нервных и душевных болезней проф. П. И. Ковалевского. С января 1892 г. был переведен на должность ассистента при той же кафедре. Одновременно работал над докторской диссертацией в гистологической лаборатории у проф. Н. К. Кульчицкого. В последующем (с февраля 1895 г.) М. Н. Попов – профессор по кафедре нервных и душевных болезней Императорского Томского университета. Кафедру он возглавлял вплоть до своей кончины в 1908 г. [4].

Сочинение под названием “О нейроглии и ее распределении в области продолговатого мозга и варолиева моста у взрослого человека” было представлено М. Н. Поповым как диссертация на степень доктора медицины [4]. Эта работа представляет несомненный интерес, и не только для историков науки. Дело в том, что изучение вопроса о строении и распределении нейроглии в ЦНС являлось (и является даже в настоящее время) одной из сложнейших задач микроскопии. К моменту выхода в свет диссертации М. Н. Попова в 1893 г., не имелось общепринятых представлений не только о функциональном назначении нейроглии, но даже не существовало более или менее полного понимания строения составляющих её элементов [4]. Такая неоднозначность представлений вероятнее всего связана с методическими трудностями, с которыми сталкивались ученые при изучении нейроглии вообще. В частности, к 1893 г., несмотря на многочисленные исследования, практически отсутствовали адекватные методы её изучения [4]. Все это придает еще большую ценность исследованиям Н. К. Кульчицкого, который в 1893 г. предложил новый способ окраски глиальных элементов, которым и воспользовался М. Н. Попов в своем исследовании [5].

Основная заслуга М. Н. Попова заключалась в том, что он правильно оценил характер распределения глиальных элементов в ЦНС. А вывод его работы о том, что в нервной системе нейроглия всюду построена по одному и тому же принципу, не потерял своего значения и в наши дни [4].

В 1896 г. в Харьковском университете место сверхштатного ассистента кафедры нервных и душевных болезней занял Аристарх Михайлович Левковский, который тогда же начал работать над своей диссертацией в лаборатории проф. Н. К. Кульчицкого. Он окончил Самарскую духовную семинарию и медицинский факультет Томского университета (1893 г.) со званием лекаря с отличием. После этого был оставлен штатным ординатором клиники нервных болезней проф. Я. А. Анфимова [4]. В 1894 г. проф. Анфимов

был переведен заведующим кафедрой в Харьковский университет. Вслед за ним переезжает в Харьков и А. М. Левковский. В мае 1898 г. он успешно защитил докторскую диссертацию на медицинском факультете Харьковского университета под названием “Метод Nissl’я и результаты исследований по этому методу клеток центральной нервной системы”. В 1904 г. он стал приват-доцентом по кафедре нервных и душевных болезней в том же университете, а в 1911 г. был избран заведующим кафедрой Харьковского женского медицинского института. В дальнейшем проф. А. М. Левковский возглавлял кафедру нервных и душевных болезней в Николаевском (Саратовском) университете [4].

Общеизвестно, что в конце XIX века немецкий гистолог Ф. Ниссль (F. Nissl) предложил свой способ окраски нервной ткани, используемый гистологами и в настоящее время. В дальнейшем, помимо “классического” метода, было создано существенное количество его модификаций. Однако, к 1898 г. в литературе не существовало детального критического разбора метода Ниссля со всеми его модификациями. Полный их обзор, представленный А. М. Левковским в диссертационной работе “Метод Nissl’я ...”, явился своевременным и весьма полезным для всех работающих по этому методу [4].

Ученый справедливо отмечал, что окраска по методу Ниссля является селективной для ганглиозных нейронов, клеток нейроглии, ядер клеток сосудов и лейкоцитов и оставляет все остальные структуры в срезе мозгового препарата практически не окрашенными. В самих нейронах метод позволяет различать окрашенное и неокрашенное вещества (в современной терминологии: хроматофильную субстанцию или тигроид, и нейрофибриллы) [4].

А.М.Левковский обратил также внимание на ряд методических трудностей, с которыми сталкивается исследователь при использовании данного метода. Так, заключение кусочков мозга в густой раствор гуммиарабика сильно затрудняло получение тонких срезов и делало практически невозможным приготовление их серий. А. М. Левковским была предложена собственная модификация способа Ниссля, заключающаяся в заделке кусочков мозга в парафин, а не гуммиарабик [4]. Предложение было совершенно закономерным, поскольку в гистологической лаборатории проф. Кульчицкого традиционно отдавали предпочтение парафину перед другими уплотняющими материалами. Кроме того, А. М. Левковский предлагал исключить из метода Ниссля нагревание срезов в красящей жидкости, а вместо этого выдерживать маленькие кусочки тканей мозга в ксилоле. Автор справедливо отмечал, что данная модификация, не противореча методу Ниссля, освобождает исследователя от появления артефактов [4].

Используя собственные данные, Левковский провёл сравнительный анализ красящих веществ, предложенных различными авторами в модификациях метода Ниссля, и пришел к заключению, что лучшие результаты получаются при окраске срезов метиленовой синью, которая была предложена самим Нисселем в оригинальной методике. При этом ученый справедливо утверждал, что хроматофильная субстанция встречается в перикарионе и дендритах и отсутствует в аксоне [4].

В 1897 г. на медицинском факультете Харьковского университета состоялась успешная защита докторской диссертации Митрофана Васильевича Типцева, которую он подготовил в гистологической лаборатории проф. Н. К. Кульчицкого.

М. В. Типцев окончил Воронежскую гимназию в 1882 г. и в том же году поступил на медицинский факультет Харьковского университета. Диплом лекаря получил в декабре 1887 г. Первые два года работал в Воронежской земской больнице, а затем занял должность сверхштатного ассистента кафедры кожных и венерических болезней Харьковского университета у проф. А. Я. Бруева [4].

В 90-х годах XIX ст. проф. Н. К. Кульчицкий предложил ему диссертационную тему о строении почки, и Митрофан Васильевич стал работать в университетской гистологической лаборатории [4]. Итогом его работы стала диссертация “К вопросу о строении почки”, которая была опубликована в 1897 г. [4]. Необходимо отметить, что в это время гистологическое строение почки не было исследовано до конца. Именно поэтому работа М. В. Типцева пролила свет на многие спорные вопросы о тонком строении органа. В частности, в своих исследованиях автор показал, что наиболее пригодной для фиксации почечной ткани явилась жидкость Н. К. Кульчицкого, состоящая из 2 ч. бихромата калия, 0,25 ч. сулемы, 50 ч. 2 % азотной кислоты и 50 ч. 96° спирта [4]. Используя этот метод фиксации, М. В. Типцев детально описал морфологию светлых и темных клеток собирательных трубочек, а также сосуды Мальпигиева клубочка и клетки внутреннего листа капсулы [4].

Таким образом, представленные данные свидетельствуют, что гистологическая лаборатория Императорского Харьковского университета в период заведования ею проф. Н. К. Кульчицким была активно работающей структурой, в которой проводились многоплановые исследования. При этом их объединяет то, что ученики проф. Кульчицкого использовали приемы, которые были разработаны в лаборатории кафедры гистологии (например, парафиновая заливка препаратов), а также они применяли методы, предложенные их учителем: окраска глиальных элементов по Кульчицкому и уплотнение препаратов в жидкости Кульчицкого [4].

В целом же, научное наставничество проф. Кульчицкого было столь успешным, что 14 его учеников впоследствии занимали кафедры в различных российских университетах [1]. Кажется очевидным, что Кульчицкий был не только талантливым ученым, но и прекрасным педагогом, обладающим выраженными лидерскими качествами.

В 1910 г., когда педагогический стаж Николая Константиновича составил 30 лет, он оставил заведование кафедрой, уйдя в отставку в возрасте 54 лет [1; 2]. Однако уход с педагогической работы не означал для проф. Кульчицкого переход к спокойной жизни “пенсионера”. Еще будучи профессором университета, он осуществлял многоплановую общественную деятельность, являясь гласным Харьковской городской Думы, председателем Государственной испытательной медицинской комиссии и членом педагогического совета одной из мужских гимназий, почетным членом общества научной медицины и гигиены при Императорском Харьковском университете и т.д. [1; 2].

В 1912 г. он был назначен попечителем Казанского учебного округа, который объединял 6 губерний, и где было четыре высших учебных заведения, 124 средних школы, 27 педагогических учреждений и тысяча профессиональных, низших и начальных школ. Новый попечитель большое внимание уделял расширению сети низших и средних учебных заведений, открывая школы для многонационального населения Поволжья [1].

В апреле 1914 г., после посещения Казанского учебного округа, министр просвещения Л. А. Кассо одобрил деятельность попечителя в деле “образования подрастающего поколения”, и впоследствии Н. К. Кульчицкий был назначен попечителем С.-Петербургского учебного округа. С 1914 г. он получил статус тайного советника. За заслуги перед отечеством награжден 7 орденами, включая Св. Станислава 1-й степени. В январе 1916 г. Н. К. Кульчицкий назначен сенатором Второго департамента с оставлением на должности попечителя, и 27 декабря 1916 г. назначен министром народного просвещения последнего Императорского кабинета министров: “Сенатору, тайному советнику Кульчицкому Всемилостивейше повелеваем быть управляющим министерством народного просвещения с оставлением сенатором” говорилось в царском указе [1; 2].

На посту министра Н. К. Кульчицкий пробыл всего 67 дней, начав с распоряжений “всем чиновникам учебного ведомства являться на службу в форменной одежде” и обращаться “в случаях, не терпящих отлагательства”, к нему лично” [1]. Дальнейшие мытарства ученого и его семьи неоднократно были описаны в литературе [1; 2; 6]. В конце концов, он добирается до Лон-

дона без гроша в кармане. В британской столице на помощь ученому приходит давний знакомый Николая Константиновича, известный физиолог Эллиот Смит.

Надо сказать, что сама история переезда Смита в Лондон достаточно интересна. Старлинг, знаменитый английский физиолог, и его не менее знаменитый шурин, Бейлис (внесшие значительный вклад в разработку концепции химических регуляторов – гормонов), сделали все возможное и невозможное для того, чтобы в 1909—1912 годах были построены здания Ин-

ститута медицинских наук Лондонского университетского колледжа (Institute of Medical Sciences at University College London (UCL)). Следующим их шагом стало приглашение на работу видных ученых своего времени. Именно Старлинг убедил блестящего нейрофизиолога Эллиота Смита, который заработал себе репутацию новатора в казалась бы “архаичной” науке анатомии, оставить свою должность в Манчестере и присоединиться к UCL, чтобы создать новый Департамент Анатомии (рис. 4) [7].



Рис. 4. Нейроэндокринный “квадрумвират” (примерно 1921 г.) Университетского колледжа Лондона. Старлинг (E. H. Starling, 1866–1927) (наверху) и его шурин и близкий друг Бейлис (W. M. Bayliss, 1860–1924) (справа), создатели Института медицинских наук (в центре). Эллиот Смит (Elliot Smith, 1871–1937) (снизу) — руководитель департамента анатомии Института, и Николай Кульчицкий (слева) [7].

Узнав о бедственном положении Кульчицкого, Эллиот Смит предлагает ему работу в Отделе анатомии Лондонского Университетского колледжа. Началом лондонской университетской жизни Николая Константиновича стала помощь в работе молодому исследователю Раймонду Дарту. Будучи всего лишь ассистентом в его лаборатории, профессор Кульчицкий многому научил молодого ученого. Дарт сам отмечал, что, благодаря знаниям Николая Константиновича, столь многому от него научился, что по прибытии в 1923 г. в Йоханнесбург сразу смог читать лекции по микро- и макробиологии в той “анатомической пустыне”, которую застал в Южной Африке [1; 7].

За короткое время проф. Кульчицкий полностью освоился с работой, вернувшись в 65 лет к активной научной деятельности после 11-летнего перерыва.

Приезд в лабораторию в феврале 1921 г. голландского профессора Йана Боека пробудил у профессора Кульчицкого “старую любовь” к изучению нервных окончаний в мышцах. Он смог получить от Medical Research Council грант, позволивший продолжить начатую еще в России работу по изучению нервных окончаний в мышцах. В результате Н.К.Кульчицкий описал 2 типа эфферентных окончаний в поперечно-полосатой мускулатуре. Он провел новые блестящие анатомические исследования, посвященные иннервации произвольной мускулатуры, изучал нервные окончания в мышцах питона и лягушки, и опубликовал две больших статьи в журнале “Journal of Anatomy” в январе и октябре 1924 г. [8; 9].

Судьба была все еще благосклонна к Н.К.Кульчицкому и свела его с выдающимся австралийским физиологом, молодым профессором Джоном Ирвином Хантером. Этот ученый присоединился к штату лондонского факультета анатомии в 1922 г. и развивал идеи Кульчицкого в своих собственных исследованиях. Вернувшийся в Сидней, Д. Хантер получил вместе с Н. Ройлом блестящие результаты в исследованиях влияния симпатической нервной системы на тонус мышц (хирургическая операция Ройла-Хантера: перерезка межузловых ветвей в поясничном отделе симпатического ствола при резко выраженных спастических параличах). Хантер позднее вновь прибыл в Лондон и 28 ноября 1924 г. сделал в Анатомическом обществе доклад о своих достижениях, в котором он отдал должное исследованиям Кульчицкого, обильно их цитируя [1; 7; 10].

Проф. Кульчицкий становится почетным членом Анатомического общества Великобритании и Ирландии. Намечается успешное продолжение исследований. Однако внезапно в судьбе Николая Константиновича происходит трагическая развязка. Утром 29 января, в свой 69 день рождения, Н.К.Кульчицкий стал жертвой несчастного случая [1; 6; 7]. Так закончилась яркая и многогранная жизнь замечательного ученого, профессора Харьковского университета, Николая Константиновича Кульчицкого.

Общепризнано, что наиболее важным научным результатом работ профессора Кульчицкого, сохраняющим свою значимость до сих пор и получившим заслуженное мировое признание, было открытие им “энтерохромаффинных” клеток кишечного эпителия, известных с тех пор как “клетки Кульчицкого” (рис. 5).

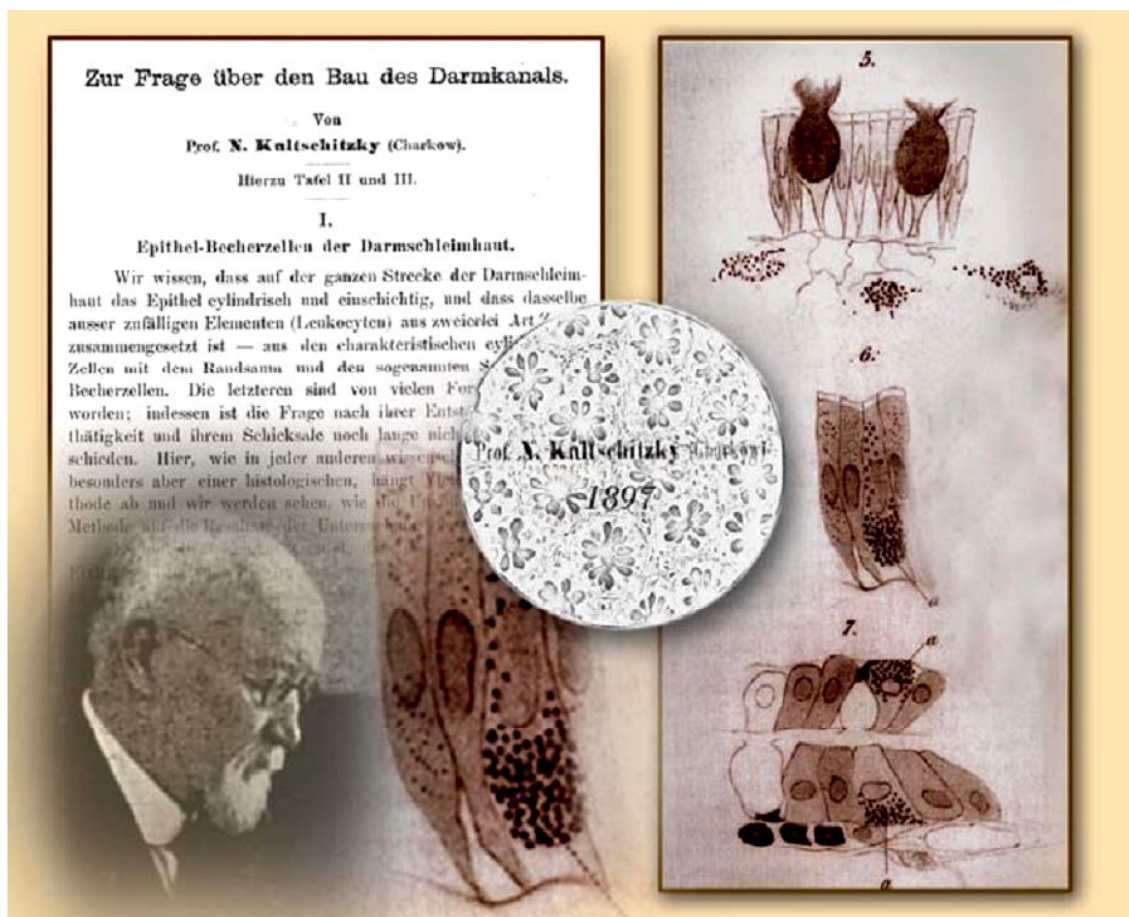


Рис. 5. Николай Кульчицкий (внизу слева), описанные им "уникальные" клетки кишечного эпителия, получившие название клеток Кульчицкого, или энтерохромаффинных (ЕС) клеток (справа), и его работа *Zur Frage über den Bau des Darmkanals* (верхний левый угол), которая была опубликована в Arch Mikr Anat в 1897 [7].

Нам представляется необходимым несколько более подробно остановиться на этом вопросе, поскольку открытие проф. Кульчицкого было недостаточно оценено при его жизни и приобрело подлинное признание только полвека спустя. Кроме того, имеет смысл внести полную ясность

в сам термин “клетки Кульчицкого”, поскольку встречаются в литературе и терминологические казусы. Так, в научной литературе встречается наименование “клетки Николааса-Кульчицкого” (Nicholas-Kultschitsky cells), возникшее из-за терминологической путаницы с англоязычной

транслитерацией имени Николай и принесшее “незаслуженные дивиденды” гистологу Адольфу Николасу (1861–1939) [1; 7].

Представляет интерес и другой факт. Как это ни удивительно, но Кульчицкий, Бейлис и Старлинг, сотрудничая в Лондонском Университетском колледже и имея близкие научные интересы, так и не смогли определить место клеток Кульчицкого в теории химических посредников [7]. В самом деле, пройдет почти полвека, прежде чем будет установлена центральная роль клеток Кульчицкого в энтероэндокринной системе кишечника. К концу XIX века уже были изучены разнообразные аспекты внутренней секреции и последствия ее изменений, однако до полного понимания этих сложных процессов было еще далеко.

Как известно, одни из наиболее выдающихся ранних исследований в этой области принадлежат Рудольфу Питеру Хенденхайну (Rudolf Peter Heidenhain, 1834—1897) из Бреслау (Пруссия) — вундеркинду, получившему докторскую степень в возрасте двадцати лет (рис. 6) [7]. Он впервые выявил энтерохромаффинные клетки в слизистой оболочке желудка кролика и собаки, описав в 1868 г. клетки, окрашивающиеся хромовой кислотой в желтый цвет, а в 1870 г. также идентифицировал небольшие гранулированные, окрашивающиеся в желтый цвет клетки на поверхности желез желудка (в настоящее время эти клетки называют гистамин-секретирующими энтерохромаффинно-подобными клетками; ECL-клетки) [7].

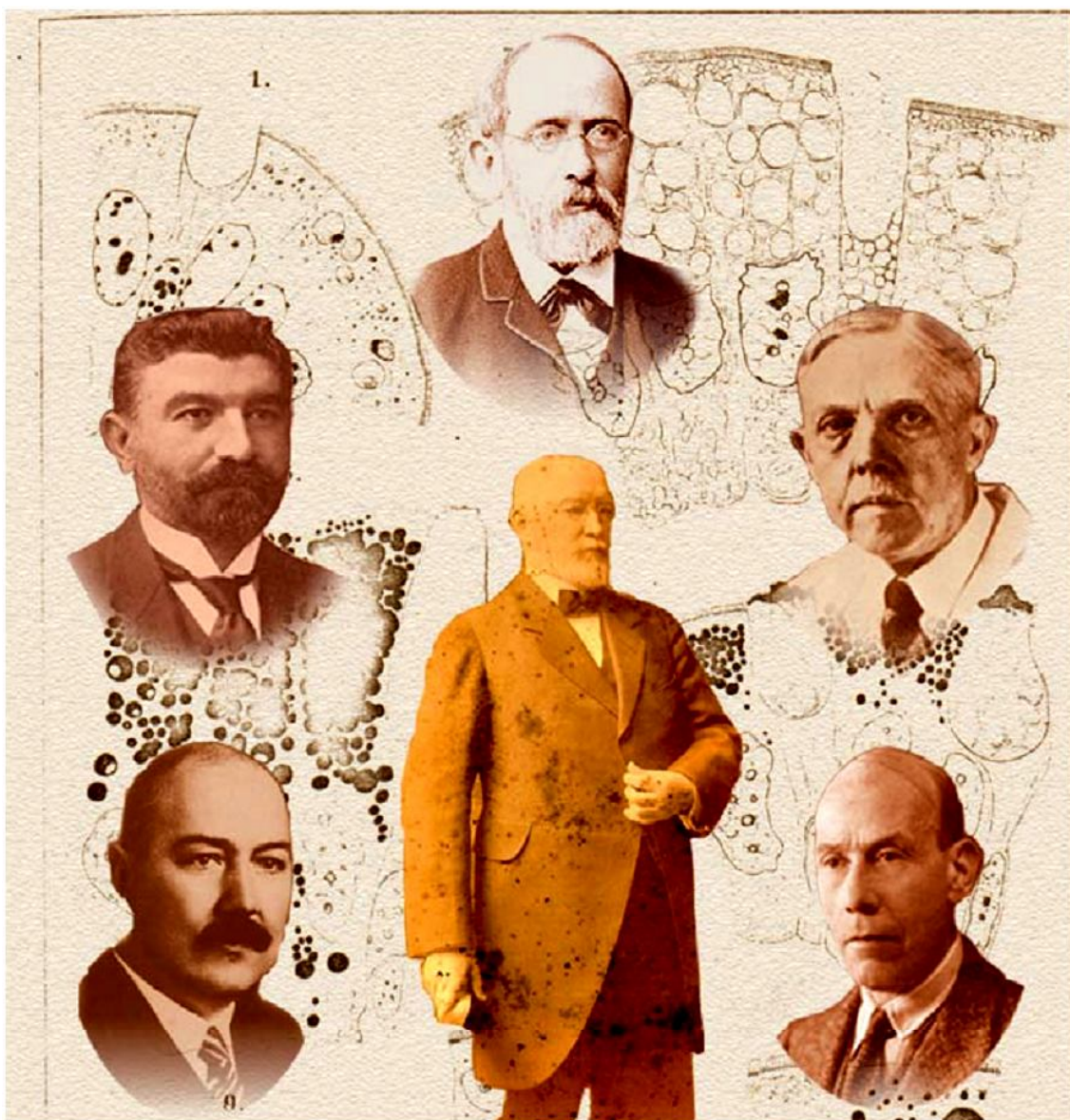


Рис.6. Ученые, внесшие свой вклад в “эволюцию” представлений об энтерохромаффинных клетках. Рудольф Питер Хенденхайн (1834–1897) (вверху), Николай Кульчицкий (1856–1925) (в центре), А. Госсе (1872–1944) и П. Массон (1880–1859) (в центре слева и справа), С. Чакко (1877–1956) (справа внизу), Фридрих Феиртер (1895–1973) (слева внизу) [7].

Дополнительный вклад в изучение энтероэндокринных клеток был сделан Полем Лангергансом (Paul Langerhans, 1847—1888) который, будучи в то время студентом-медиком под руководством Р. Вирхова (R. Virchow, 1821—1902), впервые описал панкреатические островки. Лангерганс, однако, признался, что в тот период времени он не имел никакого представления о природе описанных им клеток [7].

Его работа "Beiträge zur Mikroskopischen Anatomie der Bauchspeicheldrüse" увидела свет в 1869 г. В этой работе, с использованием микроскопических методов исследования и новых методов окраски, он описал клеточную анатомию поджелудочной железы. Хотя он признал островки как новые структуры, он не идентифицировал их эндокринную функцию, и еще 8 лет пройдет, прежде чем Гюстав Эдуард Лагусс (Gustave Edouard Laguesse, 1861—1927) из Дижона в 1877 г. предположит их причастность к развитию диабета [7].

Адольф Николас (Adolphe Nicolas, 1861—1939) в 1891 году описал распределение энтерохромоаффинных клеток желудочно-кишечного тракта у ящериц и, тем самым, также заложил основу для последующего развития концепции диффузной нейроэндокринной системы (DNES) [7]. При описании этой богатой истории развития вопроса часто упоминается имя Кульчицкого, но мало внимания было уделено его личному вкладу в разработку проблемы. Действительно, Николаю Константиновичу Кульчицкому, как из-за его скромного и неприязнительного характера, так и трагических событий его жизни, было уделено мало внимания, и его имя упоминалось как простой эпонимический атрибут.

А ведь именно Николай Кульчицкий в 1897 году описал гранулированные клетки в криптах Либеркюна слизистой оболочки кишечника кошек и собак (рис. 5). Ученый писал: "В эпителиальной выстилке кишечника, у меня была возможность изучать элементы, которые, насколько я знаю, не были описаны другими учеными до сих пор, и которые, без сомнения, представляют большой интерес для современных знаний гистологии кишечника" (цит. по [7]).

Клетки Кульчицкого фиксировали и окрашивали смесью Эрлиха-Бионди (Ehrlich-Biondi), и после 24 ч инкубации внутриклеточные гранулы оказывались ярко-желтыми. Когда процесс окрашивания был продлен на несколько дней, гранулы становились красными, "взяв" кислый фуксин и проявив, таким образом, ацидофильные свойства, как это описывал ранее Хенденхайн (Heidenhain) [7].

К сожалению, ограниченный объем гистохимических знаний XIX века, а также нехватка информации о химических посредниках (гормо-

нах) затрудняли идентификацию функций энтерохромоаффинных клеток.

Общее непонимание функций этих клеток и ограниченность методической базы привели к тому, что в литературе приводилось целый ряд вариантов их названий: "клетки Николааса-Кульчицкого (cells of Nicolas-Kulchitsky)", "желтые клетки Шмидта (yellow cells of Schmidt)", "энтерохромоаффинные клетки Чакко (enterochromaffin cells of Ciaccio)", "аргентоаффинные или восстанавливающие серебро клетки Массона (argentaffin or silver reducing cells of Masson)" и "хромоаргентоаффинные клетки Кордие (chromoargentaffin cells of Cordier)". Такие названия оставались в физиологических и гистопатологических текстах достаточно продолжительное время, будучи причиной путаницы и неправильного толкования результатов исследований [7].

Ситуация существенно улучшилась в 1906 году, когда С. Чакко (S. Ciaccio (1877—1956)) предложил принять термин "энтерохромоаффинная (EC) клетка", чтобы отразить особые свойства окрашивания и анатомического расположения клеток и, таким образом, изменить существующую запутанную систему различных архаичных одноименных наименований (рис. 6) [7]. Это нововведение способствовало описанию диффузной нейроэндокринной системы (DNES) Феиртером (F. Feyrter, 1938), что, в свою очередь, способствовало осознанию факта существования регуляторной системы в организме, которая включает компоненты как эндокринной, так и нервной систем (рис.6).

В 1969 г. английский гистохимик Э. Пирс выдвинул концепцию о существовании в организме клеточной системы, основным свойством которой является способность ее клеток вырабатывать биогенные амины и пептидные гормоны, и назвал ее APUD-системой [7].

В дальнейшем было показано, что регуляторные пептиды и биологически активные амины присутствуют как в клетках диффузной эндокринной системы (APUD-клетках), так и в нейронах центральной и периферической нервной системы, что позволило объединить эти элементы в единую регулируемую систему организма — диффузную нейроэндокринную [7; 11].

В настоящее время понятие диффузной эндокринной системы синонимично понятию APUD-системы. Многие авторы рекомендуют пользоваться последним термином, а клетки этой системы называть "апудоциты". Как известно, APUD — это аббревиатура, составленная из начальных букв слов, обозначающих самые важные свойства этих клеток — Amine Precursor Uptake and Decarboxylation, — поглощение предшественников аминов и их декарбоксилирование [7; 11]. Под аминами подразумевается группа нейроаминов — катехоламинов (напри-

мер, адреналин, норадреналин) и индоламинов (например, серотонин, дофамин). Клетки APUD-системы, расположенные в различных органах и тканях, имеют неодинаковое происхождение, но обладают сходными цитологическими, ультраструктурными, гистохимическими, иммуногистохимическими, анатомическими и функциональными признаками. Примерами клеток APUD-серии, находящихся в эндокринных органах, могут служить парафолликулярные клетки щитовидной железы и хромоаффинные клетки мозговой части надпочечников, а в неэндокринных — энтерохромоаффинные клетки в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта и дыхательных путей (клетки Кульчицкого) [7]. Именно это открытие харьковского ученого в настоящее время принято считать первым этапом в изучении опухолей нейроэндокринного происхождения [11].

Профессор Мюнхенского университета Оберндорфер (S. Oberndorfer) в 1907 г. предложил термин “карциноид” для обозначения опухолей кишечника, медленно растущих и более доброкачественных, чем аденокарцинома. Дальнейшее развитие этой темы связано с именами Госсета (A. Gosset, 1872—1944) и Массона (P. Masson, 1880—1859), предположивших в 1914 году, что карциноиды происходят из клеток диффузной эндокринной системы — ЕС клеток (рис. 6) [7; 11]. В 1938 году Фридрих Феиртер (Friederich Feyter, 1895—1973), профессор патологии в медицинской академии Данцига (в настоящее время Гданьск, Польша), также писал, что энтерохромоаффинные клетки представляют собой часть диффузной эндокринной системы и могут быть источником карциноидных опухолей (рис. 6) [7; 11].

В 1948 году Олден Б. Доусон (Alden B. Dawson, 1892—1968), профессор анатомии и зоологии в Гарвардском университете, разработал более сложную технику, с помощью которой энтерохромоаффинные клетки желудочно-кишечного тракта могли быть окрашены с использованием нитрата серебра; это продемонстрировало “аргентаффинные” свойства карциноидных опухолей [12]. В 1953 году Ф. Лембек (F. Lembeck) из Граца биохимически подтвердил наличие серотонина (5-гидрокситриптамина) в нейроэндокринной опухоли подвздошной кишки. В 1969 году Э. Солсия (E. Solcia) усовершенствовал методику идентификации ЕС клеток, используя различные химические красители, которые вступали в реакцию конкретно с серотонином в карциноидных опухолях подвздошной кишки [7]. В результате всех этих исследований, в настоящее время можно считать окончательно установленным происхождение карциноидных опухолей из ЕС клеток.

Согласно результатам эпидемиологических наблюдений, частота диагностирования нейро-

эндокринных опухолей постоянно увеличивается (в течение последних 30 лет в 5 раз при ежегодном процентном увеличении на 5,8 %). Статистический анализ показывает дальнейшее увеличение распространенности этого заболевания, которая в ближайшие 2–3 года составит 8 случаев на 100 тыс. населения. Таким образом, нейроэндокринные опухоли встречаются чаще, чем обычно принято считать. Это довольно серьезный прогноз для заболеваний, ранее относимых к редким [11].

В частности, карциноидные опухоли, происходящие из клеток Кульчицкого или энтерохромоаффинных клеток, могут встречаться почти во всех органах. Наиболее часто карциноиды локализируются в ЖКТ. Частота встречаемости карциноидных опухолей, по данным аутопсий, составляет 0,13–0,14 %. Среди опухолей ЖКТ карциноиды обнаруживаются в 4,0–8,3 % случаев. При этом, в 50–60 % случаев карциноид локализуется в аппендиксе, в 30 % — в тонкой кишке, в 2–5 % — в желудке, в 2–4 % — в толстой кишке [11].

Классическая триада карциноидного синдрома включает, в том числе, диарею, возникающую в результате как гипермоторики кишечника на фоне избыточной секреции серотонина клетками Кульчицкого, так и нарушения полостного пищеварения вследствие закисления двенадцатиперстной кишки и инактивации ферментов поджелудочной железы [11].

Нейроэндокринные опухоли встречаются также в легких, составляя порядка 1—2 % от всех случаев рака органа. Около 70 % всех карциноидов расположены в крупных бронхах, а остальные 30 % — на периферии легких [13].

Таким образом, в настоящее время все большее значение приобретают исследования симптоматики течения и способов лечения особой группы нейроэндокринных опухолей, ведущих свое начало из клеток, описанных профессором Харьковского университета Кульчицким.

За период со времени описания ЕС клеток проф. Кульчицким и до настоящего времени, достаточно хорошо изучены морфология и функциональные особенности этих клеток. Согласно современным представлениям, клетки Кульчицкого это энтероэндокринные клетки эпителиальной выстилки (в том числе, желудочно-кишечного тракта), производящие и запасующие серотонин. Этот гормон является регулятором моторики и кровоснабжения желудка, деятельности мукоцитов и поверхностного эпителия. Около 90 % всего синтезируемого в теле человека серотонина образуется в ЕС клетках.

Клетки Кульчицкого являются также представителями энтероэндокринных клеток в органах дыхания. Их присутствие здесь объясняют развитием дыхательных путей и легких из инвагинации первичной кишки. Их трудно отличить от базальных клеток в световом микроскопе без

специальных приемов, таких как окрашивание серебром, которое реагирует с содержащимися гранулами. Клетки имеют треугольную форму, светлоокрашенную базофильную цитоплазму, аргирофильную зернистость (рис. 7). Ядро находится рядом с базальной мембраной; область, занимае-

мая цитоплазмой, несколько шире, чем у мелких базальных клеток. С помощью трансмиссионного электронного микроскопа в цитоплазме выявляются многочисленные, ограниченные мембраной, плотные гранулы (рис. 7).

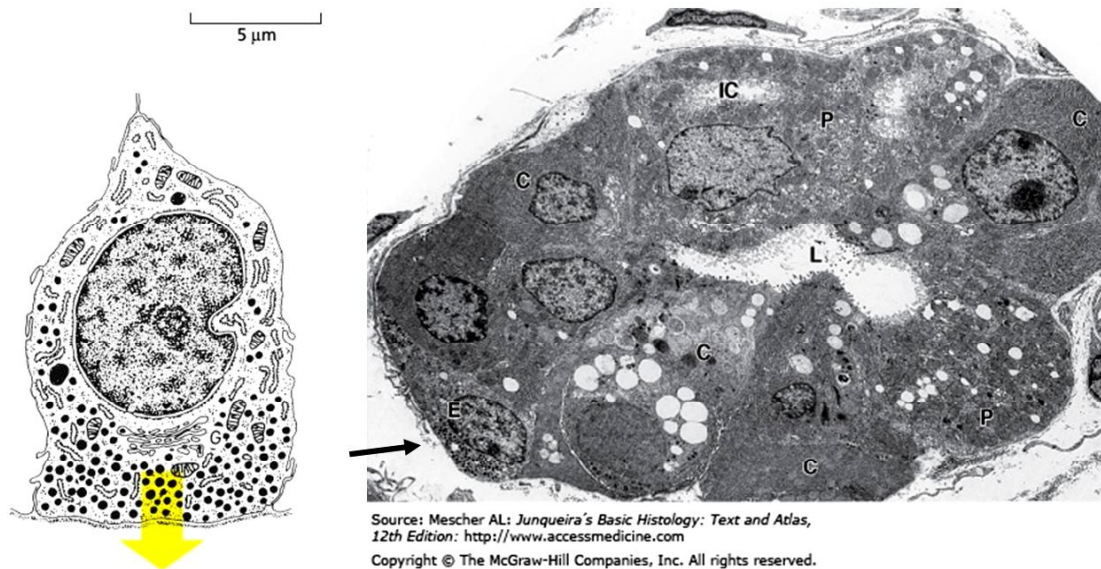


Рис. 7. Энтерохромоаффинные (ЕС) клетки – общая схема строения (слева). Электронная микрофотография поперечного среза железы желудка (справа), на которой видна ультраструктура трех основных клеточных типов. Видны париетальные клетки (Р), главные клетки (С) и энтерохромоаффинные клетки (Е, черная стрелка). В последних обнаруживаются плотные базальные секреторные гранулы с серотонином. Х5300.

В заключение следует отметить, что, как свидетельствует история науки, значимость научного открытия становится очевидной не сразу, а спустя определенный отрезок времени, в течение которого оно проверяется и перепроверяется другими исследователями, становятся

понятными проявления этих явлений в жизни человека и т.д. В этой связи, нам кажется, что значимость гистологических исследований проф. Кульчицкого прошла проверку временем, и они не потеряли своей актуальности и в наши дни.

Литературные источники References

1. Golubinov VV. [Kulchitsky's Casus: Materials To The Biography Of Professor N.K.Kulchitsky (1856–1925)]. *Saratov Journal of Medical Scientific Research*, 2009;5(3): 454-63. Russian.
2. Anichkov NM. [Nikolai Konstantinovich Kulchitsky (1856–1925)]. *Voprosy Morfologii XXI veka*. 2008;(1): 51-3. Russian.
3. Bugaeva IO, Zavyalov AI. [Professor V. A. Pavlov as the first head of department of histology at Saratov State Medical University (to the 150th anniversary)]. *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2013; 9(4): 757-9. Russian.
4. Vasilyev KK., Pavlycheva SV. [Scientific school of professor N.K.Kulchitsky: M.N.Popov (1864-1908), A.M.Levkovsky (1865-1922), M.V.Tiptsev (1860-1938)]. *Visnyk Sumskogo*

- derzavnogo universytetu. 2003; (9):5-14. Russian.
5. Kulchitsky N. [Eine neue Färbungsmethode der Neuroglia]. *Anatomischer Anzeiger*. 1893; 8(10 und 11) : 357-361. German.
6. Protsenko ES, Kirichenko MI, Remneva NA, Padalko VI. [The Department of General and Clinical Pathology: from origin to our time]. *Kharkov: KhNU im. Karazina*; 2016. 188 p. Russian.
7. Drozdov I, Modlin IM, Kidd M, Goloubinov VV. From Leningrad to London: The Saga of Kulchitsky and the Legacy of the Enterochromaffin Cell. *Neuroendocrinology*. 2009;89(1):1-12. doi: 10.1159/000140663.
8. Kulchitsky N. Nerve endings in muscles. *J Anat*. 1924 Jan;58(Pt 2):152-69.
9. Kulchitsky N. Nerve endings in the muscles

of the frog. J Anat. 1924 Oct; 59(Pt 1): 1–17.

10. Hunter JI. Lectures on the sympathetic innervation of striated muscle. Br Med J. 1925 Jan 31;1(3344):197-201.

11. Kalinin AV. [Neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract and pancreas as a gastroenterology problem]. Pharmateka. 2013; 14(267): 49-55. <http://www.pharmateca.ru/ru/archive/article/12038>.

Russian.

12. Grimelius L. Methods in neuroendocrine histopathology, a methodological overview. Ups J Med Sci. 2008;113(3):243-60.

13. Becker KL, Silva OL. Hypothesis: the bronchial Kulchitsky (K) cell as a source of humoral biologic activity. Med Hypotheses. 1981 Jul;7(7):943-9.

Проценко Є.С., Падалко В.І., Ремнева Н.А., Кириченко М.І. Гістолог М.К. Кульчицький: наукова і суспільно-політична діяльність (до 160-річчя від дня народження).

Реферат. У статті наводяться біографічні дані професора Н.К.Кульчицького. Вони стосуються як його наукового і практичного внеску в розвиток гістологічних досліджень в Харківському імператорському університеті і Лондонському університетському коледжі, так і соціально-політичної діяльності, в тому числі на посаді міністра освіти Російської імперії.

Ключові слова: клітини Кульчицького, хромафінні клітини, APUD-система.