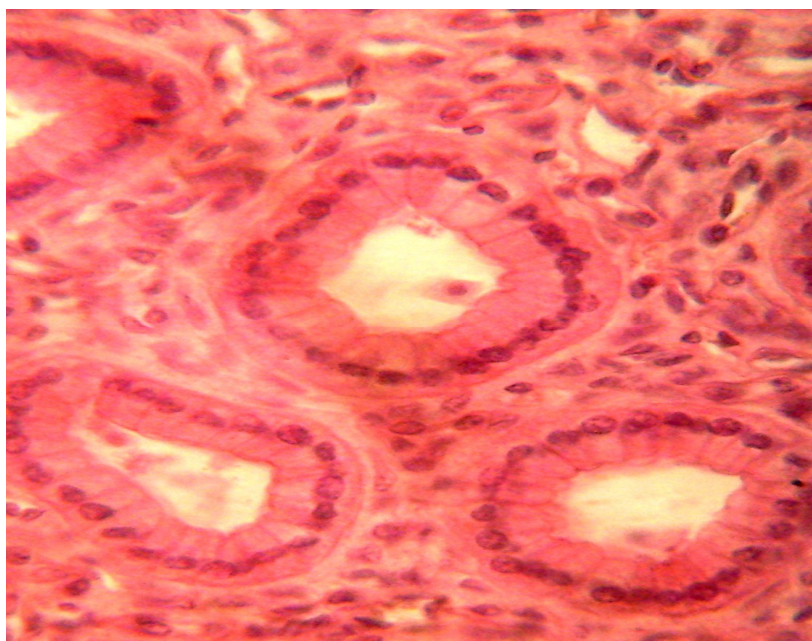


**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
УО “ВИТЕБСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ”
КАФЕДРА ГИСТОЛОГИИ, ЦИТОЛОГИИ И
ЭМБРИОЛОГИИ**

**МЯДЕЛЕЦ О.Д.
ГИСТОЛОГИЯ, ЦИТОЛОГИЯ И
ЭМБРИОЛОГИЯ ЧЕЛОВЕКА
Часть I. ЦИТОЛОГИЯ, ЭМБРИОЛОГИЯ И
ОБЩАЯ ГИСТОЛОГИЯ**



Утверждено министерством образования Республики Беларусь в качестве учебника для студентов учреждений высшего образования по специальности «Лечебное дело»

ВИТЕБСК - 2014

УДК 616-018-057.875:371.3

ББК 28.8я73

М99

Рецензенты:

заведующий кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии Гродненского государственного медицинского университета д.м.н. профессор С.М. Зиматкин;

профессор кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии Белорусского государственного медицинского университета д.м.н. профессор А.А. Артишевский

Мяделец, О.Д.

М 99 Гистология, цитология и эмбриология человека. Часть 1. Цитология, эмбриология и общая гистология: учебник / О.Д. Мяделец - Витебск: ВГМУ, 2014- 439 с.

ISBN 978-985-466-471-2

Учебник представляет собой изложение на современном уровне теоретических основ гистологии как науки. В нем освещены общие закономерности строения, функций, развития, регенераторных свойств клеток и тканей, а также эмбрионального развития человека. Учебник включает такие разделы гистологии, как гистологическая и микроскопическая техника, цитология, эмбриология человека, общая гистология, а также цветной атлас светомикроскопического строения клеток и тканей, эмбриогенеза человека. Большое внимание уделено истории развития гистологии как науки. Материалы этих разделов представлены в 11 главах и имеют выраженную медицинскую направленность. Пособие написано в соответствии с действующей программой по гистологии, цитологии и эмбриологии и предназначается для студентов 1-2 курсов лечебного и стоматологического факультетов высших медицинских учебных заведений, а также может быть полезно аспирантам и молодым преподавателям ВУЗов.

УДК 616-018-057.875:371.3

ББК 28.8я73

Утверждено и рекомендовано к изданию Центральным Учебно-методическим Советом ВГМУ (протокол № 1 от 26.01.2011 г.)

ISBN 978-985-466-471-2

© О.Д. Мяделец, 2013

© УО «Витебский государственный медицинский университет»,
2014

ПРЕДИСЛОВИЕ

Гистология с курсом эмбриологии и цитологии занимает важнейшее место в системе подготовки врачебных кадров. Являясь фундаментальной дисциплиной, она позволяет создать теоретическую базу знаний для изучения клинических дисциплин. Вместе с тем, гистология, цитология и эмбриология имеет и важное практическое значение. Многие гистологические, гистохимические и цитологические методы исследования широко используются во врачебной практике. На кафедре гистологии студенты впервые получают знания о функциональной морфологии крови, лейкоцитарной формуле, обучаются дифференциально-диагностическому описанию гистологических препаратов, что необходимо для будущих патогистологов и судебных гистологов. Многие специальные термины, широко используемые в повседневной практике врача, являются гистологическими. И, наконец, в том или ином объеме в своих лечебных мероприятиях врач любой специальности так или иначе апеллирует к клетке – одному из объектов исследования в гистологии. Таким образом, изучение гистологии, цитологии и эмбриологии имеет для будущих врачей как теоретическое, так и практическое значение.

Как предмет изучения гистология, цитология и эмбриология представляет собой достаточно трудную и объемную дисциплину. Для успешного ее освоения в настоящее время имеются прекрасные учебники и учебные пособия на бумажных и электронных носителях. Вместе с тем, по сравнению с другими дисциплинами, ассортимент учебной литературы по гистологии относительно невелик.

Предлагаемый учебник “Цитология, эмбриология и общая гистология человека” состоит из двух томов и предназначается для студентов высших медицинских учебных заведений. В первом томе учебника освещены общие закономерности строения, функций, развития, регенераторных свойств клеток и тканей, а также эмбрионального развития человека. Он включает такие разделы гистологии, как гистологическая и микроскопическая техника, цитология, эмбриология человека и общая гистология. Большое внимание уделено истории развития гистологии как науки. Раздел “Цитология” освещает строение, происхождение, функции, а также реактивные свойства клеток животного организма. Приведены новые сведения о митотическом и жизненном циклах клеток, их регуляции и регуляции численности клеточных популяций, молекулах клеточной адгезии. Детально освещается апоптоз как форма клеточной гибели, его значение в тканевом гомеостазе и механизмы регуляции этого процесса. Нашли отражение важные практиче-

ские вопросы о компенсаторно-приспособительных реакциях клеток при действии на них неблагоприятных факторов внешней среды, механизмах тканевого гомеостаза, радиочувствительности клеток. В разделе “Медицинская эмбриология” детально изложены кинетика ранних стадий и компоненты эмбрионального развития, регуляторные механизмы эмбриогенеза, взаимоотношения в функциональной системе «Мать-плод». Рассмотрены вопросы регуляции фертильности, иммунологических взаимоотношений организмов матери и плода, экстракорпорального оплодотворения, клонирования человека. Раздел «Общая гистология» включает современные данные о развитии, строении, функциях, адаптивных и регенераторных потенциях тканей. Впервые подробно рассмотрены вопросы радиорезистентности и радиочувствительности тканей, механизмы поддержания тканевого гомеостаза. Подробно освещены строение, гистогенез, функции, регенераторные потенции и возрастные изменения всех разновидностей тканей.

Второй том учебника посвящен частной гистологии. В нем детально описаны развитие, строение, функциональная морфология, реактивные и адаптивные свойства органов человеческого организма. Материалы всех указанных разделов учебника представлены в 24 главах и имеют выраженную медицинскую направленность.

Учебник достаточно полно иллюстрирован схемами, оригинальными цветными микрофотографиями и электронограммами.

Учебник написан в соответствии с действующей типовой программой по гистологии, цитологии и эмбриологии и Международной гистологической терминологией (*Terminologia Histologica*, 2008).

Автор с благодарностью примет все замечания, относящиеся к содержанию и оформлению учебника.

Заведующий кафедрой гистологией, цитологией и эмбриологией доктор медицинских наук профессор Мяделец О.Д.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АПК	-	антигенпредставляющие клетки
АТФ		аденозинтрифосфат
АВА	-	артериоло-веноулярные анастомозы
АПК	-	антигенпредставляющие клетки
АСБ	-	андроген-связывающий белок
		аденозинтрифосфат
АД	-	артериальное давление
АДГ	-	антидиуретический гормон
АКТГ	-	адренокортикотропный гормон
АПУД	-	одиночные гормонпродуцирующие клетки
цАМФ	-	циклический аденозинмонофосфат
БАЛТ	-	бронхаассоциированная лимфоидная ткань
БОЕ-Э	-	бурст-образующая единица эритроцитов
CD	-	cluster of differentiation - кластеры дифференцировки
ТДФ (TDF)	-	тестикулярный дифференцирующий фактор
ЦАМФ		циклический аденозинмонофосфат
ЭПС	-	эндоплазматическая сеть
ЯЦО		ядерно-цитоплазматическое отношение
ГАМК	-	гамма-аминомасляная кислота
ГОБ	-	гемато-офтальмический барьер
ГПБ	-	гемато-паренхиматозный барьер
ГТБ	-	гемато-тимический, гемато-тесткулярный барьеры
ВИП (VIP)	-	вазоинтестинальный полипептид
ВНС	-	вегетативная нервная система
ДОКСА	-	дезоксикортикостерона ацетат
ДОФА	-	дезоксифинил аланин
ДНК	-	дезоксирибонуклеиновая кислота
ДЭС	-	диффузная эндокринная система
ЖИП	-	желудочный ингибирующий пептид
ЖКТ	-	желудочно-кишечный тракт
ИДК	-	интердигитирующая клетка
ИЛ	-	интерлейкин
КАЛТ	-	кожноассоциированная лимфоидная ткань
КГ		Комплекс Гольджи
КиАЛТ	-	кишечноассоциированная лимфоидная ткань
КОЕ	-	колониеобразующая единица
КОЕ-Б	-	колониеобразующая единица базофилов
КОЕ-ГЭММ	-	колониеобразующая единица гранулоцитов, эритроцитов, моноцитов, мегакариоцитов
КОЕ-ГМ	-	колониеобразующая единица гранулоцитов и моноцитов
КОЕ-Гэо	-	колониеобразующая единица эозинофилов
КОЕ-Л	-	колониеобразующая единица лимфоцитов
КОЕ-М	-	колониеобразующая единица моноцитов
КОЕ-МГЦ	-	колониеобразующая единица мегакариоцитов

КОЕ-Э	-	колониеобразующая единица эритроцитов
ЛГ	-	лютеинизирующий гормон
ЛТГ	-	лактотропный гормон
МИФ	-	мюллеров ингибирующий фактор
МИФ-клетки	-	малые интенсивно флуоресцирующие клетки
МКА		молекулы клеточной адгезии
МКМ	-	микрометр
МНС	-	Major Histocompatibility Complex - главный комплекс гистосовместимости
МСГ	-	меланоцитостимулирующий гормон
МХ		митохондрии
МЦР	-	микроциркулярное русло
НК (НК)	-	натуральные киллеры
НМ	-	нанометр
НУФ	-	натрийуретический фактор
ПАЛМ	-	периартериальные лимфоидные муфты
ПВНСТ	-	плотная волокнистая неоформленная соединительная ткань
ПНС	-	периферическая нервная система
ПОМК	-	проопиомеланокортин
ПП (РР)	-	панкреатический полипептид
ПСК	-	полустволовая кроветворная клетка
РБТЛ	-	реакция бласттрансформации лимфоцитов
РВНСТ	-	рыхлая волокнистая неоформленная соединительная ткань
РНК		рибонуклеиновая кислота
РТПХ	-	реакция “трансплантат против хозяина”
СКК	-	стволовая кроветворная клетка
СПИД	-	синдром приобретенного иммунодефицита
СД	-	cluster of differentiation - кластеры дифференцировки
ТДФ (ТДФ)	-	тестикулярный дифференцирующий фактор
ТТГ	-	тиротропный гормон
ТКР	-	Т-клеточный рецептор
ФДК	-	фолликулярная дендритная клетка
ФСГ	-	фолликулостимулирующий гормон
ЦАМФ		циклический аденозинмонофосфат
ЦНС	-	центральная нервная система
ЭПЕ	-	эпидермальная пролиферативная единица
ЭПС	-	эндоплазматическая сеть
ЭТАФ	-	эпидермальный тимоциты активирующий фактор
ЮГА	-	юктагломерулярный аппарат
ЮГК	-	юктагломерулярные клетки
ЯЦО		ядро-цитоплазматическое отношение

ГЛАВА 1

ОПРЕДЕЛЕНИЕ, ПРЕДМЕТ И ЗАДАЧИ ГИСТОЛОГИИ КАК НАУКИ. КРАТКАЯ ИСТОРИЯ РАЗВИТИЯ ГИСТОЛОГИИ, ЦИТОЛОГИИ И ЭМБРИОЛОГИИ. РАЗВИТИЕ ГИСТОЛОГИИ В БЕЛАРУСИ

ГИСТОЛОГИЯ (от греч. *histos* – ткань + *logos* - учение, наука) - наука о развитии, строении, функциях и реактивных свойствах клеток, тканей и органов животного организма. В первоначальном значении гистология являлась наукой о строении и функциях тканей. В современном понимании гистология как наука и учебная дисциплина соответствует данному выше определению и состоит из нескольких разделов.

1. В разделе «**Гистологическая и микроскопическая техника**» изучаются способы приготовления гистологических препаратов и методы их микроскопирования.

2. **Цитология** изучает развитие, строение, функции и реактивные свойства различных клеток организма.

3. **Эмбриология** представляет собой науку, изучающую закономерности эмбрионального развития животного организма.

4. **Общая гистология.** Предметом ее изучения являются источники развития, строение, функции и реактивные изменения тканей организма.

5. **Частная гистология, или микроскопическая анатомия** изучает источники и ход эмбрионального развития, строение и функции органов организма животных.

Гистология, цитология и эмбриология относятся к *морфологическим наукам*. Эти науки изучают прежде всего закономерности строения (морфологии) организма в отличие от наук физиологического профиля, которые изучают функции органов, клеток и тканей. Однако такое разделение условно, и это особенно очевидно в последнее время, когда гистология превратилась в синтетическую науку, широко использующую современные морфофункциональные методы исследования, которые позволяют составлять представление не только и не столько о строении, сколько о структурном обеспечении функций клеток, тканей и органов. Между морфологической и физиологической составляющими гистологии как науки существует тесное взаимодействие, в связи с чем в последнее время стал популярным термин “Функциональная морфология”, очень часто используемый вместо термина “Гистология”. Гистология тесно связана и с другими фундаментальными науками медико-биологического профиля: биологией, нормальной и топографической анатомией. Гистологическая техника твердо базируется на знаниях химических дисциплин, а микроскопическая техника - на знаниях таких разделов физики, как оптика (световая микроскопия) и физика элемен-

тарных частиц (электронная микроскопия). Вместе все эти науки составляют теоретическую базу медицины.

Гистология, цитология и эмбриология относятся к **фундаментальным биологическим дисциплинам**, т.е. являются основой для изучения других медико-биологических и медицинских дисциплин. В этом заключается их **теоретическое значение**. Однако существует и другой аспект значения этих дисциплин - **прикладной**. В настоящее время без гистологических исследований трудно обойтись врачу любой специальности. Кроме того, для таких врачебных специальностей, как **патологическая анатомия с патогистологией** и **судебная гистология**, гистологические знания и методы исследования являются основными. Таким образом, гистология формирует научно-практическую базу для указанных врачебных дисциплин.

ОСНОВНЫЕ ЗАДАЧИ ГИСТОЛОГИИ:

1. Разработка общей теории предмета.
2. Дальнейшее изучение микроскопического и ультрамикроскопического строения клеток, тканей и органов целостного организма, механизмов гистогенеза, органогенеза и системогенеза.
3. Выяснение механизмов тканевого гомеостаза и его регуляции (нервной, эндокринной, иммунной).
4. Изучение закономерностей реакций клеток, тканей, органов и организма в целом на изменения факторов внешней среды.
5. Дальнейшая разработка проблем физиологической и репаративной регенерации тканей, ткане- и органотипической регенерации органов.
6. Изучение механизмов клеточной детерминации и дифференцировки, гистогенетических аспектов опухолевой трансформации клеток и тканей, клеточных механизмов ряда общепатологических реакций.
7. Исследование возрастных изменений клеток, тканей и органов.
8. Исследование особенностей эмбриогенеза человека.

УРОВНИ МИКРОСКОПИЧЕСКОГО ИЗУЧЕНИЯ ОРГАНИЗМА

В соответствии с основными разделами гистологии как науки существует несколько уровней микроскопического изучения организма.

1. Субклеточный уровень - изучение ультрамикроскопического строения клеток и их органелл при помощи электронного микроскопа и ряда других методов исследования.

2. Клеточный уровень - изучение строения клеток и их реакций на различные воздействия при помощи различных методов световой микроскопии.

Два первых уровня составляют предмет цитологии.

3. Тканевый уровень - изучение строения, функций, реактивных свойств и развития тканевых систем организма. Он является предметом изучения для общей гистологии.

4. Органный уровень составляет предмет частной гистологии, или микроскопической анатомии, которая изучает микроскопическое строение различных органов организма.

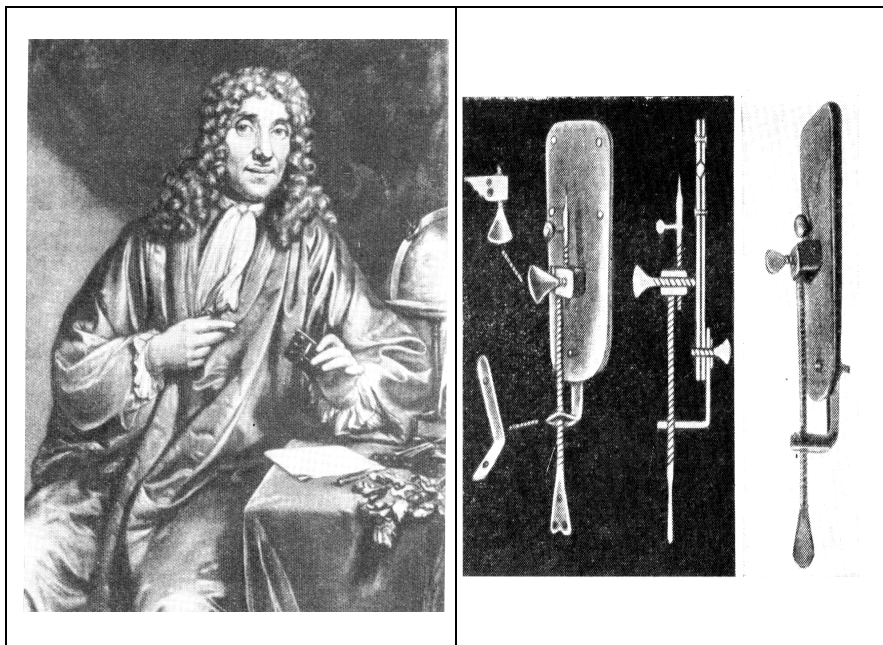
ИСТОРИЯ РАЗВИТИЯ ГИСТОЛОГИИ, ЦИТОЛОГИИ И ЭМБРИОЛОГИИ. РАЗВИТИЕ ГИСТОЛОГИИ В БЕЛАРУСИ

Гистология как наука прошла длительный многовековой путь становления, насыщенный научными открытиями. В развитии гистологии, цитологии и эмбриологии можно условно выделить три периода: *домикроскопический, микроскопический* и *современный (электронномикроскопический, или синтетический), периоды*.

Домикроскопический период занимает временной интервал с IV века до н.э. по XVII век. Он характеризуется лишь общими, весьма приблизительными и во многом ошибочными представлениями о тканях организма. Эти представления основывались только на внешних чертах тканей, их сходстве и различиях. Поэтому данный период мало внес в изучение строения тканей и органов организма, тем более что представления о клетке как о важном уровне организации живого вообще не могли возникнуть.

Поэтому свое подлинное развитие гистология как наука получила только после создания светового микроскопа (*светомикроскопический период*, включающий временной интервал с XVII по середину XX века). Начало этого периода стало возможно только с момента изобретения оптических линз, а это, в свою очередь, стало возможным благодаря развитию такого раздела физики, как геометрическая оптика. Первые оптические линзы были изготовлены в Италии (в центрах стекольной промышленности - Венеции, Падуе) в XIII веке и использовались в качестве очков. Первую попытку сконструировать микроскоп предпринял в 1608-1610 г.г. Галилео Галилей. Вначале он в 1608 г. сконструировал подзорную трубу (телескоп), а затем в 1609-1610 г.г. на ее основе – прибор, который усовершенствовал в 1624 г. В 1625 г. И. Фарбер (Германия) предложил назвать его микроскопом. Таким образом, первые микроскопы представляли собой видоизменение подзорной трубы. Одним из первых создателей микроскопа считается также английский физик и астролог Корнелий Дреббель (1619 г.), который сконструировал микроскоп по типу кеплеровской подзорной трубы. Такой микроскоп имел выпуклые линзы как в объективе, так и в окуляре. Факт изобретения микроскопа братьями Гансом и Захарием Янсенами в 1590 г. в настоящее время оспаривается. Р. Гук (1665 г.) усовершенствовал микроскоп Г. Галилея, добавив третью (собирательную) линзу и впервые начал изучать с его помощью строение пробки, стеблей растений, тканей животных. Им был впервые введен широко используемый термин «клетка». В 1677 г. А. Левенгук создал микроскоп, дающий увеличение примерно в 300 раз. Это позво-

лило ему изучать клетки крови и их движение, сперматозоиды и ряд других биологических объектов.



Антоний ван Левенгук (1632-1723) и изобретенный им микроскоп

В XVIII веке в Голландии и России были изобретены первые ахроматические микроскопы, дающие четкое изображение. Это способствовало дальнейшему развитию микроскопической техники и формированию описательной гистологии. Толчок к ее бурному развитию дал французский анатом К. Биша, который в 1801 г. на основании макроскопических (анатомических) исследований представил развернутую классификацию тканей. В 1819 г. его ученик К. Майер ввел термин “гистология”. В 20-30-е годы XIX века Я. Пуркине, П. Горянинов, Т. Шванн и М. Шлейден получили большой материал о строении и развитии клеток и тканей. В 1825-1827 г. Я. Пуркине описал ядро растительной клетки, а в 1836-1837 г.г. Г. Валентин - ядро и ядрышко животных клеток.



Ксавье Биша (1771-1802)

В 1839 г. немецкий ученый Т. Шванн обобщил накопленные научные данные и сформулировал основные положения клеточной теории. Эта теория постулировала общность строения животных и растительных организмов и имела большое значение для дальнейшего развития естествознания, в том числе и гистологии. Основные положения клеточной теории Т. Шванн

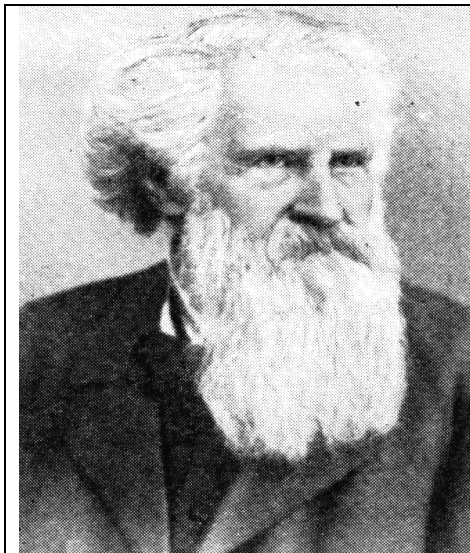
изложил в монографии **“Микроскопическое исследование о соответствии в структуре и росте животных и растений”**. Исследования Т. Шванна во многом базировались на теории клеткообразования (цитогенеза) М. Шлейдена (1838), в которой впервые возникновение растительных клеток было связано с их ядром. Именно клеточное ядро, сформировавшееся, по представлениям М. Шлейдена из зернышек, организующе действует на остальную часть клетки, цитобластему (по современной терминологии, цитоплазму). Теория цитогенеза (цитобластемы), впоследствии признанная ошибочной, вместе с тем сыграла важную роль для дальнейшего развития биологической науки, и, в частности, для формулировки клеточной теории.

Вскоре после опубликования работы Т. Шванна австрийский ученый А. Келикер распространил клеточную теорию на ранние стадии эмбрионального развития организма. В 1841-1844 г.г. он показал, что сперматозоиды и яйцеклетки являются клетками. Из клеток состоит и организм, возникающий в ходе дробления оплодотворенной женской половой клетки.



Теодор Шванн (1810-1882)

Во второй половине XIX века стало общепризнанным, что клетки в составе многоклеточных животных существуют не самостоятельно, а как части тканей. В это время делаются попытки создать окончательную классификацию тканей. Ф. Лейдиг (1853) и А. Келикер (1855) систематизировали накопленный материал и объединили все известные к тому времени ткани (21 вид) в 4 типа тканей. Однако для понимания закономерностей тканевой организации животных необходимо было накопление фактического материала. Это стало возможно с созданием во второй половине XIX века новых конструкций микроскопов. Одновременно развивалась гистологическая техника. Большая заслуга в этом принадлежит знаменитому чешскому физиологу, гистологу и микроскописту Я. Э. Пуркине и созданной им школе. Именно Я. Пуркине ввел ряд настолько существенных усовершенствований в гистологическую технику, что она сохранила свои основные принципы до настоящего времени. Новаторская деятельность Я.Э. Пуркине во многом способствовала тому, что в XIX веке были получены новые данные о строении клеток, тканей и органов.



Франц фон Лейдиг (1821-1908) Матиас Шлейден (1804 – 1881)

Так, в 1852 г. Р. Ремак описал амитоз. В 1859 г. Р. Вихров дополнил клеточную теорию положением о происхождении клеток («каждая клетка – из клетки») и создал элементы клеточной патологии. В 1861 г. М. Шульце дал первое определение клетки. В 1871-1879 гг. описан митоз растительной (И.Д. Чистяков) и животной (П.И. Перемежко, В. Флеминг) клеток, изучена его последовательность. В 1884 г. О. Гертвиг и Э. Страсбургер высказали гипотезу о том, что хроматин является материальным носителем наследственности. В 1875-1876 гг. О. Гертвиг и Е. ван Бенеден обнаружили клеточный центр, в 1898 г. немецкий ученый Р. Альтман открыл митохондрии, а К.Гольджи в 1899 г. описал внутриклеточный сетчатый аппарат.



Рудольф Вирхов (1821-1902)

К концу XIX века в основном было закончено описание микроскопического строения органов и тканей и создана микроскопическая анатомия. Благодаря разработке методики импрегнации нервных элементов раствором серебра была исследована наиболее трудная для микроскопического изучения область - нервная система. В ее изучении большая роль принадлежит С. Рамон-и-Кахалю, К. Гольджи, а затем А.С. Догелю и Б.И. Лаврентьеву. Благодаря усилиям этих и ряда других ученых была сформулирована и получила свое подтверждение **нейронная теория**.

тами. Наибольшая заслуга в развитии эволюционной гистологии принадлежит А.А. Заварзину (1886-1945), который первым сформулировал одну из наиболее интересных теорий эволюции тканей. Обнаружив у членистоногих и позвоночных сходство в строении многих тканей, А.А. Заварзин сделал вывод о том, что наличие у всех животных четырех систем тканей обусловлено единым принципом их взаимодействия с внешней средой. При этом тканевые системы выполняют четыре наиболее общие функции: 1) защитную, или внешнего обмена; 2) внутреннего обмена, или поддержания постоянства внутренней среды; 3) движения; 4) реактивности. Теория эволюции тканей А.А.Заварзина была названа **теорией параллельного развития тканей**. Согласно этой теории, животные различных типов имеют общий принцип тканевой организации и состоят из четырех тканевых систем.

Теоретическая разработка проблем эволюции тканей продолжена в трудах Н.Г. Хлопина (1897-1961). Он обосновал **теорию дивергентной эволюции тканей**. Согласно этой теории, при эволюционном развитии тканей их эволюция идет с расхождением признаков, т.е. дивергентно. Это ведет к появлению многообразия видов тканей.

Большой вклад в развитие гистологии в начале XX века внес А.А. Максимов. Его труды по гистогенезу кроветворных и соединительных тканей актуальны и в настоящее время. А.А.Максимов обосновал **унитарную теорию кроветворения**, описал **реакцию бласттрансформации лимфоцитов**, дал первое гипотетическое описание морфологии стволовой кроветворной клетки. Он создал прекрасные руководства по гистологии, не утратившие своей актуальности и в настоящее время.

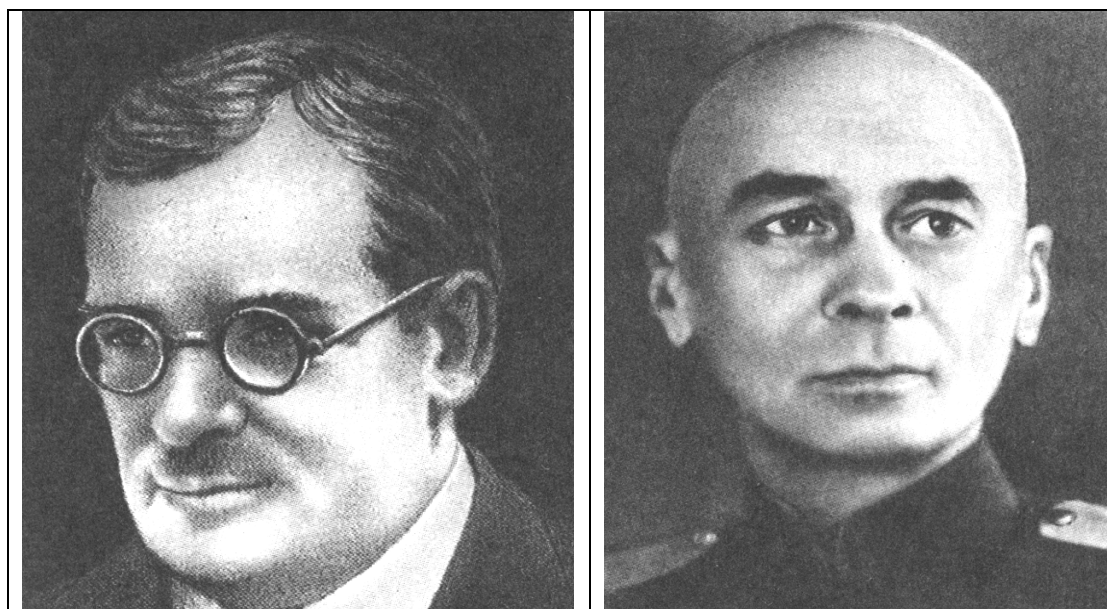
До 50-х годов XX века в гистологии продолжалась разработка описательного, эволюционного и экспериментального подходов.



А. А. Максимов (1874 -1928)

Новый толчок к дальнейшему развитию гистологии дало изобретение немецкими учеными (Руска Е., Кнолль М., Боррие Б.) электронного микроскопа (1928-1931 г.) и применение его в гистологических исследованиях (конец 40-х - начало 50-х годов). С этого момента начинается новый этап в развитии гистологии - **электронномикроскопический**. В течение короткого времени было изучено строение клетки на ультраструктурном уровне. В 1954 г. А. Родин открыл пероксисомы. 1955 г. характеризуется двумя крупными открытиями: Г.Паладе описал рибосомы и эндоплазматическую сеть, а К.Де Дюв обнаружил лизосомы. К началу 60-х годов были открыты все неизвестные до этого времени органеллы, а также установлено тонкое строение ранее из-

вестных, описанных на светомикроскопическом уровне, органелл. Детальному исследованию подверглись также неклеточные структуры. В 60-80-е годы развиваются методы электронной гистохимии и электронной ауторадиографии. К этому времени практически завершается описание электронномикроскопического строения всех клеток, тканей и органов. В гистологические исследования внедряется сканирующая электронная микроскопия, с помощью которой можно видеть ультраструктуры в объемном изображении.



**Алексей Алексеевич Заварзин
(1886-1945)**

**Николай Григорьевич Хлопин
(1897-1961)**

Наряду с внедрением в гистологические исследования электронного микроскопа продолжают совершенствоваться методы световой микроскопии. Разрабатываются методы иммуноцитохимии и иммуногистохимии, основанные на применении меченных флуоресцентными красителями или ферментами моноклональных антител к выявляемому в клетках и тканях веществу. С помощью этих методов можно с высокой степенью достоверности идентифицировать клетки различных типов, а также клетки-продуценты гормонов и различных биологически активных веществ; выявлять клеточные рецепторы, например, к гормонам; устанавливать специфику секреторных и биосинтетических процессов. В дальнейшем принципы иммуноцито- и гистохимии распространены на электронную микроскопию. При этом в качестве метящих антитела веществ стали использовать коллоидное золото и ферритин. Широко стали применяться методы световой и электронной ауторадиографии, позволяющие получить важные данные о синтезе и секреции различных макромолекул в клетке, закономерностях клеточного деления, локализации рецепторов и т.д. Все эти методы исследования по сути своей являются морфофункциональными, синтетическими, поэтому третий период развития гистологии можно определить как *синтетический период*.

Таким образом, в настоящее время гистология проникла в самые глубинные тайны строения живых организмов. В ближайшее время ее задачи связаны не только с теоретическими исследованиями, но и с оказанием большой помощи практическому здравоохранению.

КРАТКАЯ ИСТОРИЯ РАЗВИТИЯ ЭМБРИОЛОГИИ

Развитие и рождение организмов вызывало интерес у человека во все времена. Но только в древней Греции впервые в VI веке до нашей эры были высказаны конкретные мысли о развитии зародышей.

Вся история эмбриологии связана с борьбой двух основных научных направлений - *преформизма* и *эпигенеза*. Согласно теории преформизма каждый зародыш с самого начала развития является уже сформировавшимся организмом. В нем есть все необходимые органы, и его дальнейшее развитие заключается лишь в росте этих органов и всего организма. Противоположной точки зрения придерживались сторонники теории эпигенеза. Они считали, что развитие организма заключается в последовательном новообразовании органов из неорганизованного зародышевого материала. И те, и другие идеи были впервые, правда, в примитивном виде, выдвинуты в древней Греции. Знаменитый врач древности Гиппократ (IV век до н. э.) сформулировал *двусеменную теорию*, согласно которой плод образуется в результате “смешивания мужского и женского семени”. При этом, по мнению Гиппократа, все органы зародыша образуются в одно и то же время. Таким образом, Гиппократ в известном смысле предвосхитил идеи преформизма.

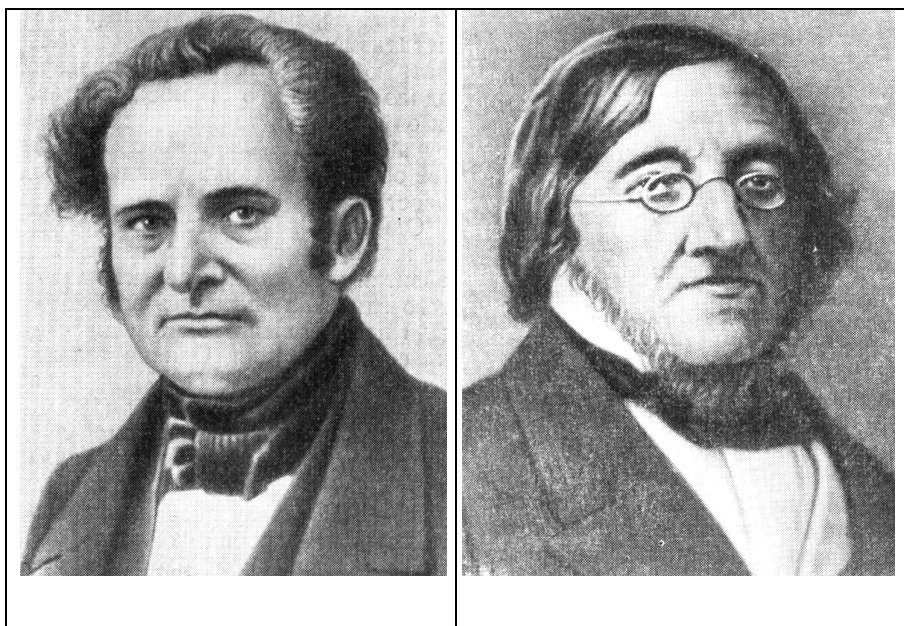
Второй древнегреческий ученый, Аристотель (384-322 годы до н. э.), впервые сформулировал теорию *эпигенеза*, более соответствующую современной эмбриологии. Он изучал зародышей многих животных, производил вскрытие куриных яиц на разных стадиях развития, т.е. получал достаточно богатый фактический эмбриологический материал. Аристотель считал, что зародыш человека развивается из менструальной крови. Она, по его мнению, является только пассивным материалом для развития. Форму же зародышу придает семенная жидкость. Эта теория по своей сути является *идеалистическим эпигенезом*, но идеи Аристотеля сыграли важную роль в развитии эмбриологии как науки.

В средние века развитие эмбриологии шло очень медленно. Лишь в 1660 году появились описания и рисунки развития куриного и человеческого зародыша (Д. Фабриций). В 1652 году В. Гарвей выдвинул тезис: “Все живое из яйца”. В это же время Р. Грааф описал в яичнике «яйцевые мешочки» которые считал яйцами. На самом же деле эти образования, *фолликулы* (названные впоследствии *граафовыми пузырьками*), содержат внутри лишь одну яйцеклетку. В середине XVII века Я. Сваммердам описал развитие яйцеклетки лягушки. А. Левенгук (1690) описал в семенной жидкости живот-

ных множество маленьких подвижных телец, которые он назвал семенными животными, или сперматозоидами.

Важной датой в развитии эмбриологии считается 1759 год. В это время была опубликована диссертация К. Вольфа “Теория развития”. В дальнейшем он, став академиком Петербургской академии наук, научно обосновал эпигенез и опроверг преформизм как ошибочное учение.

Основателем современной эмбриологии является петербургский академик К. Бэр (1792-1876). Он - автор фундаментального научного труда по индивидуальному развитию животных “История развития животных” (1828). К. Бэр является одним из создателей теории зародышевых листков. Им развиты представления Х. Пандера, который впервые описал три зародышевых листка в зародыше курицы. К. Бэр установил, что такие же зародышевые листки имеются и у зародышей других животных. Это дало ему возможность утверждать, что зародыши различных классов позвоночных имеют единый план строения (*закон зародышевого сходства*). К. Бэр исследовал развитие всех основных органов позвоночных животных и своими трудами доказал ошибочность преформистских взглядов.



Х. И. Пандер (1792-1865)

К. М. Бэр (1792-1896)

Важную роль для дальнейшего развития эмбриологии имели труды Ч. Дарвина. Стало интенсивно развиваться такое направление в эмбриологии, как *эволюционная эмбриология*. Для ее развития большое значение имел *биогенетический закон*, сформулированный Э. Геккелем (1834-1919): *“Онтогенез есть краткое повторение филогенеза”*. Э. Геккель впервые предложил термин “эктодерма”, применив его к наружному зародышевому листку.



Э. Геккель (1834-1919)

Для подтверждения эмбриологическими данными теории эволюции ученые многих стран за небольшой промежуток времени исследовали эмбриогенез очень многих животных и получили богатый фактический материал. Одним из наиболее выдающихся эмбриологов считается русский ученый А.О. Ковалевский. Он первый описал зародышевые листки у беспозвоночных животных и установил их наличие у всех типов позвоночных.

Проблемы эволюционной эмбриологии разрабатывали также русские и советские ученые А.Н. Северцов, И.И. Шмальгаузен, П.П. Иванов, П.Г. Светлов, А.Г. Кнорре и другие.

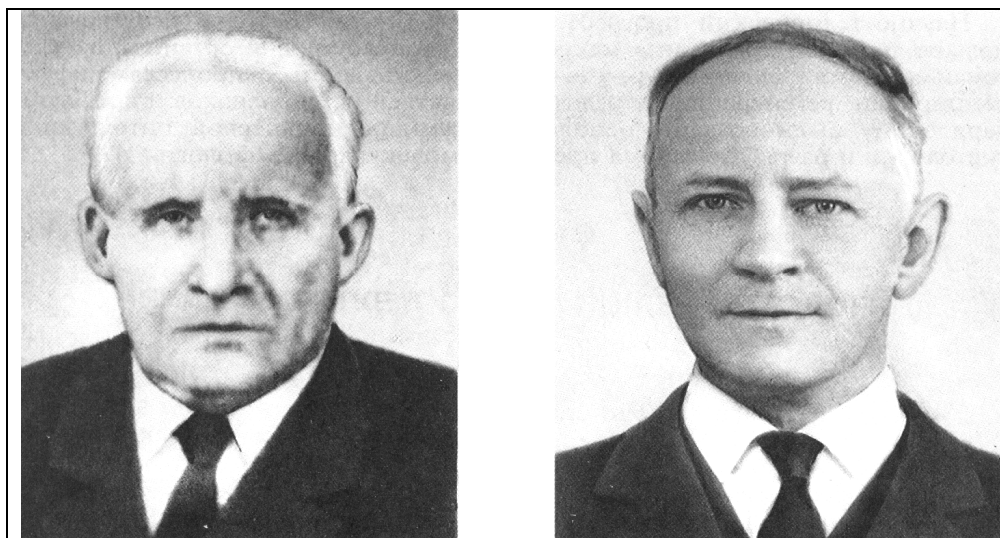


П.П. Иванов (1878-1942)

С середины XVIII века в эмбриологии стали использоваться экспериментальные методы исследования. Однако наиболее широко они стали применяться в XIX веке и позволили получить много интересных данных. В 1883 году В. Ру установил, что если вызвать гибель одного из двух blastomerov зародыша лягушки, то из второго образуется нормальный зародыш лягушки. Эти опыты послужили основой для экспериментов Г.

Дриша. Он в 1892 году разделил два первых blastomera морского ежа и получил из каждого blastomera полноценные организмы. Этот феномен развития целого из части был назван Г. Дришем *эмбриональной регуляцией*. Он послужил основой для дальнейших исследований и привел к открытию индукционных связей между различными частями зародыша. Важное место в этих исследованиях принадлежит эмбриологической школе Г. Шпемана. Г. Шпеман развил представления об *организационных центрах*. По его мнению, в зародыше есть зоны (организационные центры), которые заставляют клетки других зон развиваться в определенном направлении. Используя экспериментальные подходы (пересадка частей зародыша и другие), Г. Шпеман

и представители его школы ввели понятия “*лабильная и стабильная детерминация клеток зародыша*”.



П. Г. Светлов (1872-1974)

А. Г. Кнорре (1914-1981)

В 1925 году В. Фогт предложил методику маркировки частей зародыша. Это позволило эмбриологам проследить судьбу различных частей бластулы в ходе гастрюляции, точно указать участки, из которых формируются те или иные органы. В результате были созданы карты *презумптивных (предполагаемых) зачатков*, или областей.

Современная эмбриология использует как описательные, так и экспериментальные подходы. Она широко использует различные морфологические, функциональные, биохимические и другие методы исследования, основанные на достижениях физики, химии, математики и других точных наук, и превратилась из чисто морфологической науки в науку морфофизиологическую. Первоочередной задачей современной эмбриологии является управление развитием организмов. Важными достижениями современной эмбриологии являются *искусственная инсеминация, экстракорпоральное оплодотворение, клонирование животных*. Дальнейшее решение задачи управления эмбриогенезом возможно лишь при условии тесной связи эмбриологии с гистологией, цитологией, биохимией, генетикой, экологией и другими науками.

РАЗВИТИЕ ГИСТОЛОГИИ, ЦИТОЛОГИИ И ЭМБРИОЛОГИИ В БЕЛАРУСИ

Успешное развитие в Беларуси гистология с цитологией и эмбриологией получила с момента образования в республике медицинских институтов и кафедр гистологии. Первым созданным в Беларуси медицинским ВУЗом яв-

ляется Минский медицинский институт. Кафедра гистологии в нем была открыта в 1921 году. Первым руководителем (точнее, заведующим двух кафедр - патологической анатомии и гистологии) был А.Н. Лунц, до этого заведующий гистолого-бактериологическим отделением Московской лаборатории, а затем короткое время - врач С.Л. Эйнгорн. В 1924 году на должность заведующего кафедрой гистологии избирается профессор П.А. Мавродиади, до этого работавший профессором кафедры зоологии Донского университета. С приходом его на кафедру были преодолены материальные трудности, существовавшие до этого, и коллектив кафедры, включавший помимо профессора П.А. Мавродиади двух ассистентов, смог организовать полноценное преподавание предмета студентам. Одновременно кафедра стала проводить научные исследования. П.А. Мавродиади, имея широкое биологическое образование и прекрасно владевший цитологическими и гистологическими методами исследования, стал инициатором научных исследований по цитофизиологии. Им и его сотрудниками П.Я. Герке и Е.Г. Станкевич исследовались ритмические явления в строении клеток, их ядрышек и хромосом. П.А. Мавродиади выдвинул ряд оригинальных представлений о возникновении, структуре и функциях клетки.

В 1932-1934 гг. кафедру возглавлял профессор С.И. Лебедин. Под его руководством выполнялись в основном эмбриологические исследования (П.Я. Герке, Е.М. Зубкович, Е.Г. Станкевич).

После переезда профессора Г.Ф. Соболева в 1935 году в Москву кафедрой руководит ученик П.А. Мавродиади и С.И. Лебедин П.Я. Герке (1904-1985). С его приходом начинается новый этап научных исследований, посвященных эмбриогенезу человека и животных. Одновременно развиваются и некоторые другие научные направления: строение так называемой *лимфо-эпителиальной системы* человека и животных, строение кожи в норме и при патологии и др. Сотрудники кафедры взаимодействовали с такими известными гистологами, как А.А. Заварзин и Б.И. Лаврентьев, которые не только консультировали при освоении гистологических методик, но и давали отзывы на научную продукцию научных работников кафедры. П.Я. Герке является автором оригинального учебника по эмбриологии.

В 1951 году П.Я. Герке избирается академиком Академии наук Латвийской ССР и переезжает в г. Ригу. Кафедрой начинает заведовать профессор С.М. Миленков, до этого руководивший кафедрой гистологии Ташкентского медицинского института. Меняется тематика научных исследований, которая посвящена изменениям нервного аппарата ряда органов при различных экспериментальных и патологических условиях, а позднее - проблеме взаимоотношений гипоталамуса и желез внутренней секреции. Выполнены фундаментальные исследования по цитофизиологии и развитию надпочечника (А.А. Артишевский), вилочковой железы (А.И. Сыкало), вегетативных ганглиев (Е.И. Большова), поджелудочной железы (А.В. Пищинский).

С 1971 по 1997 год кафедрой заведует ученик видного белорусского морфолога академика Д.М. Голуба профессор А.С. Леонтюк (1932-2010). Под его руководством на кафедре на основе системного подхода изучаются этапы морфогенеза и становления гистофизиологии органов различных систем организма. В научные исследования широко внедряются математические методы. С 1997 года кафедрой руководит ученик академика Д.М. Голуба и профессора А.С. Леонтюка профессор Б.А. Слука. Итогом многолетней работы коллектива кафедры является издание целого ряда получивших признание монографий и учебных пособий монографического характера, среди которых следует отметить такие, как «Надпочечные железы» (1977, проф. А.А. Артишевский); «Периферические органы системы иммунитета» (1979, асс. Н.А. Жарикова); «Информационный анализ в морфологических исследованиях» (1981, проф. А.С. Леонтюк и соавторы); «Морфология легких при химической десимпатизации» (2000, проф. Б.А. Слука); «Возрастная гистология» (1996, в 5 томах, коллектив авторов); «Основы возрастной гистологии» (А.С. Леонтюк, Б.А. Слука); «Гистология в вопросах и ответах» (1997, коллектив авторов), учебник по гистологии для медицинских училищ «Гистология с техникой гистологических исследований» (1999, А.А. Артишевский, А.С. Леонтюк, Б.А. Слука), «Эмбриология» (Т.М. Студеникина, Б.А. Слука, 2009) и др. Профессором кафедры А.А. Артишевским издан первый в Беларуси учебник по предмету на белорусском языке.

С 2010 года кафедрой заведует кандидат медицинских наук доцент Т.М. Студеникина, известная своими трудами по эмбриологии.

В 1999 г. в Белорусском государственном медицинском университете была создана кафедра морфологии, комплексно преподающая студентам стоматологического факультета анатомию человека, гистологию, цитологию и эмбриологию, топографическую анатомию. Эта кафедра отпочковалась от кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии. Коллектив кафедры под руководством профессора С.Л. Кабака создал целый ряд интересных по форме и содержанию учебных пособий, таких как «Общая гистология, анатомия опорно-двигательного аппарата (профессора С.Л. Кабак, А.А. Артишевский), «Частная морфология человека» (профессора С.Л. Кабак, А.А. Артишевский), учебник «Морфология человека» (профессора С.Л. Кабак, А.А. Артишевский) и др.

В 1934 году открывается второй медицинский институт Беларуси - Витебский (с 1997 года – университет). Кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии была создана в этом же году. Организатором и первым ее руководителем был доцент В.С. Клиницкий, одновременно заведовавший кафедрой гистологии ветеринарного института. В дальнейшем кафедрой непродолжительное время руководил доцент Л.И. Фалин, в последующем известный гистолог и эмбриолог, автор атласов по гистологии и эмбриологии, а также ряда других учебных пособий и монографий. Л.И. Фалин одновременно заведовал кафедрой гистологии Смоленского медицинского института. В

это время кафедра располагала минимальными средствами для выполнения педагогической работы, которая была прервана начавшейся Великой отечественной войной. Работа кафедры была возобновлена в 1946 году. С 1946 по 1948 г. кафедрой по совместительству заведовала доцент Б.М. Кичина, параллельно работавшая в педагогическом институте.

В 1948 году для заведования кафедрой из Москвы приезжает доцент В.Н. Блюмкин. Он направил свои усилия на совершенствование материально-технической базы кафедры, организовал проведение научных исследований по отдельной тематике, которая была посвящена функциональной гистологии и гистохимии провизорных органов и серозных оболочек.

С 1962 по 1975 год кафедрой заведовал доцент Е.Я. Корытный. Научная тематика кафедры была посвящена реактивным свойствам соединительной, мышечной и нервной тканей и легла в основу четырех успешно защищенных кандидатских диссертаций. На этот период приходится издание доцентом М.П. Медведевой «Альбома учебных заданий по гистологии» в двух томах. Настоящее учебное пособие было высоко оценено как студентами, так и многими кафедрами гистологии медВУЗов СССР. С 1975 по 1978 год в связи с болезнью доцента Е.Я. Корытного обязанности заведующего кафедрой выполняла доцент М.П. Медведева.

С 1978 по 1996 год кафедрой руководил ученик профессора В.Г. Елисеева профессор А.Ф. Суханов, до этого заведовавший кафедрой гистологии Кемеровского медицинского института. В этот период происходило дальнейшее совершенствование материально-технической базы кафедры, в особенности ее учебно-методической работы. Были изданы отдельными книгами 3 учебных пособия («Методические рекомендации и учебные задания по программированному контролю исходных знаний по гистологии» (1980 г.) и «Методические разработки по гистологии для студентов 1 и 2 курсов (1982, 1984 г.). Научная тематика кафедры проводилась по двум направлениям: «Морфогенез клеток и тканей в экстремальных условиях» и «Структурно-функциональные механизмы повреждений и регенерации клеток и тканей при измененном температурном гомеостазе».

С 1996 года кафедрой заведует ученик профессора А.Ф. Суханова профессор О.Д. Мяделец. Совершенствуется преподавание предмета. В 1995-1997 годах профессором О.Д. Мядельцем были изданы «Курс лекций по общей гистологии, цитологии и эмбриологии для иностранных студентов», «Курс лекций по частной гистологии», «Краткий практикум по гистологии». Мядельцем О.Д. издано 21 учебное пособие, в том числе 2 учебника. Научная тематика кафедры посвящена изучению морфологических аспектов диагностики и лечения хронических дерматозов человека. По результатам НИР, которая проводится в тесном сотрудничестве с кафедрой дерматологии, изданы совместные с кафедрой дерматологии ВГМУ монографии «Функциональная морфология и общая патология кожи», «Алопеция», «Актуальная дерматология», «Дерматозы эозинофильные и нейтрофильные»,

«Гомеопатия в клинической дерматологии», «Клинико-морфологические критерии псориатической эритродермии», руководство “Морфофункциональная дерматология”. Издана также монография «Клеточные механизмы барьерно-защитной функции кожи и их нарушения при кожной патологии» (проф. Мяделец О.Д.). О.Д. Мяделец является автором 2 глав в учебнике по кожным и венерическим болезням (авторы В.П. Адашкевич, В.М. Козин). Научные исследования кафедры носят прикладной характер.

В 1959 году в Беларуси открывается третий медицинский ВУЗ - Гродненский медицинский институт, позднее - университет. Первыми заведующими кафедрой были доценты А.И. Ювченко (1958-1959) и И.И. Хворостухин (1959-1967). Под руководством И.И. Хворостухина изучались регенераторные свойства костных и хрящевых тканей, а также влияние рентгеновских лучей на развитие плаценты (А.П. Никонов). Сменивший его на этом посту профессор А.А. Туревский (1967-1997) и его ученики (профессора Мацюк Я.Р., Зиматкин С.М., доцент Кизюкевич Л.С. и др.) много сделали для развития кафедры. В связи с открытием в университете медико-психологического, медсестринского и медико-диагностического факультетов сотрудниками кафедры по указанным специальностям были разработаны соответствующие Типовые программы. На кафедре издан учебник и 20 пособий по предмету, 10 из них, в том числе и на английском языке, присвоен гриф Министерства образования РБ. Весьма плодотворны научные достижения кафедры. С 1982 г. ее сотрудники стали всесторонне изучать роль желчи в регуляции морфофункционального состояния различных органов (пищеварительной, эндокринной, сердечно-сосудистой, мочевыделительной, репродуктивной и других), а также в нормальном органогенезе у потомства беременных крыс. Получены новые данные, показывающие, что даже кратковременное прекращение печеночно-кишечной циркуляции желчи во время беременности резко выраженное нарушение пре- и постнатального развития потомства вплоть до гибели плодов и новорожденных (Мацюк Я.Р., Михальчук Е.Ч., Мажейко Л.А.).

С 1997 года кафедрой заведовал профессор Я.Р. Мацюк, известный своими исследованиями по гистофизиологии желудочной железы в условиях нарушения содержания в организме глюкокортикоидов и половых гормонов, становлению органов мужской половой системы в норме и при действии экстремальных факторов внешней среды, а также при холестазах.

С 2000 года под руководством профессора С.М. Зиматкина (заведует кафедрой с 2003 года) стали проводиться исследования, посвященные функциональной морфологии гистаминергических нейронов головного мозга. На кафедре изучается также исследование окисления этанола в головном мозге экспериментальных животных. Эти исследования внесли существенный вклад в понимание механизмов действия алкоголя на мозг и патогенеза алкоголизма и получили международное признание. Кафедра тесно сотрудничает с Центром медицинских наук университета Колорадо (Денвер, США),

институтом биомедицины Университета Хельсинки (Финляндия), Университетом Льежа (Бельгия).

В 1992 году в Гомеле был открыт четвертый в Беларуси медицинский университет. Кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии медицинского университета была образована в этом же году. Кафедрой заведовала доцент, кандидат биологических наук Т.Г. Кузнецова. С 2011 года кафедрой заведует кандидат медицинских наук доцент И.Л. Кравцова. В связи с открытием в университете медико-диагностического факультета (первого в Беларуси) сотрудниками кафедры были разработаны и утверждены первые типовые программы и учебно-методический комплекс по специальности для студентов 1-2 курсов. Впервые разработан и утвержден Минздравом России и РБ курс по клинической цитологии для студентов 5 курса, обучающихся по специальности «Медико-диагностическое дело».

Научная работа кафедры посвящена изучению последствий воздействия инкорпорированных радионуклидов на миокард, надпочечники, семенники. С 1994 года разрабатывается новое направление цитологических исследований - бионаноскопия. Создана лаборатория атомно-силовой микроскопии, где исследуется воздействие различных неблагоприятных средовых факторов на клеточные мембраны и компоненты межклеточного вещества, реактивные свойства клеток крови, а также изменения стволовых мезенхимальных клеток в ходе их дифференцировки. За время существования кафедры ее сотрудниками защищены 2 кандидатские диссертации.

В 1948 году в Беларуси создано Белорусское общество анатомов, гистологов и эмбриологов, которое координирует морфологические исследования в республике. На протяжении многих лет в Беларуси работает Совет по защите диссертаций, в котором защищаются диссертации не только белорусских ученых, но и ученых других государств. Кроме медицинских институтов, интенсивные гистологические исследования проводились и проводятся также в институте физиологии АН Республики Беларусь (академик НАН профессор Д.М. Голуб, д.м.н. профессор Л.А. Леонтьук, д.м.н. профессор Л.И. Арчакова и др.).

ГЛАВА 2

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ В ГИСТОЛОГИИ. МИКРОСКОПИЧЕСКАЯ И ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ ТЕХНИКА

Гистология, цитология и эмбриология имеют собственные методы исследования, как классические, так и современные. Эти методы исследования используются не только для изучения строения и функций нормальных клеток, тканей и органов, но и находят все более широкое применение в клинической практике. Все они базируются на микроскопии гистологических объектов, обработанных специальными способами. Поэтому условно гистологические методы исследования можно разделить на микроскопические (**микроскопическая техника**), а также методы обработки гистологического материала и подготовки его к микроскопированию (**гистологическая техника**).

МИКРОСКОПИЧЕСКАЯ ТЕХНИКА

Для гистологических исследований используется прибор **МИКРОСКОП**. В зависимости от используемого для просвечивания гистологического объекта физического явления различают две основные группы микроскопов: *световые* и *электронные*. В световых микроскопах для просвечивания объекта используется световой поток. Для электронной микроскопии в этих целях применяется пучок электронов.

СВЕТОВАЯ МИКРОСКОПИЯ

Устройство светового микроскопа подробно изучается на кафедре биологической и медицинской физики.

Световая микроскопия подразделяется на *стандартную световую микроскопию* и *специальные методы световой микроскопии*. В обоих случаях световой поток, проходя через *конденсор* микроскопа, концентрируется, далее проходит через гистопрепарат, изменяясь за счет различий преломления гистоструктур препарата. Затем пучок света идет через *объектив*, в котором формируется изображение. Далее изображение увеличивается системой линз окуляра, после чего воспринимается глазом (Рис. 2.1).

Любой микроскоп имеет два основных показателя, характеризующих его возможности:

1. **Общее увеличение** микроскопа - соотношение между линейными размерами полученного в микроскопе изображения объекта и истинными размерами этого объекта. Оно определяется как произведение увеличения объектива на увеличение окуляра микроскопа. Общее увеличение светового микроскопа может теоретически достигать 2500 раз, но *полезное увеличе-*

ние, т.е. увеличение, позволяющее выявить детали строения микроскопической структуры, составляет не более 1500 раз.

2. Разрешающая способность - наименьшее расстояние между двумя точками микроскопической структуры, при котором они видны **раздельно**. Разрешающая способность является более важным показателем микроскопа, чем его увеличение. Повышая разрешающую способность, т.е. уменьшая расстояние раздельного восприятия двух точек гистологического объекта, исследователь будет видеть более мелкие детали. Разрешающая способность микроскопа определяется по следующей упрощенной формуле:

$$d = \lambda/2,$$

где d - расстояние раздельного видения точек объекта, λ - длина волны

Из формулы следует, что для повышения разрешающей способности микроскопа нужно использовать источник света с очень малой длиной волны. Установление этого факта подтолкнуло ученых к поиску способов увеличения разрешающей способности микроскопа через уменьшение длины волны источника света (ультрафиолетовая и люминесцентная микроскопия), а также к открытию электронного микроскопа, в котором вместо видимого света стали использовать пучок электронов, имеющих очень короткую длину волны.

ВИДЫ СВЕТОВОЙ МИКРОСКОПИИ

1. Стандартная световая микроскопия. В стандартном световом микроскопе для просвечивания гистологических объектов используется видимая часть спектра света. Длина ее волны в среднем равна 0,4 мкм. Следовательно, разрешающая способность светового микроскопа равна примерно 0,2 мкм, а его общее увеличение составляет около 2500 раз (полезное - 1500 раз).

2. Ультрафиолетовая микроскопия. В данном случае для просвечивания объекта используется ультрафиолетовая часть спектра, имеющая длину волны 0,2 мкм. Таким образом, разрешающая способность этого микроскопа равна 0,1 мкм, что в 2 раза выше, чем у обычного микроскопа. Так как полученное изображение невидимо для глаза, оно регистрируется на фотопластинке или люминесцентном экране.

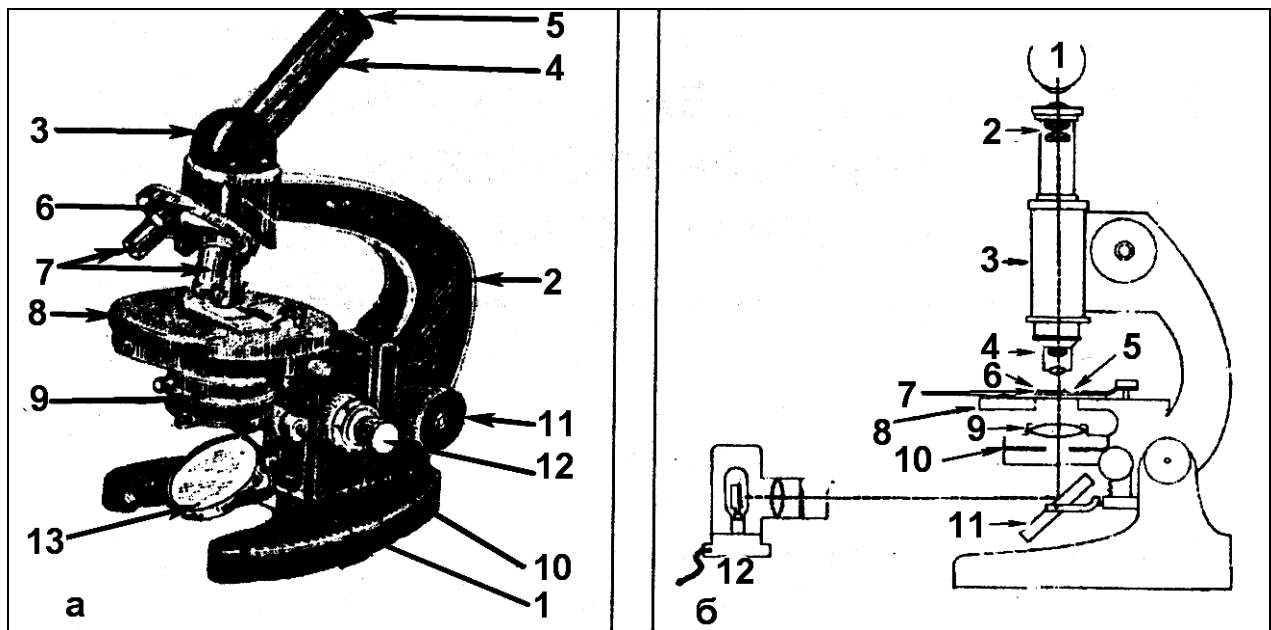


Рис. 2.1 Стандартный световой микроскоп.

а – общий вид микроскопа: 1 – основание штатива; 2 – колонка штатива; 3 – головка тубусодержателя; 4 – тубус; 5 – окуляр; 6 – револьверная система; 7 – объективы; 8 – предметный столик; 9 – конденсор с ирисовой диафрагмой; 10 – винт конденсора; 11 – макроскопический винт; 12 – микроскопический винт; 13 – зеркало

б – схема: 1 – глаз; 2 – окуляр; 3 – тубус; 4 – объектив; 5 – гистологический препарат; 6 – предметное стекло; 7 – покровное стекло; 8 – предметный столик; 9 – конденсор; 10 – апертура; 11 – зеркало; 12 – источник света.

3. Люминесцентная (флуоресцентная) микроскопия. Это метод микроскопии, в котором используется явление *люминесценции*, или свечения некоторых веществ при воздействии на них коротковолновых лучей. Поглощая коротковолновое излучение, молекулы этих веществ переходят в возбужденное состояние и сами начинают излучать свет, который имеет длину волны, большую, чем длина волны возбуждающего света. Такой свет и регистрируется в люминесцентном микроскопе. Коротковолновое излучение и свет люминесценции разделяются при помощи светофильтров. Различают *аутолюминесценцию (первичную люминесценцию)* и *наведенную (вторичную) люминесценцию*. При аутолюминесценции гистологический объект испускает свет люминесценции без предварительной обработки. Любая клетка живого организма обладает собственной люминесценцией, которая, однако, в большинстве случаев очень слабая и трудно регистрируется. При наведенной люминесценции объект обрабатывается специальными люминесцирующими красителями, которые избирательно связываются с клетками и тканями организма, делая их видимыми. Примером такого красителя является *акридиновый оранжевый*. Он достаточно прочно связывается с нуклеиновыми кислотами и обеспечивает свечение РНК красным, а ДНК – зеленым цветом. В комплект современных люминесцентных микроскопов включаются *фотометры*, позволяющие измерять интенсивность люминесценции. Это дает возможность количественного определения вещества, свя-

зывающего люминесцирующий краситель. Люминесцентная микроскопия используется как метод визуализации иммуногистохимических реакций (см. ниже).

4. Интерференционная микроскопия. В интерференционном микроскопе падающий на объект световой поток раздваивается, при этом одна его часть проходит через гистологический объект, а другая направляется мимо его. Затем два пучка вновь соединяются, но они уже сдвинуты по фазе. При этом в результате создаваемого контраста возникает изображение объекта. По сдвигу фаз одного пучка относительно другого можно определить точную концентрацию вещества в клетке. Таким образом, интерференционная микроскопия также позволяет осуществлять количественные морфологические исследования. Кроме того, в интерференционном микроскопе создается видимость трехмерного изображения гистологических объектов.

5. Поляризационная микроскопия. В микроскопах этого типа световой пучок при помощи специальных призм (*призмы Николя*) разлагается на два луча, поляризованных во взаимно перпендикулярных плоскостях. Проходя через структуры со строгой ориентацией молекул, световые лучи запаздывают относительно друг друга в результате неодинакового их преломления. Далее пучок света пропускается через анализатор, который определяет степень отклонения поляризации света при прохождении через объект. Это позволяет определить характер расположения молекул, например, в миофибриллах мышечной ткани, а также наблюдать другие структуры, имеющие кристаллическую или высокоупорядоченную организацию (микротрубочки и микрофиламенты, коллагеновые молекулы и др.). Такие структуры называются структурами с двойным лучепреломлением и светятся ярким светом. Поляризационная микроскопия широко используется в медицине для определения стрессорных поражений миокарда, при которых наблюдается гиперсокращение миофибрилл кардиомиоцитов, обладающих в этих случаях повышенным свечением.

6. Фазово-контрастная микроскопия - метод изучения клеток в световом микроскопе, который имеет *фазово-контрастное устройство*. В нем использован принцип неодинакового изменения фаз световых лучей при прохождении их через разные по плотности структуры изучаемого объекта. Происходит смещение фаз световых волн, что приводит не только к увеличению контрастности гистологических структур, но и к появлению их дифференциальной контрастности. Это позволяет рассматривать неокрашенные и живые клетки. Разновидностью фазово-контрастного микроскопа является темнопольный микроскоп, который дает негативное изображение по сравнению с позитивным фазово-контрастным изображением.

7. Конфокальная сканирующая микроскопия. При обычной световой микроскопии исследователь наблюдает все структуры препарата, расположенные на разных уровнях (по толщине) среза. В связи с этим одни структуры, попадающие в фокус, видны отчетливо, тогда как другие, не попадаю-

щие в него, выглядят расплывчатыми. Поэтому для лучшего рассмотрения гистологического препарата всегда необходимо совершать манипуляции с микровинтом. Конфокальный лазерный микроскоп позволяет рассматривать только те структуры, которые попадают в фокус, тогда как другие, нерезкие структуры не регистрируются. В этом случае в микроскопе виден только очень тонкий, сфокусированный слой препарата, который называется *оптическим срезом*. Его несфокусированные слои теряются. Наряду с резко возрастающим качеством микроскопического изображения гистологических структур при использовании конфокального микроскопа создается возможность оценки гистологических структур на разных уровнях фокусировки, сохранения их в памяти компьютера и в последующем с помощью компьютерной техники реконструировать и создавать трехмерное изображение объектов.

ЭЛЕКТРОННАЯ МИКРОСКОПИЯ И ЕЕ ВИДЫ

В электронной микроскопии для “просвечивания” морфологических объектов используется пучок электронов. Он испускается катодом в условиях высокого вакуума и ускоряющего напряжения. Далее этот пучок фокусируется при помощи электромагнитов (так называемые *электромагнитные линзы*). Сфокусированный пучок направляется на изучаемый объект, содержащий структуры с различной электронной плотностью. Пройдя через объект, пучок электронов падает на люминесцирующий экран, на котором и создает плоскостное изображение структур объекта. Это изображение может быть сфотографировано, если вместо люминесцирующего экрана поместить фотографическую пленку.

Считается, что разрешающая способность современных электронных микроскопов равна 0.1 нм (т.е. примерно в 200000 раз выше, чем световых микроскопов), а увеличение - 1 миллион раз. Однако на практике она примерно в 30 раз меньше и составляет 3 нм. Одновременно и реальное увеличение меньше указанной выше величины и равно 100000-120000 крат.

Описанная разновидность электронной микроскопии называется *просвечивающей (трансмиссионной)*. Используя ее, можно изучить тонкое внутреннее строение клеток и межклеточных структур. *Сканирующие*, или *растровые* электронные микроскопы позволяют увидеть трехмерное изображение объекта и его поверхность. Принцип работы растрового электронного микроскопа заключается в том, что пучок электронов последовательно движется по поверхности гистологического объекта, на которую предварительно напыляется твердое вещество. Под действием пучка электронов выбиваются вторичные электроны, которые регистрируются сенсорным экраном. Так последовательно “высвечивается” (сканируется) вся поверхность гистологического объекта.

Высоковольтная трансмиссионная электронная микроскопия за счет увеличения ускоряющего напряжения обеспечивает огромную скорость движения электронов. Благодаря этому они значительно глубже, чем при обычной трансмиссионной микроскопии, проникают в изучаемый объект. Высоковольтный микроскоп дает высокую разрешающую способность и позволяет изучать толстые срезы гистологических объектов (до нескольких микрометров толщиной).

ГИСТОХИМИЯ

В основе гистохимических методов исследования лежит использование химических реакций для изучения различных компонентов клеток и тканей. Современные гистохимические методы позволяют выявлять в клетках аминокислоты, белки, жиры, углеводы, минеральные вещества и другие химические продукты. Принцип гистохимических реакций состоит в том, что используются красители, которые избирательно связываются только с теми химическими соединениями клетки, которые необходимо изучить, и окрашивают их, делая видимыми. Важный раздел гистохимии - **гистохимия ферментов**. Активность ферментов при этом определяется по интенсивности окрашивания конечного продукта ферментативной реакции. Для этого конечный продукт с помощью химических реагентов переводится в нерастворимый окрашенный осадок, регистрируемый в микроскопе. Количество этого осадка и интенсивность его окрашивания можно регистрировать с помощью специальных **фотометрических приборов** и выражать в цифрах. При помощи гистохимии ферментов можно изучать обмен веществ в клетках и тканях. Поскольку гистохимические методы позволяют оценивать функции клеток и тканей, их относят к **морфофункциональным методам**.

Разновидностью гистохимии является **иммуногистохимия (иммуноцитохимия)**. Иммуногистохимические методы основаны на реакциях **антиген-антитело**. Известно, что каждая клетка организма имеет свой разнообразный специфический антигенный состав. Любой введенный в организм антиген вызывает выработку специфических антител. Такие антитела можно выделить и присоединить к ним флуорохром, т.е. свящающееся при попадании на него света вещество (например, **флуоресцеина изотиоционат**, или **ФИТЦ**). Нанесенные на гистологический объект, такие антитела, называемые **мечеными** и являющиеся высокоспецифичными, помечают только клетки, несущие антигены, на которые они выработались. Методы иммуногистохимии широко используются для определения степени дифференцировки клеток (в процессе дифференцировки происходит последовательная смена поверхностных клеточных антигенов), а также для выявления самых различных веществ в клетке.

В последнее время принципы светомикроскопической гистохимии успешно используются в электронной микроскопии. Это привело к возникно-

вению *электронномикроскопической цито- и гистохимии и электронной иммуноцитохимии (иммуногистохимии)*. Указанные методы основаны на получении высокоэлектронноплотных продуктов иммуноцито- (гисто)химических реакций. Светомикроскопическая и электронномикроскопическая иммуноцито-(гисто)химия относится к морфофункциональным методам, позволяющим изучать не только структуру, но и функции клеток и тканей.

ГИСТОАВТОРАДИОГРАФИЯ - метод, основанный на использовании *радиоизотопов* - веществ, излучающих поток электронов. Для этого изотопы включают в различные предшественники синтеза веществ в клетке: нуклеотиды, аминокислоты, моносахара и другие. Затем эти меченые вещества вводят в клетку (в организм), где они включаются в синтетические процессы. Далее из ткани (органа) делают срезы и наносят на них фотоэмульсию, которая под влиянием излучаемых электронов засвечивается. Чем больше засвечивание, тем интенсивнее идет процесс включения изотопов в ткани и, следовательно, тем интенсивнее в них обмен. Разработаны также методы *электронной цито-(гисто-) ауторадиографии*. Они позволяют оценить синтетические процессы на внутриклеточном уровне. Ауторадиография позволяет получить многочисленные факты жизнедеятельности клеток, тканей и органов. С помощью ее можно определить локализацию камбиальных клеток ткани, направление миграции их потомков, перемещение субстратов внутри клетки в процессе их жизнедеятельности, продолжительность митотического и жизненного цикла клеток и т.д. Так же, как и гистохимические методы, гистоавторадиография является морфофункциональным методом исследования.

ПРИЖИЗНЕННАЯ МИКРОСКОПИЯ КЛЕТОК И ТКАНЕЙ Для прижизненной (*витальной*) микроскопии можно использовать метод культуры тканей, когда клетки помещаются на искусственную питательную среду и затем на ней культивируются. На такой среде нормальные клетки обычно растут в виде *монослоя* (т.е. одного слоя клеток). Эту клеточную культуру при необходимости можно фиксировать, окрасить и микроскопировать. Для прижизненного исследования клеток используются также методы *витального (прижизненного)* окрашивания клеток нетоксичными красителями (метиленовый синий, трипановый синий, кармин). Эти красители дают не растворы, а эмульсии, которые активно фагоцитируются клетками и визуализируют их. *Суправитальная* микроскопия основана на связывании красителя живыми тканями, изъятими из организма. Например, так окрашивают нервные клетки при помощи метиленового синего, который окрашивает только живые нейроны. Следовательно, разница между витальной и суправитальной микроскопией заключается в том, что в первом случае окрашивание клеток и тканей осуществляют в живом организме, до изъятия из него

органа или его части, тогда как во втором случае оно проводится в живом, но изъятом из организма органе (части органа, ткани).

Для изучения живых клеток используют также метод *цейтраферной съемки* (киносъемки). Для этого клетки в культуре тканей фотографируют с интервалами в 5 минут. Снятый таким образом фильм демонстрируют с частотой 24 кадра в секунду. При этом за короткое время можно увидеть все изменения, произошедшие с клетками в течение длительного времени. Цейтраферная съемка позволяет, например, проследить изменения, происходящие с клеткой при митотическом делении, фагоцитозе, движении и др.

ЦИТОМИКРОХИРУРГИЯ - метод, позволяющий производить на клетке микрооперации: удаление частей клетки, пересадку ядра из одной клетки в другую и т.д. С этой целью используют специальный прибор *микроманипулятор*.

В гистологии широко используют также метод *трансплантации тканей*. Для этого кусочки органов или тканей пересаживают в различные участки тела животных-реципиентов. Далее изучают поведение трансплантатов, процессы жизнедеятельности в них и взаимоотношения их с тканями реципиента. Таким способом можно получить дополнительную информацию о реактивных свойствах тканей.

МЕТОД ГИБРИДИЗАЦИИ. Этот метод основывается на специфическом связывании участков ДНК с комплементарными им маркированными фрагментами РНК или ДНК (так называемые *зонды*). Метод позволяет выявлять последовательность нуклеотидов в РНК и ДНК и, следовательно, локализацию определенных генов и продуктов их деятельности.

ФРАКЦИОНИРОВАНИЕ КЛЕТОК. Для изучения компонентов клеток часто используется разрушение и измельчение этих клеток с последующим разделением полученной суспензии на фракции с помощью дифференцированного центрифугирования. При этом внутриклеточные структуры в зависимости от своей массы распределяются на отдельные однородные фракции. Эти фракции в последующем изучаются с помощью различных методов, в том числе и с помощью электронной микроскопии.

МЕТОДЫ КОЛИЧЕСТВЕННОЙ ГИСТОЛОГИИ (МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ)

В современной гистологии значительный дополнительный объем информации о гистологическом объекте можно получить при помощи количественных методов. Наиболее простым количественным гистологическим исследованием является подсчет гистологических структур в поле зрения микроскопа или на единицу площади среза. К морфометрическим методам относится также определение размеров гистологических объектов с помощью

окуляр-микрометра - специальной микролинейки, вставленной в окуляр микроскопа. С морфометрической целью используются и **морфометрические сетки**. На этих сетках имеются точки (узлы). Так, например, наиболее часто используемая морфометрическая сетка Г.Г. Автандилова представляет собой прямоугольник, разделенный на два квадрата. Один из квадратов разделен на 4 более мелких квадрата. В каждом из этих малых квадратов имеется по 25 точек (всего 100 точек). Неразделенный большой квадрат содержит 25 точек. При помощи морфометрической сетки можно определить объемные доли различных структур в гистологическом объекте. Для этого случайным образом накладывают сетку определенное число раз на срез ткани или органа в гистопрепарате и подсчитывают количество точек, выпадающих на различные структуры. Предположим, в препарате соединительной ткани 10 точек выпало на клетки, а на межклеточное вещество пришлось 90 точек. Следовательно, объемная доля межклеточного вещества 90%, а клеток - 10%. Все указанные виды морфометрии называются **ручной морфометрией**. Методы ручной морфометрии настолько сложны, трудоемки и устарели, что уже практически не используются.

В настоящее время существуют достаточно сложные приборы, которые позволяют автоматически производить количественные гистологические и гистохимические исследования. Это так называемые **автоматизированные системы обработки и анализа изображений (АСОИз)**. В их состав входят: сканирующий световой или электронный микроскоп; цифровая видеокамера, которая осуществляет просмотр объекта по двум координатам, а затем следует преобразование его в цифровую форму; ЭВМ, которая обрабатывает полученную цифровую информацию и представляет цифровые данные о характеристиках исследуемого объекта. С помощью светового дисплея исследователь имеет возможность выделить только интересующие его структуры и получить о них цифровую информацию в виде гистограмм и т.д.

ЦИТОСПЕКТРОФОТОМЕТРИЯ

Указанный метод позволяет изучать химический состав клетки. Он основан на избирательном поглощении теми или иными веществами, входящими в состав клетки, лучей с определенной длиной волны. По интенсивности поглощения, которая зависит от концентрации вещества в клетке, определяют содержание этого вещества.

ЦИТОФОТОМЕТРИЯ. Цитофотометрия представляет собой метод количественного изучения веществ в клетке. При цитофотометрии оценивается окрашенный продукт гистохимической реакции. В последнее время широко используется **проточная цитофотометрия**. В этом случае клетки, окрашенные определенным красителем, пропускаются через капиллярную трубку, освещаемую лазерным лучом. Специальное устройство регистрирует степень люминесценции клеток и сортирует их по этому признаку, выстраи-

вая *гистограммы*. Существуют специальные клеточные *сортеры*, регистрирующие и выделяющие клетки с теми или иными морфологическими признаками.

ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ ТЕХНИКА

Гистологическая техника - это техника приготовления гистологического препарата. В роли *гистологического препарата* могут выступать срез органа, ткани, мазок, отпечаток, пленочный препарат, шлиф ткани (например, костной), культура ткани. Во всех случаях гистологический препарат должен отвечать таким требованиям:

1. Быть *прозрачным*, т.е. пропускать поток света. Для этого изготавливают достаточно тонкие срезы органов, тканей, клеток.

2. Быть *контрастным*, что достигается окрашиванием препарата.

3. Быть *постоянным*, т.е. сохраняться длительное время и служить в качестве своеобразного документа. Это требование обеспечивается фиксацией гистологического материала и заключением срезов в специальные консервирующие среды.

Все эти требования к гистологическому препарату выполняются в процессе его изготовления в ходе гистологической техники.

Гистологическая техника включает в себя несколько этапов:

1. Взятие материала:

- во время операции;
- от трупов людей;
- от экспериментальных животных после их умерщвления;
- от живых людей и экспериментальных животных путем пункционной биопсии;
- взятие крови, красного костного мозга путем пункции;
- приготовление отпечатков (с полости рта, влагалища и т.д.).

2. Фиксация материала.

Фиксация полученного гистологического материала - воздействие на него химическими веществами, а также физическими факторами, что препятствует дальнейшему разрушению тканей объекта и сохраняет его структуру.

Физические фиксирующие факторы - замораживание (твердой углекислотой, в жидком азоте, кислороде и т.д.), воздействие высокой температуры, рентгеновское облучение. Все эти факторы вызывают гибель микроорганизмов и инактивируют собственные ферменты тканей, способствуя сохранению гистологического материала.

Химические фиксаторы также вызывают гибель микробов и собственных ферментов тканей, стабилизируют структуру объекта. Полагают, что при химической фиксации (например, альдегидами) образуются поперечные

сшивки в молекулах белка, превращающие их в устойчивые к различным воздействиям структуры. Различают *простые* и *сложные* химические фиксаторы. Простые фиксаторы состоят из одного химического вещества (такими являются, например, формалин, спирт, уксусная кислота и др.). Эти фиксаторы, однако, приводят к определенным нарушениям структуры гистологического материала. Так, формалин вызывает его сморщивание, уменьшение в размерах. Уксусная кислота, наоборот, вызывает набухание объекта. Поэтому чаще применяют сложные фиксаторы, в которых отрицательное действие простых фиксаторов нивелируется. Например, фиксатор **ФСУ** состоит из 4 частей *формалина*, 1 части *спирта* и 0.3 части *уксусной кислоты*. Этот фиксатор вызывает весьма незначительные изменения структуры объекта и используется в тонких, особенно морфометрических, исследованиях. Известно множество и других сложных фиксаторов.

3. Промывка.

Для вымывания фиксатора из тканей используют воду или другие вещества (спирт). Время промывания должно быть достаточным для того, чтобы полностью удалить фиксатор из гистологического объекта.

4. Обезвоживание.

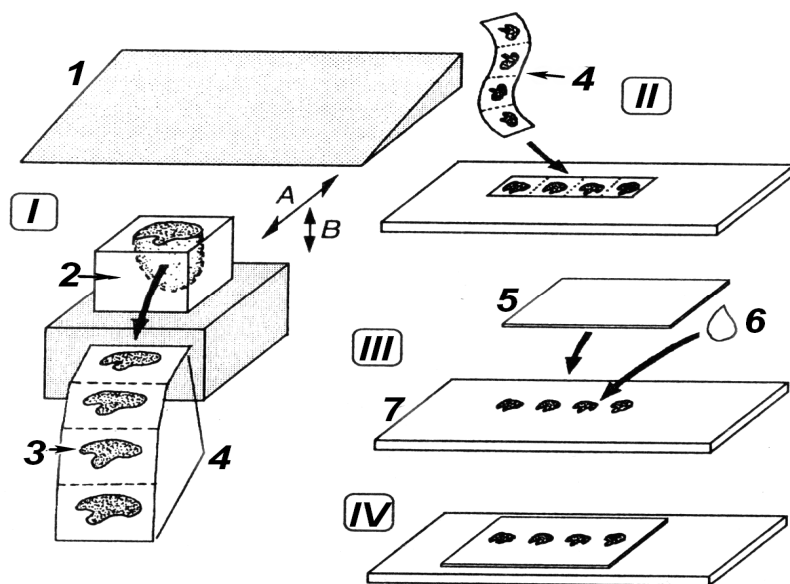
В ходе этой процедуры из объекта удаляют воду путем помещения его в спирты возрастающей концентрации, а затем в хлороформ.

5. Уплотнение материала.

Проводится для того, чтобы из объекта можно было приготовить тонкие срезы. Оно осуществляется путем заливки материала в парафин, целлоидин, целлоидин-парафин или другие уплотняющие среды. Можно уплотнить материал и путем замораживания в жидком азоте, углекислоте, что используется в гистохимии ферментов, липидов. При этом сохраняются интактными все ферменты и липиды.

6. Изготовление срезов.

Этот этап выполняется при помощи приборов *микротомов*. В них используются острые ножи. Существуют две конструкции микротомов. В одной из них ножи закрепляются неподвижно. Объект, залитый в парафин (*гистологический блок*), движется вперед в течение каждого цикла (оборота приводного колеса) на определенное расстояние (3 - 10 мкм), и с его поверхности срезаются срезы такой же толщины. Это так называемые *ротационные микротомы*. В микротомов других конструкций (*санные микротомы*) неподвижно закрепляется гистологический объект, который поднимается вверх при каждом цикле, а нож в специальном держателе передвигается лаборантом вперед-назад в горизонтальной плоскости.



1 - микротомный нож; 2 - блок; 3 - срез; 4 - серия срезов; 5 - покровное стекло; 6 - консервирующая среда; 7 - предметное стекло.

Рис. 2.2 Приготовление постоянного гистологического препарата из гистологического материала, залитого в затвердевающую среду (по В.Л. Быкову). I - изготовление срезов на микротоме; II - монтирование срезов на предметное стекло и окрашивание; III - заключение срезов в прозрачную консервирующую среду; IV - готовый гистологический препарат.

7. Удаление из срезов парафина.

Срезы помещаются на предметное стекло, подсушиваются и помещаются на определенное время в растворители парафина - ксилол, толуол, бензол или в другие вещества.

8. Окрашивание срезов.

При помощи окрашивания достигается контрастность препаратов. Для этого используют различные красители. В зависимости от источника получения они подразделяются на красители *животного, растительного происхождения* и *синтетические*. Кроме того, все красители делятся на *кислые* (образованы кислотами), *основные* (образованы основаниями) и *нейтральные*. Примером кислого красителя может служить *эозин*, являющийся синтетическим красителем. Пример основного красителя - *гематоксилин*. Он получается из коры некоторых пород деревьев (*камнешевое дерево*).

9. Обезвоживание и просветление срезов. Осуществляется последовательно в батареях спирта и ксилола.

В зависимости от окрашивающейся части клетки красители делятся на *цитоплазматические* (окрашивают цитоплазму клетки, например, эозин) и *ядерные* (окрашивают ядро, например, гематоксилин, азур и др.).

ТИНКТОРИАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА ТКАНЕЙ. Под тинкториальными свойствами понимают *способность тканей и клеток окрашиваться красителями*. Для обозначения тинкториальных свойств используют такие термины.

1. **ОКСИФИЛИЯ (АЦИДОФИЛИЯ)** - это способность клеток и тканей окрашиваться кислыми красителями. Сами структуры при этом имеют основные свойства. Например, эритроциты обладают оксифилией за счет содержания в них основного белка гемоглобина.

2. **ЭОЗИНОФИЛИЯ** (вариант оксифилии) - способность структур окрашиваться кислым красителем эозином. Эозинофилией обладает цитоплазма многих клеток.

3. **БАЗОФИЛИЯ** - способность структур окрашиваться основными красителями. При этом сами структуры должны иметь кислую реакцию. Например, нуклеиновые кислоты (ДНК и РНК) обладают базофилией, т.к. по химическим законам могут связывать красители-основания. Благодаря этому ядро любой клетки в той или иной степени базофильно. Базофилией обладает также цитоплазма белоксинтезирующих клеток из-за содержащейся в многочисленных рибосомах РНК.

4. **ПОЛИХРОМАТОФИЛИЯ** - способность структур клетки окрашиваться и кислыми, и основными красителями. Таким качеством обладают, например, гранулы нейтрофильных лейкоцитов. Иногда в качестве синонима используют термин **НЕЙТРОФИЛИЯ**.

5. **МЕТАХРОМАЗИЯ** - способность гистологических структур при связывании красителя изменять его цвет. В результате структуры окрашиваются в цвет, который отличается от цвета красителя в растворе. Чаще всего метахромазией обладают углеводные соединения, и появление метахромазии говорит о присутствии в клетке или ткани сложных углеводов.

6. **АРГЕНТОФИЛИЯ** - способность структур окрашиваться солями серебра.

7. **ХРОМОФИЛИЯ** - способность структур окрашиваться солями хрома.

10. Заключение, или консервация срезов.

На срез наносят каплю синтетической среды или канадского бальзама, а затем покрывают покровным стеклом. После высыхания бальзама препарат прозрачен, может быть подвергнут изучению под микроскопом, способен долго храниться и может использоваться как своеобразный документ.

Следует подчеркнуть, что для изготовления гистопрепаратов используются предметные стекла, тщательно вымытые и обработанные в специальных средах.

ОБРАБОТКА ОБЪЕКТОВ ДЛЯ ТРАНСМИССИОННОЙ ЭЛЕКТРОННОЙ МИКРОСКОПИИ

Обработка гистологических объектов для трансмиссионной электронной микроскопии в принципе состоит из тех же этапов, что и описанная выше гистологическая техника: взятия материала, его фиксации, заливки, изготовления срезов и их окрашивания, или *контрастирования*. Эти этапы имеют свои особенности. Взятый материал не должен превышать размеры 2 мм (обычно берут кусочек органа кубической формы с длиной ребра 1 мм). Фиксируют полученный материал в некоторых альдегидах (глутаральдегид) с дополнительной фиксацией (постфиксация) в растворе четырехоксида осмия. При постфиксации происходит одновременное окрашивание структур,

т.к. осаждающиеся на них в различном количестве молекулы четырехокси осмия в разной степени задерживают электроны.

Заливка материала производится в синтетические (эпоксидные) смолы: аралдит, эпон и др. Изготовление ультратонких срезов толщиной 30-50 нм осуществляется на приборе *ультратоме* при помощи специальных стеклянных или алмазных ножей. При этом вначале на ультратоме готовят полутонкие срезы, на которых (после их окраски) находят в световом микроскопе необходимые для изучения в электронном микроскопе участки. Далее производят “заточку” объекта - удаляют лишние его участки, оставляя необходимые. Затем готовят окончательные (ультратонкие) срезы. Окрашивание (оно называется контрастированием) осуществляют при помощи солей тяжелых металлов (урана, свинца, осмия и др.). Эти соли в разной степени связываются со структурами объекта, что обеспечивает различную электронную плотность (контрастность) последних. После окрашивания ультратонкие срезы помещают на металлическую сетку и подвергают изучению в электронном микроскопе.

Для изучения гистологического объекта в сканирующем электронном микроскопе его вначале подвергают фиксации, затем высушивают. Далее на поверхность объекта напыляют металлы, такие, например, как золото, с тем, чтобы они отражали пучок электронов.

ГЛАВА 3

ЦИТОЛОГИЯ. ОСНОВЫ УЧЕНИЯ О КЛЕТКЕ

Цитология - наука о происхождении, строении, функциях, онтогенезе, реактивных, регенераторных и компенсаторно-адаптивных свойствах клетки. Эта наука изучает общие свойства клетки (**общая цитология**), а также строение и функции клеток в составе тканей и органов многоклеточных организмов (**частная цитология**). Цитология, являясь самостоятельной фундаментальной биологической наукой, в медицинских ВУЗах традиционно изучается в курсе гистологии, цитологии и эмбриологии.

Как фундаментальная наука цитология имеет очень важный прикладной аспект. Цитологические методы исследования широко используются в медицинской практике. Без них невозможно представить работу врачей таких специальностей, как онкология, патологическая анатомия, гематология, судебная медицина, микробиология. С помощью этих методов изучается цитотоксичность фармакологических препаратов и их лечебные эффекты. В последнее время в рамках цитологии весьма интенсивно и плодотворно развивается учение о стволовых клетках.

Клетка - это элементарная структурная единица организма, состоящая из ядра, цитоплазмы и ограниченная клеточной мембраной, обладающая реактивностью, регенераторными потенциями и способная выполнять все функции, присущие живому: обмен веществ и энергии, размножение, рост, раздражимость, сократимость, хранение генетической информации и передачу ее в поколениях.

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ КЛЕТОЧНОЙ ТЕОРИИ И ЕЕ ЗНАЧЕНИЕ

Клеточная теория явилась одним из наиболее важных открытий в биологии, перевернувшим существовавшие до нее представления о живой материи. Она дала толчок бурному развитию цитологии, гистологии и эмбриологии и является основополагающим учением. Клеточная теория была сформулирована в 1838 году немецкими учеными М.Шлейденем и Т.Шванном, а в дальнейшем дополнена Р. Вирховым. Ее созданию предшествовали представления о строении клеток, выдвинутые чешским ученым Я.Э. Пуркинье, в определенной степени предвосхитивший создание клеточной теории. Я.Пуркинье в 1837 г. создал теорию “ядросодержащих зернышек”, т.е. клеток, и впервые предположил, что главным компонентом клетки является не клеточная стенка, а ее внутреннее содержимое, протоплазма. Это позволило отойти от господствующих ошибочных взглядов о первостепенном значении в жизнедеятельности клетки ее оболочки. Основываясь на

этих представлениях, немецкий цитолог Матиас Шлейден 1838 создал так называемую **теорию цитогенеза (клеткообразования)**, в которой впервые связал возникновение новых клеток не с их оболочкой, а с содержимым, прежде всего с ядром. По его представлениям, новая клетка может образовываться из старой клетки путем конденсации слизистого содержимого, причем центром ее возникновения является ядро (цитобласт по терминологии М. Шлейдена). И хотя Шлейден наблюдал размножение клеток путем поперечного деления, он считал этот способ их воспроизводства не имеющим большого значения и малораспространенным. Универсальным способом, по его мнению, является цитогенез. При всей своей ошибочности теория цитогенеза сыграла весьма важную роль для развития клеточной теории, поскольку поставила вопрос о происхождении клеток.

Немецкий гистолог и физиолог Теодор Шванн (1838) показал, что в явлении цитогенеза скрывается общий принцип развития микроскопических структур всех организмов, позволяющий заключить о принципиальном сходстве клеток всех тканей и органов. Тем самым Т. Шванн обосновал, исходя из генетического принципа, клеточную теорию. Наконец, немецкий патолог Р. Вирхов свел воедино все многочисленные и разрозненные факты, относящиеся к клеточной теории, пересмотрел и развил ее, выдвинув в 1859 г. вместо представлений о цитогенезе закон “всякая клетка из клетки”, т.е. дал научное представление о происхождении клеток. Свои представления Р. Вирхов изложил в монографии «Целлюлярная патология как учение, основанное на физиологической и патологической гистологии».

Таким образом, непосредственными создателями клеточной теории принято считать М. Шлейдена, Т. Шванна и Р. Вирхова. Однако разработке клеточной теории предшествовали труды многих других ученых. В 1824-1827 г.г. французские ученые А. Дютроше, Ф. Распайль и П. Тюрпен высказали предположение, что мешочки и пузырьки (т.е. клетки) являются элементарными структурными единицами всех растительных и животных тканей. Русский гистолог П.Ф. Горяинов на протяжении 1834-1847 г.г. сформулировал принцип, согласно которому клетка является универсальной моделью организации живых организмов.

В настоящее время главные положения клеточной теории остаются незыблемыми. Однако они существенно дополнены новейшими сведениями о строении клеток, их размножении и гибели, взаимодействии клеток при выполнении своих функций и т.д.

Современная клеточная теория включает такие положения:

1. Клетка является наименьшей единицей живого.
2. Клетки разных организмов имеют похожее строение.
3. Размножение клеток происходит путем деления материнской клетки (*omnia cellula e cellule* - каждая клетка - из клетки).
4. Многоклеточные организмы состоят из сложных ансамблей клеток и их производных.

Значение клеточной теории состоит в следующем:

1. Она явилась фундаментом для развития многих биологических дисциплин, прежде всего цитологии, гистологии, эмбриологии, физиологии, а также патологии.
2. Позволила понять механизмы онтогенеза - индивидуального развития организмов.
3. Явилась основой для материалистического понимания жизни, окружающего мира.
4. Явилась основой для объяснения эволюции организмов.

ОБЩИЙ ПЛАН СТРОЕНИЯ КЛЕТКИ

Клетка может существовать как самостоятельно (одноклеточные животные), так и в составе тканей многоклеточных животных и растений. В составе тканей клетки являются важнейшим **тканевым элементом**.

Все клетки делятся на **прокариотические** и **эукариотические**.

Прокариотические клетки не имеют ядерной оболочки, не содержат органелл, ядра. Вся генетическая информация у них хранится в замкнутой в кольцо двойной цепи ДНК, которая не связана с гистонами. Прокариотические клетки окружены жесткой клеточной стенкой. Они лишены митотического аппарата, в них в большинстве случаев отсутствуют органеллы. К прокариотам относятся некоторые бактерии и водоросли. Все остальные клетки являются эукариотическими. Они отличаются от прокариотов наличием хромосом, системы внутриклеточных мембран, из которых построены органеллы. Цитоплазматические мембраны отграничивают также ядро. ДНК формирует хромосомы. Имеется митотический аппарат.

Организм взрослого человека состоит из примерно 10^{13} клеток, подразделяющихся на более чем 200 типов, существенно различающихся как строением, так и функциями. Однако при имеющихся несомненных различиях клетки всех этих типов имеют общие черты строения (Рис. 3.1, 3.2, 3.3).

Эукариотическая клетка состоит из таких компонентов.

1. **Плазмолемма (клеточная мембрана).**
2. **Цитоплазма.**
3. **Ядро.**

В свою очередь, цитоплазма состоит из трех частей: **гиалоплазмы, органелл и цитоплазматических включений**.

Ядро построено из четырех компонентов: 1) **оболочки ядра**, или **кариолеммы**, 2) **ядрышка**, 3) **хроматина (хромосом)**, 4) **нуклеоплазмы (кариоплазмы)**.

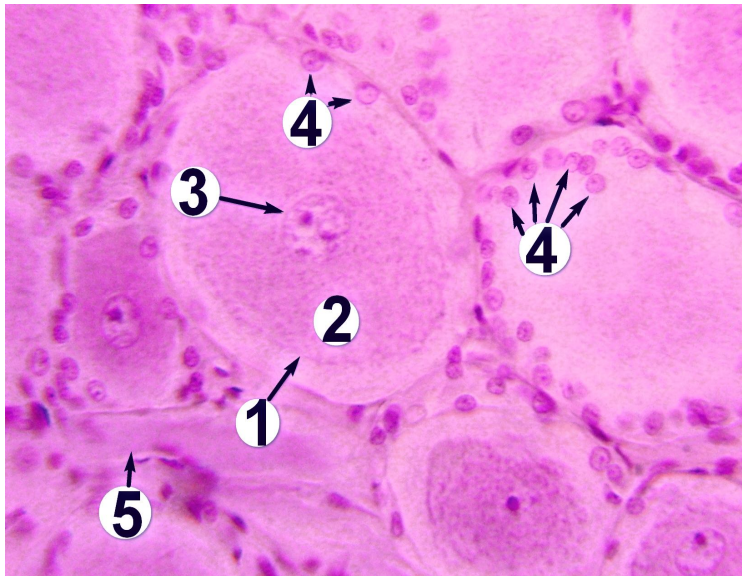


Рис. 3.1. Строение животной клетки. Псевдоуниполярные нейроны и ганглионарные глиоциты спинального чувствительного ганглия.

Рисунок демонстрирует разнообразие размеров клеток: от больших у нейронов до малых у глиоцитов.

1 – оболочка нейрона; 2 – его цитоплазма, 3 – ядро;

4 – глиоциты; 5 - кровеносный сосуд

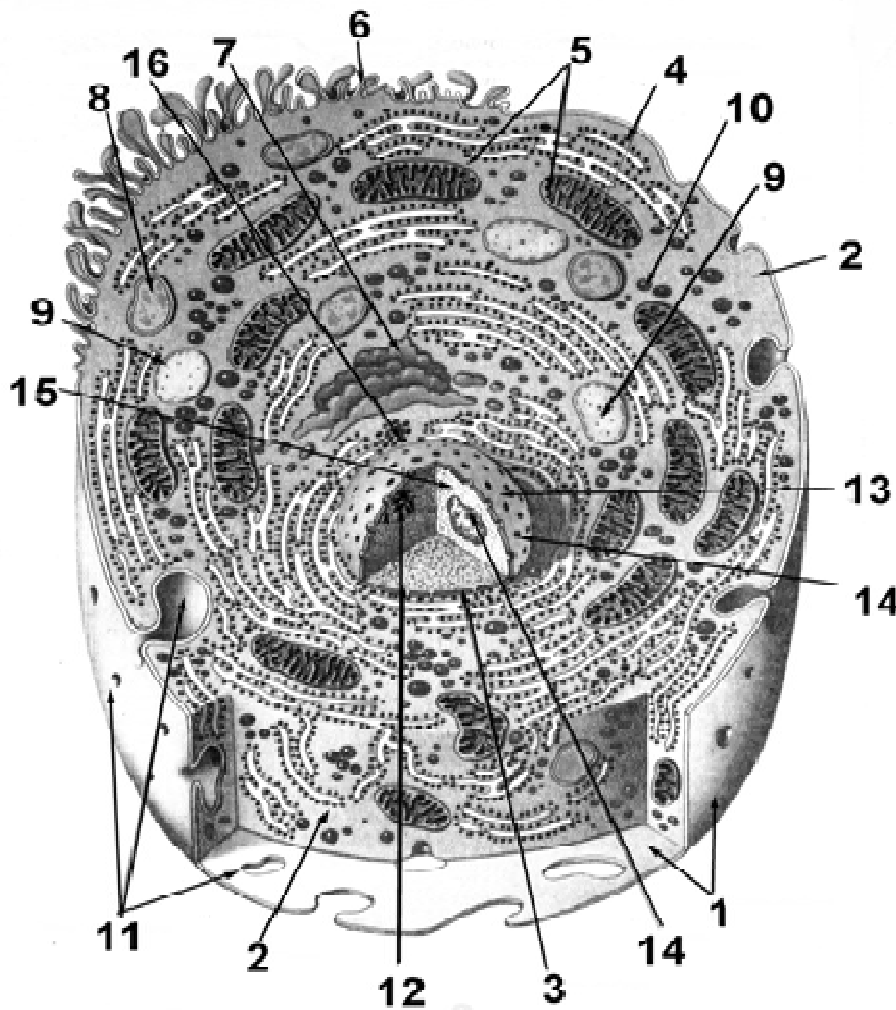


Рис. 3.2. Схема ультраструктуры животной клетки:

1 – плазмолемма; 2 – цитоплазма; 3 – ядро; 4 – гранулярная ЭПС; 5 – митохондрии; 6 – микроворсинки; 7 – пластинчатый комплекс Гольджи; 8 – лизосома; 9 – поздняя эндосома; 10 – гранулы гликогена (трофические включения); 11 – эндоцитозные пузырьки; 12 – гетерохроматин; 13 – кариолемма; 14 – ядерная пора; 15 – кариоплазма; 16 -

центросома (по Н.И. Молитвину)

ПЛАЗМОЛЕММА (КЛЕТОЧНАЯ МЕМБРАНА)

Плазмолемма имеет строение элементарной биологической мембраны, являясь самой толстой из всех других клеточных мембран (ее толщина составляет 7,5-11 нм). Однако несмотря на это, увидеть ее можно только с помощью электронного микроскопа. Видимая в световом микроскопе линия, разделяющая соседние клетки и часто расцениваемая как эквивалент плазмолеммы, на самом деле включает мембраны соседних клеток и находящееся между ними межклеточное вещество.

<p>а</p>	<p>Строение нервной клетки по данным световой (слева, окраска по Ниссля) и электронной (справа) микроскопии. На рис. слева видна хроматофильная субстанция Ниссля, справа видно, что это гранулярная ЭПС</p>	<p>б</p>
<p>в</p>	<p>Нервная клетка в световом (слева, окраска – импрегнация азотно-кислым серебром) и электронном (справа) микроскопе. Нейрофибриллы (слева) представляют собой эквивалент нейротубул и нейрофиламентов, на агрегатах которых оседают молекулы азот-</p>	<p>г</p>

	нокислого се- ребра	
--	------------------------	--

Рис. 3.3. Сравнительная характеристика структур животной клетки (нейрона), видимых в световом (а, в) и электронном микроскопах:

а: 1 – тело нейрона, 2 – его аксон, 3 – дендриты нейрона; 4 - хроматофильная субстанция Ниссля как светомикроскопический эквивалент гранулярной ЭПС; 5 – ядро; 6 – ядрышко.

б: 1 – тело нейрона; 2 – его цитоплазма; 3 – митохондрии; 4 - гранулярная ЭПС; 5 – компоненты цитоскелета; 6 – комплекс Гольджи; 7 – отростки нейрона; 8 - ядро; 9 – оболочка ядра; 10 – ядрышко; 11 – гетерохроматин.

в: 1 – тело нейрона; 2 – его отростки; 3 – нейрофибриллы; 4 – ядро; 5 - ядрышко.

г: 1 – промежуточные филаменты; 2 – микротрубочки (нейротубулы).

Функции плазмолеммы. 1. Разграничительная: отделяет клетку от внеклеточной среды.

2. Барьерно-защитная: защищает внутреннюю среду клетки от действия вредных внешних факторов.

3. Рецепторная: взаимодействие с различными сигнальными молекулами

4. Транспортная: транспорт веществ в клетку и из клетки путем соответственно *эндоцитоза* и *экзоцитоза*, а также с помощью ряда других механизмов.

5. Участие в межклеточных взаимодействиях: формирование межклеточных контактов, дистантные взаимодействия между клетками, взаимодействие с межклеточным веществом (волоконками, базальными мембранами) и установление с ним контактов.

6. Обеспечение двигательных процессов клетки путем формирования фило- и ламеллоподий. В реализации этой функции большая роль принадлежит цитоскелету, который тесно связан с плазмолеммой.

СТРОЕНИЕ ПЛАЗМОЛЕММЫ. Традиционно в состав плазмолеммы включают три структуры (Рис. 3.4): 1) **биологическую мембрану**; 2) **надмембранный слой (гликокаликс)** и 3) **терминальное сплетение опорно-сократительных структур (кортикальный слой)**.

БИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕМБРАНЫ представляют собой липопротеиновые образования, которые ограничивают клетку снаружи и формируют мембранные органеллы, а также оболочку ядра. В электронном микроскопе они имеют трехслойную структуру: два темных слоя разделены светлым слоем из-за особого расположения структурных компонентов. Основными химическими компонентами клеточных мембран являются липиды (40%), белки (50%) и углеводы (10%).

Липиды являются основной частью элементарных мембран и представлены в основном фосфолипидами, сфингомиелинами и холестерином. Входящие в состав мембран молекулы фосфолипидов состоят из двух частей: *гидрофильной* (головки) и *гидрофобной* (хвосты), т.е. являются полярными. С полярностью липидов мембран связана их проницаемость для веществ. Неполярные соединения легко проникают через мембраны, тогда как полярные (например, белки) могут проникать в клетку только специальным путем - путем *эндоцитоза* (см. ниже). В мембранах липиды образуют липидный бислой, в котором их молекулы имеют характерное расположение: *гидрофобные концы* (хвосты) спрятаны внутрь бислоя, а *гидрофильные головки* находятся снаружи. На них при фиксации материала для

электронной микроскопии откладывается осмий, в связи с чем в электронном микроскопе головки выглядят темноокрашенными. Хвосты липидов образуют центральный светлый слой мембран. Среди липидов (липоидов) мембран выделяют фосфолипиды (фосфатидилхолин, или лецитин,

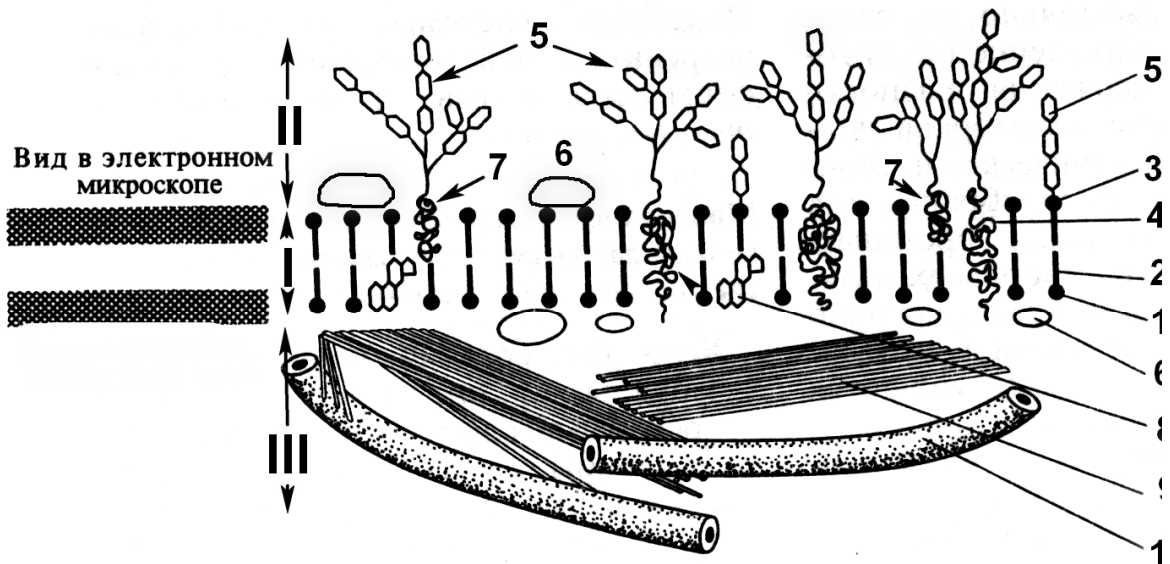


Рис. 3.4. Строение плазмолеммы:

I – липидный бислой: 1 – неполярная головка липида; 2 полярный углеводородные хвост липида; 3 - гликолипид; 4 – интегральный белок (гликопротеин); 5 – углеводные цепи гликолипидов и гликопротеинов; 6 - поверхностные белки; 7 – полуинтегральный белок (гликопротеин); 8 - холестерол; II – гликокаликс, представленный углеводными цепями глико- и липопротеинов; III – терминальное сплетение (кортикальный слой), представленный актиновыми микрофиламентами 9 и микротрубочками 10. Слева приведена схема картины, видимой в электронном микроскопе

фосфатидилэтаноламин, или кефалин), сфинголипиды, а также холестерол (холестерин). Из мембранных фосфолипидов при помощи специальных ферментов может высвободиться арахидоновая кислота, являющаяся предшественником ряда биологически активных веществ и гормоноидов: **простагландинов, тромбоксанов, лейкотриенов** и других, выполняющих множество функций (медиаторы воспаления, вазоактивные факторы, вторичные посредники и др.).

Холестерол участвует в формировании **рафтов (плотиков)** — участков мембран, помимо холестерина включающих сфинголипиды. Рафты имеют упорядоченное жидкостно-мозаичное строение, а также отличающиеся от плазмолеммы плотность и точку плавления. В связи с этим они могут свободно перемещаться («плавать») латерально на поверхности плазмолеммы. одновременно они могут связывать различные мембранные белки. Функциями рафтов являются: 1) участие в эндоцитозе в связи с большой подвижностью; 2) модификация ответа клетки на внеклеточные сигналы путем изменения последующих сигнальных каскадов.

Входящие в состав мембран белки могут быть как простыми, так и сложными (гликопротеины, липопротеины). По своему отношению к липидному бислою они подразделяются на 3 основных группы: 1) **поверхностные белки** расположены или снаружи, или внутри от липидного бислоя; они непрочны связаны с поверхностью мембраны, чаще находятся вне липидного бислоя и поэтому легко экстрагируются с помощью солевых растворов; 2) **интегральные (трансмембранные) белки** проходят через всю толщину липидного бислоя. Эти белки либо однократно пронизывают мембрану, либо «прошивают» ее многократно; 3) **полуинтегральные белки** проникают только до половины липидного бислоя. Интегральные и полуинтегральные белки можно выделить только с помощью детергентов. По функциональному значению белки мембран могут быть: 1) **белками-ферментами**, 2) **белками-рецепторами**, 3) **транспортными белками**, 4) **структурными белками**.

Белковые молекулы располагаются в липидном бислое мозаично и могут «плавать» в «липидном море» наподобие айсбергов (так называемая латеральная диффузия). При межклеточных взаимодействиях может происходить концентрация их на взаимодействующих участках плазмолеммы в виде агрегатов (**кэппинг**). В перемещении белков важную роль играют связанные с ними элементы цитоскелета (**микрофиламенты**). Вместе с тем, латеральная диффузия белков может быть ограничена. Так, ей препятствуют межклеточные контакты.

Описанная модель строения биологических мембран называется **жидкостно-мозаичной**: мембрана имеет кристаллоподобную структуру, в которой белки не закреплены неподвижно, а могут перемещаться благодаря текучести мембраны и располагаются в ней мозаично.

Углеводы мембран входят в их состав не самостоятельно, а являются частями сложных белков и липидов - гликопротеинов и гликолипидов. Эти углеводные части формируют самую поверхностную часть плазмолеммы - **гликокаликс**.

ГЛИКОКАЛИКС. Гликокаликс (от греч. *glykos* – сладкий + *calyx* – оболочка) располагается над цитоплазматической мембраной и является самым наружным компонентом клетки (Рис. 3.3). Он представлен углеводными концами сложных белков (гликопротеинов) и сложных липидов (липопротеинов), входящих в состав цитомембраны. Толщина гликокаликса составляет около 50 нм. При изучении в электронном микроскопе он имеет вид умеренно электронноплотного слоя, который хорошо выявляется с помощью красителя рутениевого красного. В гликокаликсе располагаются поверхностные белки мембран, частично – и полуинтегральные белки. Некоторые из белков гликокаликса не являются белками клетки, а адсорбируются в нем. В некоторых случаях эти белки являются ферментами. Так, например, в гликокаликсе эпителиоцитов тонкой кишки в большом количестве адсорбируются пищеварительные ферменты, секретируемые поджелудочной железой. Эти ферменты осуществляют пристеночное и мембранное пищеварение. В гликокаликсе находятся также рецепторы гистосовместимости, иммуноглобулины, рецепторы гормонов.

Функции гликокаликса: 1. Рецепторная (распознавание молекул гормонов, нейромедиаторов, соседних клеток и межклеточного вещества); 2. Межклеточные (адгезионные) контакты и взаимодействия; 3. Ориентация белков в мембране; 4. Участие в транспорте веществ. 5. Участие в пристеночном пищеварении (в тонкой кишке).

ТЕРМИНАЛЬНОЕ СПЛЕТЕНИЕ. Этот слой часто называют **кортикальным слоем** клетки. В его состав входят: 1) сократительные структуры - **актиновые филаменты**, которые располагаются наиболее поверхностно и связаны с белками плазмолеммы; 2) опорный аппарат - **кератиновые филаменты** и **микротрубочки**. Подмембранный слой с одной стороны тесно связан с цитоскелетом, с другой - с рецепторами гликокаликса.

Функции терминального сплетения следующие: 1) поддержание формы клетки, обеспечение ее упругости; 2) изменения клеточной поверхности, за счет чего клетка осуществляет эндо- и экзоцитоз, движение, секрецию веществ; 3) латеральное перемещение белковых молекул плазмолеммы; 4) подмембранный слой связывает клеточную поверхность с компонентами цитоплазмы, поддерживает их упорядоченное расположение.

СТРУКТУРНЫЕ ОСНОВЫ БАРЬЕРНОЙ, РЕЦЕПТОРНОЙ И ТРАНСПОРТНОЙ ФУНКЦИЙ ПЛАЗМОЛЕММЫ

ПЛАЗМОЛЕММА КАК ВНЕШНИЙ БАРЬЕР КЛЕТКИ. Плазмолемма является поверхностной оболочкой клетки, отграничивающей ее от внекле-

точной среды. Она служит избирательным барьером, который, с одной стороны, ограничивает или предотвращает поступление некоторых веществ в клетку, с другой, наоборот, способствует их быстрому проникновению во внутриклеточную среду. Этим самым плазмолемма обеспечивает поддержание постоянства внутренней среды клетки, которая существенно отличается от внеклеточной среды. Регулируя поток ионов из межклеточной среды в клетку и наоборот, неповрежденная плазмолемма обеспечивает поддержание оптимального количества внутриклеточной жидкости и тем самым предохраняет клетку от разрыва или, наоборот, сморщивания. Как известно, гиалоплазма представляет собой гипертоническую среду, поэтому нарушение целостности плазмолеммы ведет к проникновению в клетку избыточного количества жидкости и гибели клетки от осмотического шока. Это происходит, например, при действии на клетку-мишень цитотоксических Т-лимфоцитов и натуральных киллеров. Эти клетки содержат цитоплазматические гранулы, в которых находятся *перфорины* – мономерные белки, которые после экзоцитоза связываются с плазмолеммой клетки-мишени и в присутствии Ca^{2+} полимеризуются, образуя в ней трансмембранные поры. Это вызывает гибель клетки-мишени (см. раздел Апоптоз клетки).

Барьерно-защитная функция плазмолеммы заключается также в том, что макромолекулы и достаточно плотные и крупные микрочастицы могут проникать в клетку только в мембранной упаковке, которая образуется из плазмолеммы и внутри клетки отделяет эти субстраты от клеточных структур. Если эти поглощенные вещества не могут быть клеткой расщеплены, они в упакованном состоянии транспортируются на противоположную сторону клетки и удаляются из нее (см. Эндоцитоз, Трансцитоз и Экзоцитоз).

ЦИТОРЕЦЕПТОРЫ. *Циторецепторы представляют собой генетически детерминированные макромолекулы на поверхности клетки, в ее цитоплазме или ядре, которые способны воспринимать специфические сигналы химической или физической природы, передавать воспринятую информацию в клетку или внутри ее, тем самым иницируя ответную реакцию клетки на раздражитель.* Многие сигнальные молекулы могут располагаться на других клетках, обеспечивая **межклеточные взаимодействия**. Сигнальные вещества химической природы называются **лигандами** (лат. *ligare* – связывать). В качестве лигандов могут быть гормоны, нейромедиаторы, факторы роста, цитокины и другие молекулы. Лиганды являются первыми посредниками при передаче информации в клетку, которая в этом случае называется клеткой-мишенью. Физико-химическая природа лигандов различна. Они подразделяются на гидрофильные, или полярные, и гидрофобные (аполярные, жирорастворимые).

Гидрофильные молекулы не способны проникать через плазмолемму и в связи с этим оказывают свое влияние на клетку через поверхностные ре-

цепторы. К таким лигандам относятся, например, пептидные гормоны, цитокины, нейромедиаторы, антигены и др.

Гидрофобные, или жирорастворимые молекулы (например, стероидные и тиреоидные гормоны, витамин Д₃) способны диффундировать через плазмолемму и связываться с рецепторами, расположенными на внутриклеточных структурах (органеллы, компоненты ядра).

Таким образом, в соответствии со своей локализацией рецепторы делятся на **поверхностные** и **внутриклеточные**, а внутриклеточные подразделяются на **цитоплазматические** и **ядерные**.

Поверхностные (мембранные) рецепторы образованы гликопротеинами и липопротеинами плазмолеммы (Рис. 3.5). Поверхностные рецепторы предназначены для полярных лигандов, т.е. веществ, которые не могут проникнуть через клеточную мембрану внутрь клетки и оказывают свое действие на нее через систему внешних рецепторов и вторичных посредников. В этих рецепторах большую роль играет гликокаликс, образующий своеобразные “антенны”, состоящие из нескольких моно(олиго)сахаридных участков. Эти участки имеют разную конфигурацию, благодаря чему могут связываться с самыми различными химическими веществами. Компоненты гликокаликса распознают различные внешние сигналы: молекулы гормонов, нейромедиаторов, факторов роста, цитокинов, генетически чуждые вещества и др. Рецепторные белки и углеводные участки часто связаны с ферментами (**каталитические рецепторы**). Через поверхностные рецепторы осуществляется регуляция таких функций клетки, как: 1) изменение проницаемости плазмолеммы для ионов и формирование электрического потенциала; 2) секреторный процесс; 3) выделение из клетки конечных продуктов обмена веществ; 4) метаболизм; 4) сокращение.

После связывания лиганда с поверхностным рецептором последний претерпевает конформационные изменения, активизируется и включает внутри клетки синтез вторичного посредника (**мессенджера**), который, в свою очередь, запускает цепь внутриклеточных процессов, изменяющих функциональное состояние клетки. Поверхностные рецепторы, как правило, состоят из трех частей (доменов): 1) **внемембранный домен** непосредственно взаимодействует с лигандом; 2) **внутримембранный (трансмембранный) домен**, подвергаясь конформационным изменениям, передает сигнал на 3) **цитоплазматический домен**, включающий биосинтез вторичного посредника.

В качестве вторичного посредника выступают циклический аденозинмонофосфат (цАМФ), циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ). Образование этих мессенджеров катализируется соответственно аденилатциклазой и гуанилатциклазой. Помимо цАМФ и цГМФ, в роли мессенджеров клетка использует кальций, инозитолтрифосфат, диацилглицерол и другие.

Поверхностные рецепторы подразделяются на:

- каталитические рецепторы;
- рецепторы, связанные с ионными каналами;
- рецепторы, связанные с G-белками;
- рецепторы, связывающие молекулы внеклеточного матрикса с цитоскелетом.

1. Каталитические рецепторы. В этих рецепторах цитоплазматическая часть является ферментом, который обеспечивает образование второго посредника (цАМФ, цГМФ), запуская каскад биохимических реакций. В процессе этих реакций происходит изменение метаболизма клетки и различных цитофизиологических процессов. Так построены рецепторы инсулина, факторов роста и др.

2. Рецепторы, связанные с каналами. В этих рецепторах присоединение лиганда изменяет деятельность **воротного механизма** в трансмембранном канале, связанном с рецептором. Это ведет либо к открытию, либо к закрытию канала, изменению проницаемости ионов, перераспределению электрического заряда в мембране и формированию нервного импульса. Подобные рецепторы находятся в нервных клетках и обеспечивают межнейрональную коммуникацию. К ним относятся, например, Н-холинорецепторы, рецепторы глицина, γ -аминомасляной кислоты и другие. Перечисленные лиганды являются **нейромедиаторами** (опосредуют передачу нервного импульса).

3. Рецепторы, связанные с G-белком. Такие рецепторы представляют собой трансмембранные белки, которые могут быть связаны либо с ионным каналом, либо с ферментом. Цитоплазматический домен этих рецепторов представлен α -, β - и γ -субъединицами G-белка. G-белки - белки, связывающие гуаниновые нуклеотиды, в частности, **гуанозиндифосфат (ГДФ)** и **гуанозинтрифосфат (ГТФ)**. Вне действия лиганда комплекс G-белков связан с ГДФ. После связывания рецептора с сигнальной молекулой происходит замена ГДФ на ГТФ, высвобождается α -субъединица G-белка, которая передает сигнал на эффекторные молекулы, в частности, на фермент **аденилатциклазу**, синтезирующую вторичный посредник **циклический аденозинмонофосфат (цАМФ)**. Помимо активации аденилатциклазы G-белки активируют кальциевые каналы, а также ряд других ферментов, в том числе и фосфолипазы. В связи с этим в качестве вторичного посредника могут выступать и молекулы кальция. Через рецепторы, связанные G-белками, опосредуется действие на клетку подавляющего большинства гормонов и нейромедиаторов.

Описанный тип G-белка называют **тримером**, или **классическим G-белком**, поскольку он состоит из трех субъединиц. Помимо него, существует небольшой **G-белок-мономер**, или **Ras-G-белок**. Так же, как и классический G-белок, он существует в неактивной (связан с ГДФ) и активной

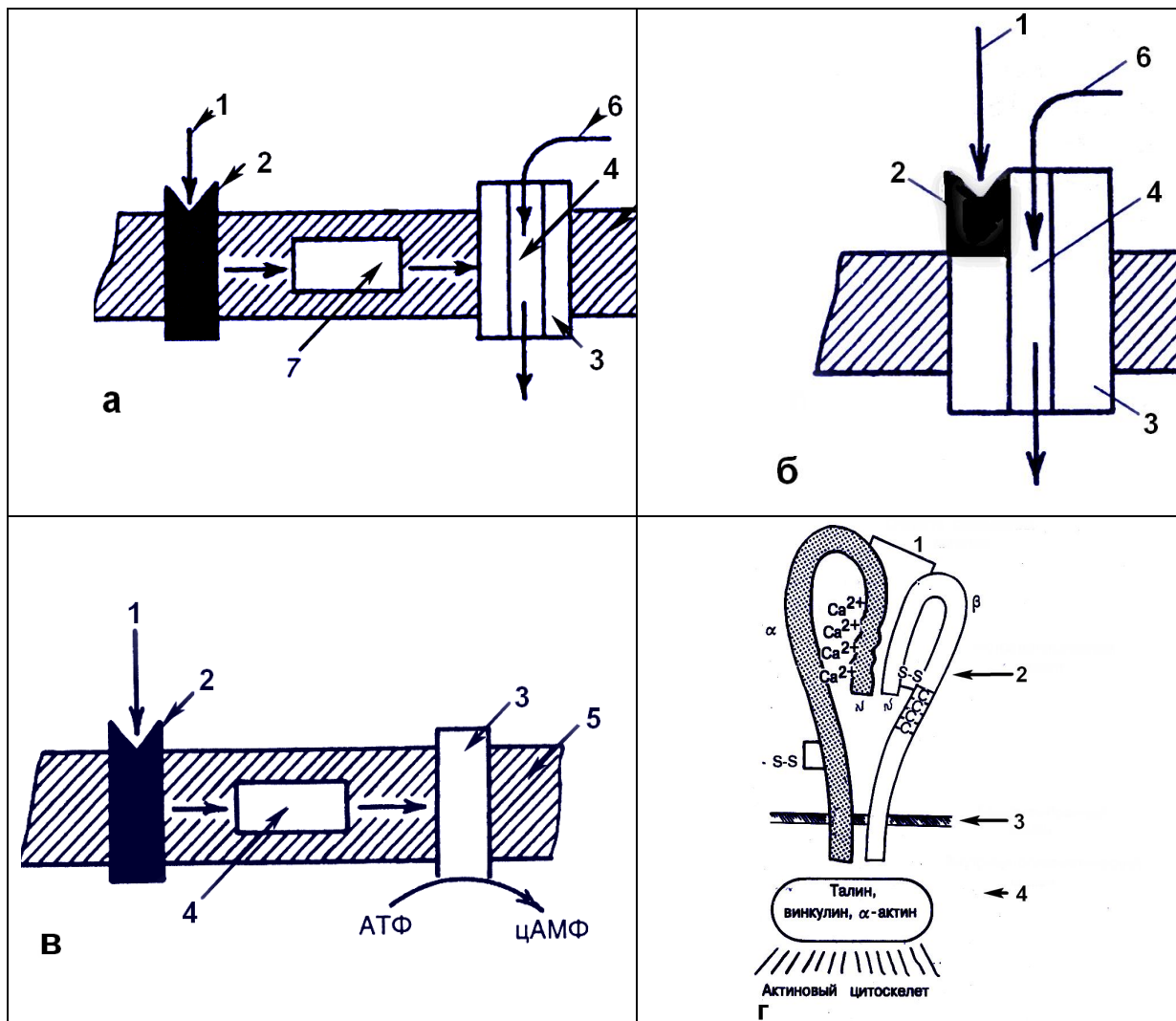


Рис. 3.5. Типы поверхностных рецепторов клетки:

а – рецептор, связанный с G-белком: 1 – взаимодействующий с рецептором лиганд; 2 – рецептор; 3 – стенка ионного канала, являющегося эффектором; 4 – ионный канал; 5 – плазмолемма; 7 – сопрягающее звено, представленное G-белком. В данном случае этот белок передает воздействие с рецепторного звена на ионный канал, обеспечивая широкую возможность для управления этим каналом;

б – рецептор, связанный с ионным каналом: 1 – лиганд; 2 – рецепторное звено, расположенное непосредственно в ионном канале; 3 – стенка ионного канала (эффектор); 4 – ионный канал; 5 – плазмолемма; 6 – ион. Отличием данного рецепторного комплекса от предыдущего является отсутствие G-белка как сопрягающего звена. Это, с одной стороны, обеспечивает быстроту передачи сигнала, но, с другой, ограничивает возможность регуляции передачи сигнала;

в – рецептор, связанный с ферментом (в данном случае с аденилатциклазой, которая вырабатывает вторичный посредник – цАМФ): 1 – лиганд; 2 – рецепторное звено; 3 – эффекторное звено, представленное ферментами (в данном случае аденилатциклаза); 4 – сопрягающее звено, представленное Gi-белком; 5 – плазмолемма.

г – рецептор, связанный с межклеточным матриксом – интегрин: 1 – область связывания с лигандом; 2 – экстрацеллюлярный домен (часть) интегрина; 3 – трансмембранный домен интегрина; 4 – внутриклеточный домен интегрина (а, б, в – по В.Ф. Пучкову; г – по М.А. Пальцеву и А.А. Иванову)

(связанной с ГТФ) формах. Через рецепторы, связанные с Ras-G-белком, опосредуются важные процессы: регуляции митотической активности клеток, биосинтеза белка, в том числе молекул клеточной адгезии, экзоцитоза и др. Как оказалось, Ras-G-белок аналогичен белку, кодируемому геном одного из онковирусов. Указанный белок, вызывающий неконтролируемую пролиферацию клеток, приводит к развитию рака. В настоящее время открыты и другие разновидности G-белков: G_s , G_i , G_q , G_o , G_t , G_{olf} , GPA1 и др., которые участвуют в регуляции разнообразнейших функций клеток.

4. Рецепторы, связывающие молекулы внеклеточного матрикса с цитоскелетом. К таким рецепторам относят, например, **интегрины**. Они относятся к **молекулам адгезии клеток (МАК)**, см. ниже и рис. 3.5). Интегрины - трансмембранные белки, воспринимающие как лиганды молекулы внеклеточного матрикса, в частности, **фибронектина** и **ламнина**, так и рецепторы других клеток. В связи с этим в отдельных руководствах они в последнее время не выделяются в отдельную группу. Взаимодействуя с фибронектином, интегрины передают сигналы с внеклеточного матрикса на клетку, поскольку, с одной стороны, фибронектин связывается с другими молекулами внеклеточного матрикса (фибрином, коллагеном, гепарином и др.), а интегрин при помощи ряда других белков (таллин, винкулин, α -актинин) - с цитоскелетом.

Таким образом, влияние молекул внеклеточного матрикса может передаваться на компоненты цитоскелета. В результате изменяется состояние подмембранного слоя клетки, которая может начать движение, экзоцитоз, эндоцитоз, активизировать обмен веществ, приступить к митотическому делению и другим видам деятельности.

Внутриклеточные рецепторы находятся внутри клетки: в цитоплазме, на мембранах органелл (**цитоплазматические рецепторы**), в ядре (**ядерные рецепторы**). Они являются белками и предназначены для гормонов и других биологически активных веществ, которые в силу неполярности своих молекул могут легко проникать внутрь клетки (стероидные и тиреоидные гормоны, витамин D_3 , ретиноиды). В цитоплазме находятся рецепторы к таким стероидным гормонам, как глюко- и минералокортикостероиды, андрогены и прогестерон. Особый интерес представляют **ядерные рецепторы**. С этими рецепторами связываются такие стероидные гормоны, как эстрогены, а также тиреоидные гормоны, ретиноиды, витамин D_3 . Молекулы таких рецепторов состоят из 2 участков: участка для связывания с гормоном и участка, взаимодействующего со специфическими участками ДНК в ядре. Активация рецептора лигандом повышает его сродство к ДНК и обеспечивает связывание со специфическими генами, экспрессия которых изменяет функциональное состояние клетки через синтез ряда ферментов. Ядерные рецепторы являются **факторами транскрипции**. Некоторые из

них относятся к **протоонкогенам** - генам нормального генома, регулирующим пролиферацию клеток органов-мишеней, их дифференцировку и межклеточные взаимодействия. В результате соматических мутаций в протоонкогенах может происходить злокачественное перерождение клеток.

Внутриклеточные рецепторы могут находиться также на мембранах органелл. Например, на митохондриях содержатся рецепторы к тиреоидным гормонам. Эти же гормоны способны связываться и с другими цитоплазматическими структурами, а также с плазматическими мембранами, однако роль этого феномена пока не раскрыта.

Таким образом, через внутриклеточные рецепторы опосредуются внешние сигналы, регулирующие активность клеточного генома, интенсивность метаболизма через синтез ферментов, деление клеток, их дифференцировку, апоптоз

Молекулы адгезии клеток (МАК) С поверхностными рецепторами клеток связан такой феномен, как клеточная адгезия.

Адгезия - процесс взаимодействия специфических гликопротеинов соприкасающихся плазматических мембран распознающих друг друга клеток или клеток и внеклеточного матрикса. Если при этом гликопротеины образуют связи, происходит адгезия, а затем формирование прочных межклеточных контактов или контактов клетки и межклеточного матрикса.

Все молекулы клеточной адгезии являются разновидностью рецепторов и подразделяются на 5 классов.

1. Кадгерини. Это трансмембранные гликопротеины, использующие для адгезии ионы кальция (Рис.3.6). С их помощью между клетками формируются кальциевые мостики. Так же, как и другие поверхностные рецепторы клеток, кадгерини состоят из трех доменов: внеклеточного, мембранного и цитоплазматического. Цитоплазматический домен отвечает за организацию цитоскелета, связываясь с его компонентами с помощью белков **катенинов**. Внеклеточный домен обеспечивает адгезионные взаимодействия клеток с другими клетками в присутствии ионов кальция. Мембранный домен обеспечивает взаимосвязь цитоплазматического и внеклеточного доменов. Различают 3 класса кадгерининов: **1. Е-кадгерини** обнаружены в эпителиальных тканях, где имеют большое значение для интеграции клеток. **2. N-кадгерини** присутствуют в нервной и мышечной тканях. **3. Р-кадгерини** выявляются в плаценте, эпителиальных, а также в других тканях, но только на определенных этапах их дифференцировки. Таким образом, функциями кадгерининов являются следующие: обеспечение межклеточных взаимодействий дефинитивных тканей, их структурной целостности; поддержание поллярности клеток, формирующих эти ткани (в особенности эпителиев); участие в процессах гисто- и органогенеза.

2. Интегрины. Интегрины (Рис. 3.5, г) представляют собой мембранные рецепторы для белковых молекул внеклеточного матрикса - фибронектина, ламинина и др. Они связывают внеклеточный матрикс с актиновыми

микрофиламентами цитоскелета при помощи внутриклеточных белков *талина*, *винкулина*, *α -актинина*. Установлено также, что интегрины эпителиальных клеток при образовании ими полудесмосом с базальной мембраной взаимодействуют и с промежуточными кератиновыми филаментами.

Вместе с тем, интегрины функционируют не только как клеточно-внеклеточные, но и как клеточно-клеточные адгезионные молекулы (Рис. 3.6). Это зависит от разновидности интегрина.

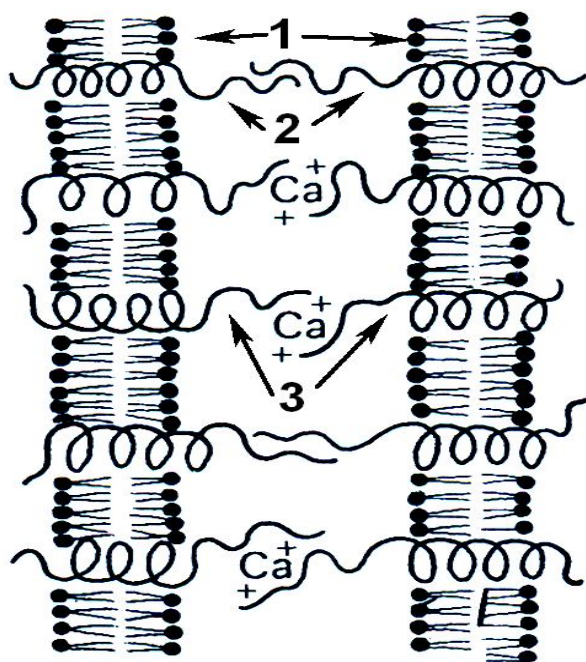


Рис. 3.6. Схема строения кадгеринов и интегринов.

1 – плазмолеммы взаимодействующих клеток; 2 – интегрины; 3 – кадгерина (по Ю.И. Афанасьеву и соавт.).

Все интегрины построены из двух полипептидных цепей: α и β . Функциональная активность интегринов определяется в основном β -цепью. В связи с этим выделяют 3 подсемейства интегринов: β_1 - β_2 - и β_3 . β_1 -интегрины обеспечивают взаимодействие клетки с внеклеточным матриксом, β_2 – адгезию

лейкоцитов к эндотелию или к другим иммунокомпетентным клеткам. β_3 -интегрины (их называют также **цитоадгезинами**) участвуют в адгезии тромбоцитов и нейтрофильных лейкоцитов при воспалительных процессах в очагах воспаления. Для реализации адгезивных свойств интегринов необходимы катионы магния и кальция.

Через интегрины может передаваться информация к клеточному ядру от плазмолеммы и компонентов межклеточного вещества.

3. Селектины. Селектиновые молекулы клеточной адгезии находятся на лейкоцитах, тромбоцитах и эндотелиоцитах. Различают 3 разновидности селектинов: **Е селектин** содержится только на эндотелиоцитах (**Е** – первая буква от endothelium); **Р-селектин** обнаружен на активированных тромбоцитах (**Р** – platelets - тромбоциты) и эндотелиоцитах, а **L-селектин** - на лейкоцитах (**L** – leucocytus). Селектины обеспечивают прилипание лейкоцитов к эндотелию **сосудов** и тем самым - лейкоцитарно-эндотелиальные взаимодействия, в процессе которых осуществляется миграция лейкоцитов через стенки сосудов в ткани. (Рис. 3.7).

4. Семейство иммуноглобулинов. Эти молекулы играют важную роль во взаимодействии клеток в иммунном ответе, а также в эмбриогенезе (в

процессах гисто- и органогенеза), заживлении ран и др. К иммуноглобулиновым адгезионным молекулам относятся такие молекулы, как ICAM-1 (от англ. **I**nter**c**ellular **A**dhesion **M**olecula-1), VCAM-1 (**V**ascular **C**ellular **A**dhesion **M**olecula-1) (Рис. 3.7).

5. Гоминговые молекулы (от англ. Home – возвращаться домой). Эти молекулы обеспечивают взаимодействие лимфоцитов с эндотелием, их миграцию и заселение ими специфических зон иммунокомпетентных органов. В последнее время эту разновидность МКА как самостоятельную не выделяют. Показано, что роль гоминговых молекул могут играть интегрины, L-селектин и CD44 (CD – кластер дифференцировки).

Таким образом, адгезия является важным звеном клеточной рецепции, играет большую роль в межклеточных взаимодействиях и во взаимодействиях клеток с внеклеточным матриксом. Она абсолютно необходима при таких общебиологических процессах, как эмбриогенез, иммунный ответ, рост, регенерация, воспаление и др. Нарушение клеточной адгезии в форме ослабления или полного исчезновения имеет место при метастазировании злокачественных опухолей. Адгезионные механизмы участвуют и в поддержании внутриклеточного и тканевого гомеостаза.

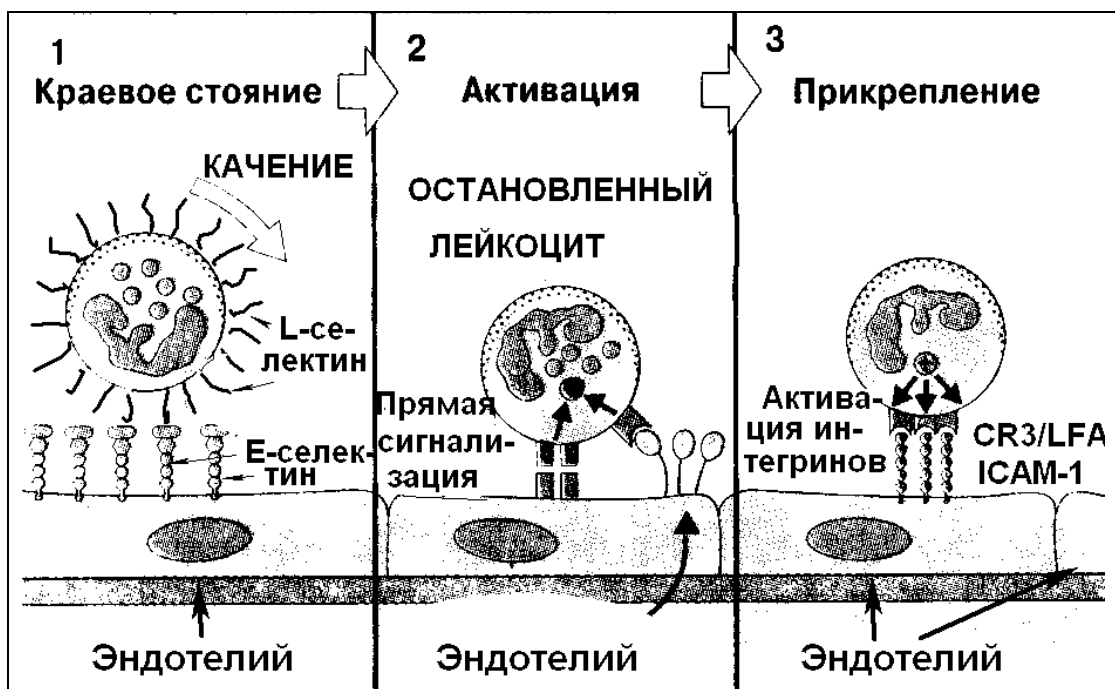


Рис. 3. 7. Роль молекул клеточной адгезии в миграции лейкоцитов через сосудистую стенку. 1 – краевое стояние и качение лейкоцита обеспечиваемое L-селектинами на поверхности лейкоцита и E-селектинами на поверхности эндотелиоцита; 2 – хемокины, выделяемые из очага воспаления, воздействуют на рецепторы лейкоцита, стимулируя появление новых рецепторов; 3 – за счет активации интегринов (CR3/LFA-1) и иммуноглобулиновых МАК (ICAM – интерцеллюлярные адгезионные молекулы) лейкоцит прикрепляется к эндотелию для последующей миграции через сосудистую стенку в ткани (по А. Ройту и соавт.).

УЧАСТИЕ ПЛАЗМОЛЕММЫ В ТРАНСПОРТЕ ВЕЩЕСТВ В КЛЕТКУ

Клетка является открытой системой и, несмотря на определенную изолированность от внеклеточной среды, постоянно обменивается с ней различными веществами. Этот процесс является необходимым условием нормальной жизнедеятельности клетки. Поэтому плазмолемма наряду с выполнением функции эффективного внешнего барьера одновременно обеспечивает транспорт веществ как в клетку, так и из нее. Однако не все вещества могут беспрепятственно проникать через плазмолемму, поэтому говорят об ее **избирательной проницаемости**.

Транспорт веществ в клетку зависит от размера транспортируемых молекул и подразделяется на:

-**транспорт малых молекул: пассивная и облегченная диффузия; активный транспорт**

-**транспорт крупных молекул: эндоцитоз, экзоцитоз (транспорт в мембранной упаковке).**

Транспорт малых молекул

Пассивная (простая диффузия) осуществляется в обоих направлениях и может осуществляться либо по бесканальному пути, либо через ионные каналы, но без специализированных белков-переносчиков (Рис. 3.8). Бесканальным способом транспортируются мелкие незаряженные молекулы, свободно проникающие через липидный бислой плазмолеммы. В некоторых клетках (например, нейронах) пассивная диффузия осуществляется через ионные каналы. Эти каналы представляют собой комплекс белковых молекул (или белковых субъединиц), формирующих в плазмолемме небольшую сквозную пору. Транспорт веществ при пассивной диффузии обеспечивается по градиенту концентрации или электрохимическому градиенту. Он осуществляется в обоих направлениях, не требует энергии и является низкоспецифичным. С его помощью транспортируются молекулярные кислород и азот, вода, углекислый газ (бесканальная диффузия), а также наиболее важные ионы (Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Cl^- (диффузия через ионные каналы без белков-переносчиков).

Облегченная диффузия отличается от простой, во-первых, более высокой специфичностью, во-вторых, задействованием белков-переносчиков и ионных каналов. От **активного переноса** (см. ниже) она отличается тем, что не требует энергии. Ионные каналы обладают так называемым **воротным механизмом** и поэтому в открытом состоянии находятся только определенное время. Воротный механизм может быть потенциалзависимым, лигандзависимым, G-белок-зависимым, механозависимым, Ca^{2+} -зависимым. В первом случае этот механизм срабатывает при изменении мембранного потенциала, во втором – при связывании лиганда с поверхностным рецептором (см. **рецепторы, связанные с ионными каналами**). Механозависимые

каналы находятся в клетках, подвергающихся деформации (например, механорецепторные нейроны, сенсоэпителиальные клетки внутреннего уха).

Процесс облегченной диффузии объясняют с помощью модели «пинг-понг». Как видно из рисунка 3.9, белки-переносчики согласно этой модели могут находиться в двух состояниях: 1) формируют воронку («чашу»), обращенную во внеклеточную среду в сторону веществ, требующих переноса; 2) «чаша» обращена в сторону цитоплазмы. Переход от позиции «понг» к позиции «пинг» и, наоборот, связан с конформационными изменениями белков-переносчиков.

Для реализации облегченной диффузии существует множество белков-переносчиков (*ионофоров*). Так, для диффузии глюкозы в клетку существуют белки-переносчики с общим названием GLUT. Описано не менее 6 таких белков. Белок GLUT3, например, обеспечивает поступление глюкозы в клетки мозга, которые получают энергию только за счет ее метаболизма. При этом транспорт глюкозы в нейроны в отличие от большинства других клеток является инсулиннезависимым. GLUT5 находится на плазмолемме клеток кишечного эпителия и обеспечивает поступление глюкозы из кишечника в эти клетки, а GLUT2 ответственен за транспорт ее из указанных клеток в соединительную ткань слизистой оболочки тонкой кишки.

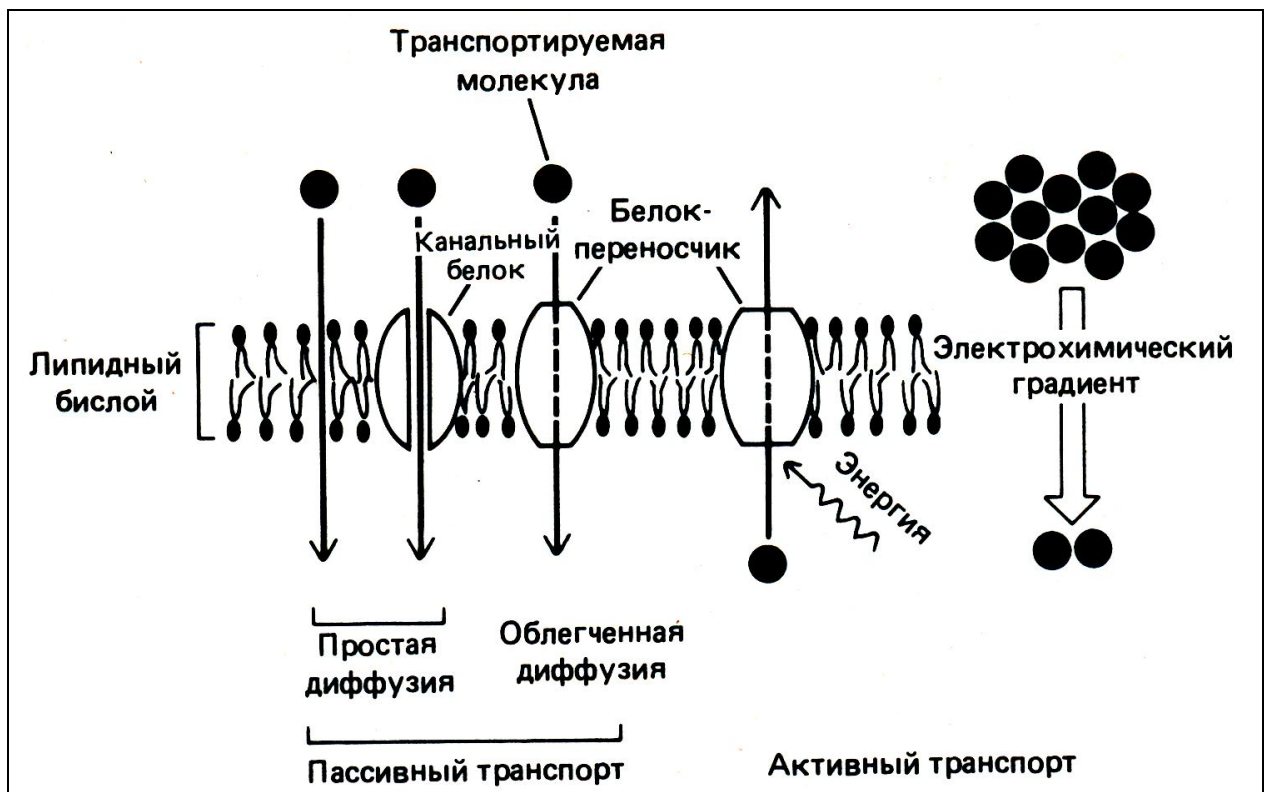


Рис. 3.8. Схематическое изображение типов транспортных систем (по Б. Альберс и соавт.).

Одними из наиболее многочисленных ионных каналов являются *водные каналы*, которые называются *аквапоридами*. Они участвуют в поддер-

жании водного гомеостаза в организме. Большое количество этих каналов находится в канальцах нефронов и собирательных трубочках почек (см. Мочевую систему)

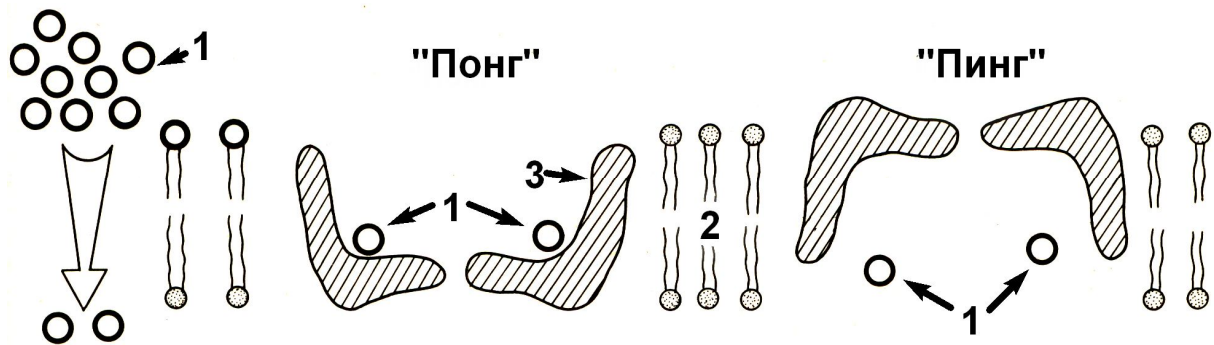


Рис. 3.9. Облегченная диффузия, механизм «пинг-понг»:

Белок-переносчик 3 связывает вещество, находящееся в растворе с высокой его концентрацией по одну сторону плазмолеммы. Затем в переносчике происходят конформационные изменения («понг» → «пинг»), в результате которых это вещество высвобождается по другую сторону плазмолеммы. Свободный переносчик возвращается в исходное состояние («пинг» → «понг»), и цикл завершается (по Р. Марри и соавт.).

В зависимости от направления транспорта и количества переносимых в ходе его веществ выделяют *унипорт* и *котранспорт*, который подразделяется на *симпорт* и *антипорт*. Унипорт представляет собой транспортный процесс, при котором осуществляется перенос одготипных молекул как в клетку, так и из клетки. При котранспорте транспортируются разные типы молекул в одном направлении (симпорт) или в противоположных направлениях (антипорт). Транспортировка может осуществляться либо одновременно, либо последовательно, но в эквивалентных объемах.

Активный транспорт представляет собой транспорт веществ против градиента концентрации и электрохимического градиента. Для его реализации необходима энергия распада АТФ, а также белки-переносчики. Распад АТФ катализируется ферментами, называемыми *АТФазами*. С помощью активного переноса транспортируются ионы натрия, калия, кальция, водорода. В соответствии с этим существуют Na^+ -, K^+ -, H^+ -, K^+ -, Ca^{2+} -АТФазы.

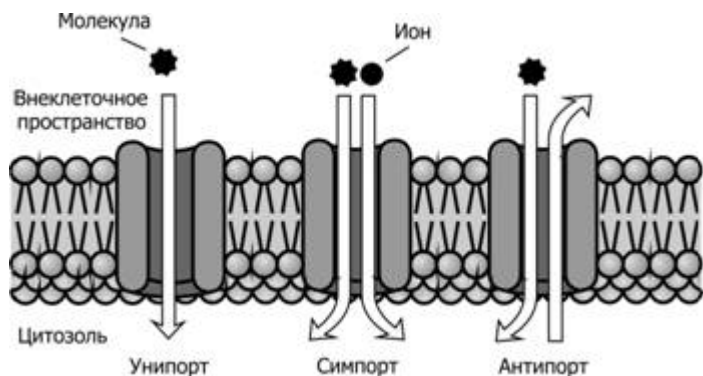
Транспорт крупных молекул

Эта разновидность транспорта осуществляется с помощью эндоцитоза и экзоцитоза.

Эндоцитоз - это процесс поступления в клетку макромолекул из внеклеточного пространства. Он подразделяется на **фагоцитоз** (поступление в клетку твердых корпускулярных веществ) и **пиноцитоз** (поступление растворенных в воде веществ и жидкостей).

В зависимости от механизмов эндоцитоза он делится на **рецепторно-неопосредованный** и **рецепторно-опосредованный** эндоцитоз. При рецеп-

торно-неопосредованном эндоцитозе внеклеточный объект эндоцитоза захватывается в области инвагинации плазмолеммы клетки.



3.10. Схема транспорта (диффузии) веществ через плазмолемму (унипорт и котранспорт).

Вначале поглощаемое клеткой вещество оказывает неспецифическое воздействие на поверхностные рецепторы клетки, которое передается на подмембранный слой микрофиламентов и далее на остальную часть цитоскелета. Элементы последнего вызывают впячивание плазмолеммы – формируется ниша, или ямка, кавеола. Размер кавеол составляет 50-80 нм. После образования кавеолы в нее поступает транспортируемое вещество. Ямка все более углубляется, затем края ее смыкаются с участием специальных белков слияния, расположенных в плазмолемме (*фузионные белки*). Образующийся пузырек (*ранняя эндосома*) отщепляется от основной мембраны и проникает внутрь клетки. Если пузырек содержит фагоцитируемую частицу, он называется **фагосомой**, если жидкость и растворенные в ней вещества - **пиноцитозным пузырьком** (Рис. 3.11, а). Фагосома может сливаться с первичными лизосомами с образованием фаголизосомы.

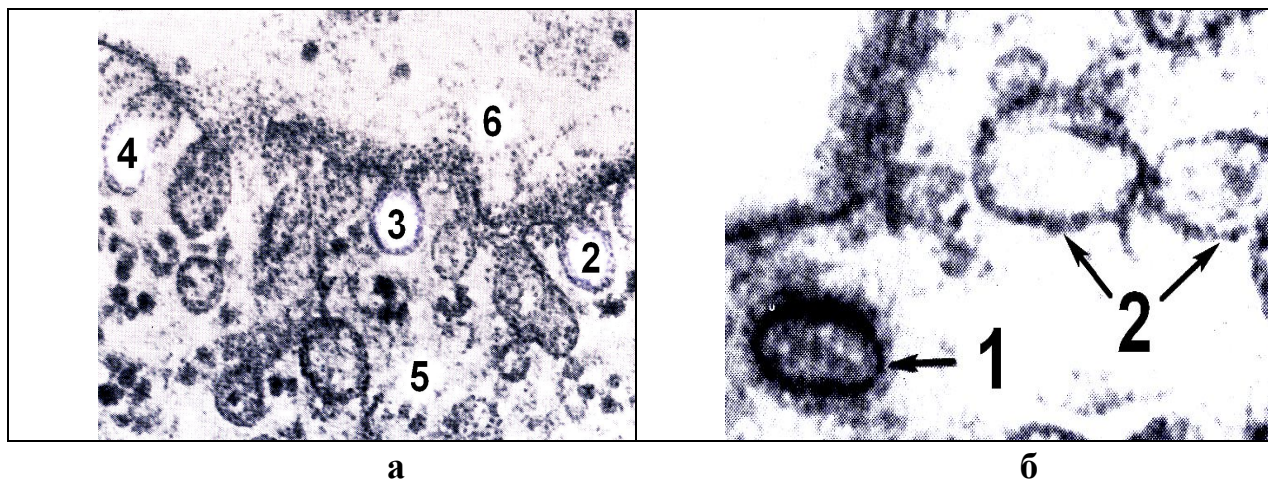


Рис. 3.11. Рецепторно-неопосредованный и рецепторно-опосредованный эндоцитоз.

а– рецепторно-неопосредованный пиноцитоз: 1-4 – различные формы микровезикул; 5 – цитоплазма эндотелиоцита; 6 – базальная мембрана;

б – рецепторно-опосредованный эндоцитоз: 1-2 – окаймленные пузырьки; 3 - окаймленная ямка; 4 – базальная мембрана; 5 – цитоплазма эндотелиоцита; 6 - поверхностная плазмолемма эндотелиоцита (по В.А Шахламову).

Вторая разновидность эндоцитоза опосредуется поверхностными рецепторами клетки, с которыми **специфически** связываются молекулы объекта эндоцитоза (**лиганда**, Рис. 3.11, б)). При этом происходит более быстрое поглощение лиганда в комплексе с рецепторами клетки (интенсивность эндоцитоза возрастает примерно в 1000 раз).

Очень часто при рецепторно-опосредованном эндоцитозе рецепторы клетки осуществляют **кэппинг**, т.е. мигрируют латерально и накапливаются в области образующихся эндоцитозных ямок. Одновременно вокруг эндоцитозных ямок накапливается белок **клатрин** или белки другой природы, образующие сетевидную оболочку. Так формируются **окаймленные пузырьки**. Содержимое этих пузырьков может подвергаться превращению внутри клетки только после утраты клатриновой оболочки. Без этого пузырек не может сливаться с лизосомами, другими клатриновыми пузырьками, т.е. происходит их депонирование в клетке на значительный период времени. Окаймленные пузырьки используются для транспорта иммуноглобулинов, желточных включений в овоците, факторов роста, липопротеинов низкой плотности и ряда других веществ. Они являются аккумуляторами клеточных рецепторов, т.к. в них происходит предпочтительное концентрирование рецепторных белков. Циторекцепторы, аккумулялированные в окаймленных пузырьках, служат своего рода депо рецепторов, поскольку их мембраны могут при необходимости встраиваться в цитолемму. Благодаря этому окаймленные пузырьки позволяют одновременно подвергнуть эндоцитозу большое количество молекул лиганда при экономичном расходовании цитомембран. В качестве примера рецепторно-опосредованного эндоцитоза можно привести фагоцитоз лейкоцитом бактерий, окруженных антителами. В данном случае иммуноглобулины (**опсонины**) используются как рецепторы лиганда, с которыми комплементарно взаимодействуют поверхностные рецепторы фагоцита. Рецепторно-опосредованный эндоцитоз задействован при внедрении в клетку вирусов (инфекционного гепатита, СПИДа, полиомиелита). Это позволяет указанным вирусам проникать в клетки-мишени в больших количествах и сохраняться в них длительное время.

Экзоцитоз - явление, в определенной степени противоположное эндоцитозу, “эндоцитоз наоборот”. Это выделение клеткой продуктов секреции или конечного обмена. В случае секрета секреторные гранулы, окруженные мембраной, полученной в комплексе Гольджи, передвигаются в результате деятельности цитоскелета к плазмолемме и сливаются с ней. Затем секреторный пузырек раскрывается, и секрет оказывается за пределами клетки. Экзоцитоз лежит в основе так называемой **мерокриновой секреции желез** (см. ЖЕЛЕЗЫ). Выделяемые из клетки путем экзоцитоза вещества могут оставаться на ее оболочке в виде рецепторов, участвовать в пищеварении (ферменты), выполнять защитные функции (слизь и другие вещества), входить в состав межклеточного вещества, либо после попадания в межклеточную жидкость играть роль сигнальных молекул (гормоны и др.) и т.д.

Пиноцитозные пузырьки могут оставаться в клетке, но могут и мигрировать на противоположную сторону клетки и там открываться с выделением своего содержимого. Это явление называется **транцитозом** и служит для транспорта веществ. Следовательно, транцитоз совмещает в себе эндоцитоз и экзоцитоз. Особенно интенсивно он протекает в клетках кровеносных и лимфатических сосудов – **эндотелиоцитах** (Рис. 3.12).

МЕЖКЛЕТОЧНЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ. КЛЕТОЧНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ (КОНТАКТЫ)

Межклеточные взаимодействия - это взаимодействия клеток друг с другом. Они могут быть как **дистантными**, т.е. на расстоянии, так и **контактными**. Дистантные взаимодействия осуществляются при помощи растворимых веществ (сигнальных молекул), секретируемых клетками в окружающую их среду и воздействующих на другие клетки. Эти вещества называются **медиаторами** (лат *media* – средний, находящийся в середине), или **посредниками**. В качестве медиаторов могут выступать гормоны, биогенные амины, антитела, цитокины и многие другие биологически активные вещества. Все эти вещества воздействуют на рецепторный аппарат клеток, с которыми взаимодействует выделившая медиатор клетка. Эти взаимодействия имеют место при иммунном ответе, эмбриональном развитии (**эмбриональная индукция**, см. ЭМБРИОЛОГИЮ) и при многих других важных клеточных реакциях. Данный вид межклеточных взаимодействий называют информационными взаимодействиями.

Кроме того, в многоклеточном организме все клетки связаны между собой при помощи клеточных контактов (**клеточные контакты**, или **клеточные соединения**).

Контактные взаимодействия возникают в процессе гистогенеза в эмбриональном периоде, а также в процессе регенерации тканей, и состоят из нескольких фаз, включая как начальный этап дистантные взаимодействия:

1. Узнавание одной клеткой другой клетки (может быть дистантным, при посредстве медиаторов, и контактным, при посредстве рецепторов).
2. Установление между клетками непрочных связей.
3. Формирование устойчивых межклеточных контактов. Вторая и третья фазы осуществляются при помощи **молекул клеточной адгезии** (Рис.3.13).

Все межклеточные соединения по своему функциональному назначению делятся на два основных типа:

1. **Механические**, предназначенные для механической связи клеток.
2. **Коммуникационные**, обеспечивающие химическую коммуникацию и сопряжение клеток.

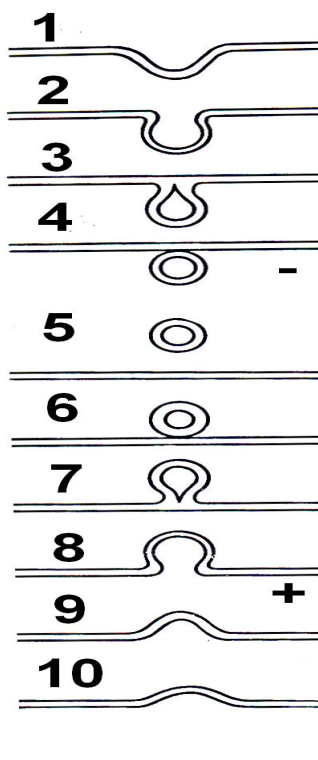


Рис. 3.12. Схема трансцитоза в эндотелиоцитах гемокapилляра (по В.А. Шахламову):

1,2 – формирование и углубление инвагинации в обращенной к просвету (люминальной) плазмолемме эндотелиоцита; 3,4 – формирование эндоцитозного пузырька. Знак «-» означает убыль люминальной плазмолеммы; 5 – перемещение пиноцитозного пузырька через цитоплазму эндотелиоцита; 6,7 – слияние мембраны пиноцитозного пузырька с базальной плазмолеммой эндотелиоцита; 8 – раскрытие пиноцитозного пузырька и выделение его содержимого в подэндотелиального пространства (экзоцитоз). Знак «+» означает прирост объема базальной плазмолеммы; 9,10 – постепенное выравнивание базальной плазмолеммы. Таким образом, в ходе трансцитоза происходит рециклинг плазмолеммы клетки: ее убыль при эндоцитозе (пиноцитозе) компенсируется приростом при экзоцитозе. Знаками (+) и (-) обозначены соответственно приращение и убыль плазмолеммы

В свою очередь, механические контакты подразделяются на адгезионные соединения и плотные контакты.

1. Адгезионные соединения основаны на явлении межклеточной адгезии с помощью МАК. Они подразделяются на три разновидности: простые межклеточные соединения, зубчатые межклеточные соединения (контакты по типу замка) и десмосомы.

- **простые межклеточные соединения.** При образовании этих контактов клетки сближаются своими плазмолеммами на расстояние около 20 нм. Пространство между плазмолеммами заполнено аморфным или фибриллярным материалом. На цитоплазматической стороне плазмолемм формируются электроноплотные пластинки, содержащие белки винкулин, плакоглобин, α -актинин и другие. В пластинки входят и закрепляются в них актиновые микрофиламенты. В образовании этих контактов принимают участие трансмембранные МАК кадгеринины.

- **интердигитационные межклеточные соединения.** Эти контакты характеризуются тем, что плазмолеммы контактирующих клеток либо инвагинируют, либо формируют пальцевидные выпячивания (дигитации). При этом дигитации одной клетки проникают в углубления плазмолеммы второй клетки (Рис. 3.14, а).

Десмосомы подразделяются на три разновидности: **точечные, опоясывающие и полудесмосомы.**

Точечные десмосомы (пятно десмосомы). Этот вид десмосом скрепляет клетки в отдельных местах наподобие заклепок при соединении двух металлических листов (Рис. 3.14, б). В области десмосомы плазмолеммы контактирующих клеток удалены на расстояние свыше 30 нм, что больше, чем в других контактах. При этом с внутренней стороны клеточных мембран двух

клеток находится электронноплотная пластинка прикрепления, связанная с сетью кератиновых микрофиламентов.

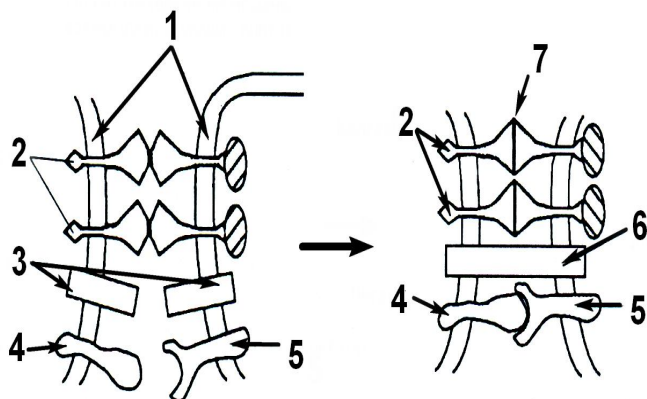


Рис. 3.13. Роль молекул клеточной адгезии в межклеточных взаимодействиях.

В процессе взаимодействия клетки вначале «узнают» друг друга при помощи расположенных в их плазмолеммах 1 кадгеринов 2, а затем прикрепляются друг к другу с участием ионов кальция 7. При этом из половинок коннексонов, состоящих из шести белков коннексинов 4, формируются коннексоны 6 (нексусы, щелевые контакты), с помощью которых клетки могут взаимодействовать при посредстве диффундирующих через коннексоны молекул. Кроме того, взаимодействие клеток может осуществляться с помощью встроенных в их плазмолеммы лигандов 4 и комплементарных к ним рецепторов 6 (по Б.М. Гамбинеру)

нонок коннексонов, состоящих из шести белков коннексинов 4, формируются коннексоны 6 (нексусы, щелевые контакты), с помощью которых клетки могут взаимодействовать при посредстве диффундирующих через коннексоны молекул. Кроме того, взаимодействие клеток может осуществляться с помощью встроенных в их плазмолеммы лигандов 4 и комплементарных к ним рецепторов 6 (по Б.М. Гамбинеру)

Эти филаменты заканчиваются в пластинке или проходят вдоль ее поверхности, поворачивают и возвращаются в более глубокие отделы цитоплазмы. В состав пластинки входят не менее 12 различных белков, среди которых наиболее изучены **десмоплакины** и **плакоглобины**, а также **десмоглеины** (в пластинках прикрепления располагаются только часть их молекул), **десмоколлины** и **кадгерины** (Рис. 3.14, в). Прилегающие друг к другу плотные пластинки двух клеток через межклеточное пространство соединены волокнами из адгезионных белков **десмоколлинов** и **десмоглеинов**. Эти адгезионные белки являются трансмембранными белками, связывают ионы кальция и объединяются с белками внутриклеточных пластинок (плакоглобинами и десмоплакинами) в единый комплекс, формируя в межклеточном пространстве электронноплотный материал.

Опоясывающие десмосомы (син. адгезивный поясок, *zonulae adherens*) располагаются вблизи апикального полюса эпителиальных клеток. Примером могут служить клетки эпителия слизистой оболочки тонкой кишки. Поскольку каждая клетка в эпителиальных тканях по периметру последовательно контактирует со многими другими клетками, то в результате образуется единый кольцевой межклеточный контакт, опоясывающий каждую клетку (поясок слияния).

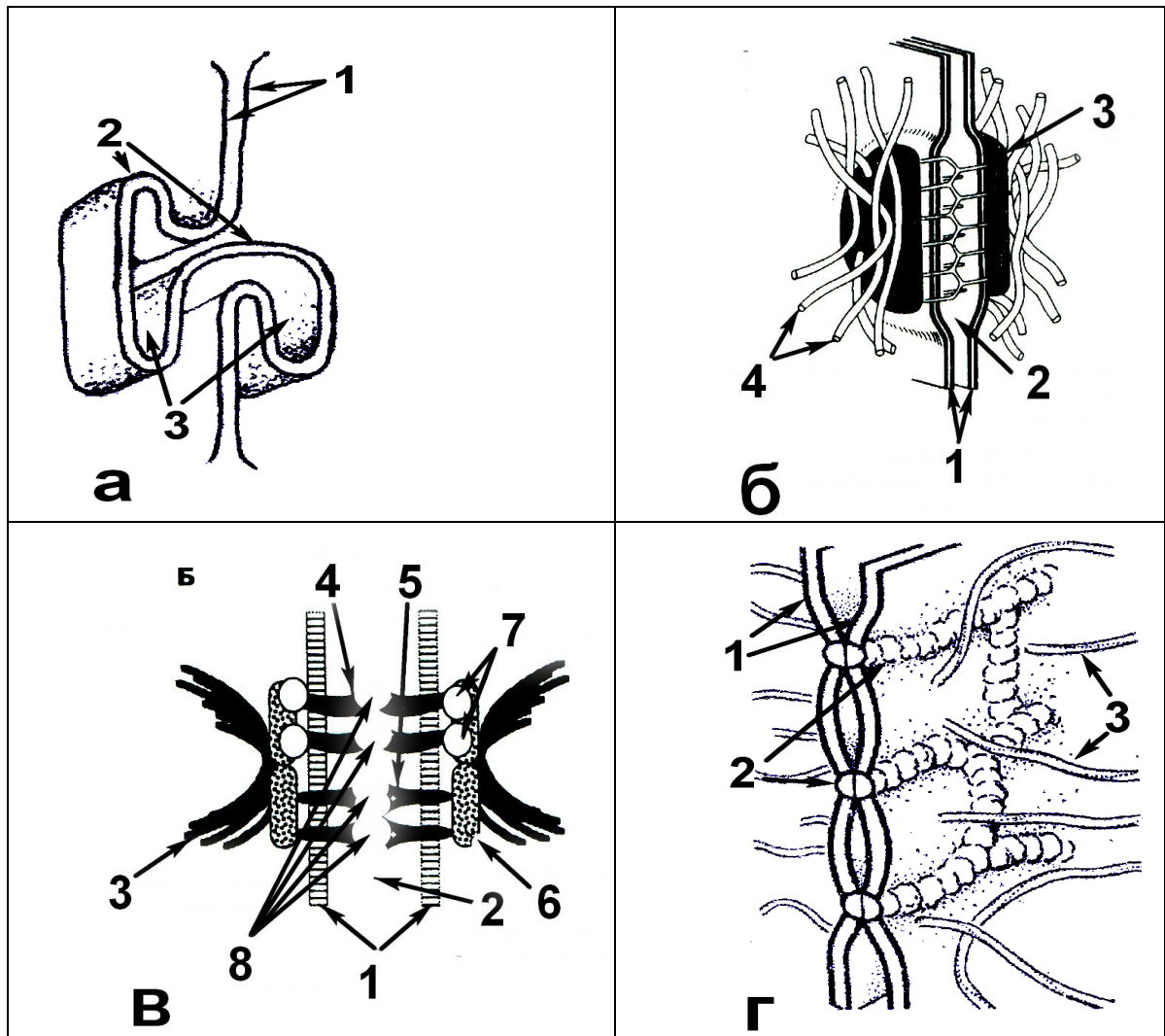


Рис. 3.14. Типы межклеточных соединений.

а – зубчатое соединение (соединение по типу замка): 1 – плазмолеммы клеток; 2, 3 – инвагинации;

б – строение точечной десмосомы: 1 – плазмолеммы контактирующих клеток; 2 – межклеточное пространство; 3 – цитоплазматическая пластинка; 4 – промежуточные кератиновые филаменты (по Б. Альбертсу и соавт.);

в – организация десмосомы: 1 – плазмолеммы контактирующих клеток; 2 – межклеточное пространство (десмоглея); 3 – промежуточные кератиновые филаменты; 4 – десмоглеин; 5 – десмоколлин; 6 – десмоплакин; 7 – десмоглобин; 8 – местонахождение ионов Ca^{+2} (по Б.М. Гамбинер);

г – плотный контакт: 1 – плазмолеммы контактирующих клеток; 2 – внутри-мембранные частицы; 3 – кератиновые филаменты.

Плазмолеммы соседних клеток в пояске слияния удалены друг от друга на расстояние 10-20 нм. Это расстояние занимает промежуточное положение между его значениями в десмосомах (более 30 нм) и в плотных контактах (5 нм) и поэтому иначе называются **промежуточными межклеточными соединениями**. В межклеточном пространстве имеется электронно-плотный материал. Пластинки прикрепления в опоясывающих десмосомах вместо указанных выше белков точечной десмосомы содержат белки **вин-**

кулин, плакоглобин, α -актинин. В пластинку прикрепления со стороны цитоплазмы вплетаются концы актиновых микрофиламентов. Они посредством белков винкулина, α -, β - катенинов и α -актинина связываются с молекулами трансмембранного адгезионного белка Е-кадгерина, которые с участием Ca^{2+} связывают плазмолеммы контактирующих клеток. Опоясывающие десмосомы помимо эпителия обнаруживаются во вставочных дисках (контакты между кардиомиоцитами).

Полудесмосомы представляют собой половину точечной десмосомы. Они прикрепляют эпителиальные клетки к базальной мембране. В качестве примера можно рассмотреть полудесмосомы эпидермиса. С их помощью кератиноциты его базального слоя прикрепляются к базальной мембране. Полудесмосома содержит только одну цитоплазматическую пластинку прикрепления, в которую внедрены промежуточные кератиновые филаменты. В состав полудесмосомы вместо кадгеринов входят интегрины. Кроме них, содержатся антигены буллёзного пемфигоида (БПА) и некоторые другие белки. При таком аутоиммунном заболевании, как буллезный пемфигоид, к БПА вырабатываются антитела, разрушающие их. Это ведет к дегенерации полудесмосом вплоть до их полного разрушения и к отслоению эпидермиса с образованием субэпидермальных пузырей.

2. Замыкающие соединения (плотные контакты, поясок замыкания, *zonula occludens*). Эти контакты являются наиболее прочными и тесными межклеточными контактами. Они не только механически связывают клетки друг с другом, но и препятствует прохождению между ними молекул. В плотных контактах клеточные мембраны подходят друг к другу на расстояние до 5 нм и связываются друг с другом при помощи специальных белков (Рис. 3.14, г). В результате распространение веществ по межклеточным пространствам становится невозможным. Формируется достаточно эффективный барьер проницаемости, через который, однако, может осуществляться регуляция транспортных процессов в эпителиальных тканях. Одновременно плотные контакты блокируют латеральную подвижность функционально различных белков, находящихся в апикальной и базолатеральной частях плазмолемм контактирующих клеток. Это обеспечивает поддержание полярности эпителиоцитов. Особенно важен такой барьер в эпителиальных тканях, расположенных на границе внешней и внутренней среды. Плотные контакты, в частности, находятся между каемчатыми эпителия тонкой кишки, эндотелиоцитами сосудов, альвеолоцитами, эпителиоцитами (нефроцитами) почечных канальцев.

Плотные контакты имеют вид лент, поясков шириной 0,1-0,5 мкм, окружающих клетку по окружности (чаще в области апикального полюса). Эти ленты образованы анастомозирующими друг с другом цепочками **внутримембранных частиц** размером около 10 нм. В состав плотных контактов входят интегральные белки, которые и формируют регулируемый барьер проницаемости. К ним относятся **окклюдины, клаудины** и **молекулы**

адгезионного контакта JAM (*Junction Adhesion Molecule*). Цитоплазматический домен окклюдина через белки zonula occludens ZO-1, ZO-2 и ZO-3 связан с актиновыми микрофиламентами цитоскелета.

Для организации плотных контактов необходимы также ионы кальция и магния. Проницаемость плотного контакта обратно пропорциональна числу цепочек внутримембранных частиц. В процессе функционирования может происходить перестройка контактов, связанная с изменением степени полимеризации окклюдина. Имеет место и такое явление, как временное размыкание этих контактов, например, при миграции лейкоцитов через сосудистый эндотелий.

Рассмотренные межклеточные контакты обеспечивают механическую связь клеток и называются механическими соединениями. Помимо этих контактов, существуют межклеточные соединения, которые обеспечивают химическую коммуникацию клеток. К таким контактам относятся коммуникационные (проводящие) соединения.

4. Коммуникационные соединения. В этих контактах может осуществляться передача малых молекул из одной клетки в другую. При этом плазмолеммы контактирующих клеток подходят друг к другу на расстояние до 3 нм. В каждой из плазмолемм образуются каналы, называемые **коннексонами**. Коннексон образован шестью белковыми молекулами **коннексинами**, имеющими форму цилиндров. Коннексины разных тканей имеют различные химические свойства. Каждый из коннексонов одной клетки в межклеточном пространстве соединяется с коннексоном контактирующей клетки. В результате образуется сквозной межклеточный канал диаметром 1,5 нм. Через коннексоны между клетками осуществляется свободный обмен низкомолекулярными веществами (электролитами, витаминами, нуклеотидами, АТФ, сахарами, аминокислотами и др.). Таким образом, этот тип контактов играет важную роль не только в механической, но и в химической коммуникации клеток. Пример таких контактов - **щелевые контакты, или нексусы** между мышечными клетками в гладкой и сердечной мышечной ткани. Благодаря нексусам возбуждение в мышечных клетках передается с одной клетки на другую, в результате чего осуществляется строгая согласованность сократительных актов. Через щелевые контакты проходят низкомолекулярные вещества, регулирующие рост и развитие клеток. В некоторых клетках (клетки нейроглии) при помощи щелевых контактов регулируется уровень внутриклеточного кальция.

Вторым примером проводящих контактов являются **синапсы** - контакты между нервными клетками.

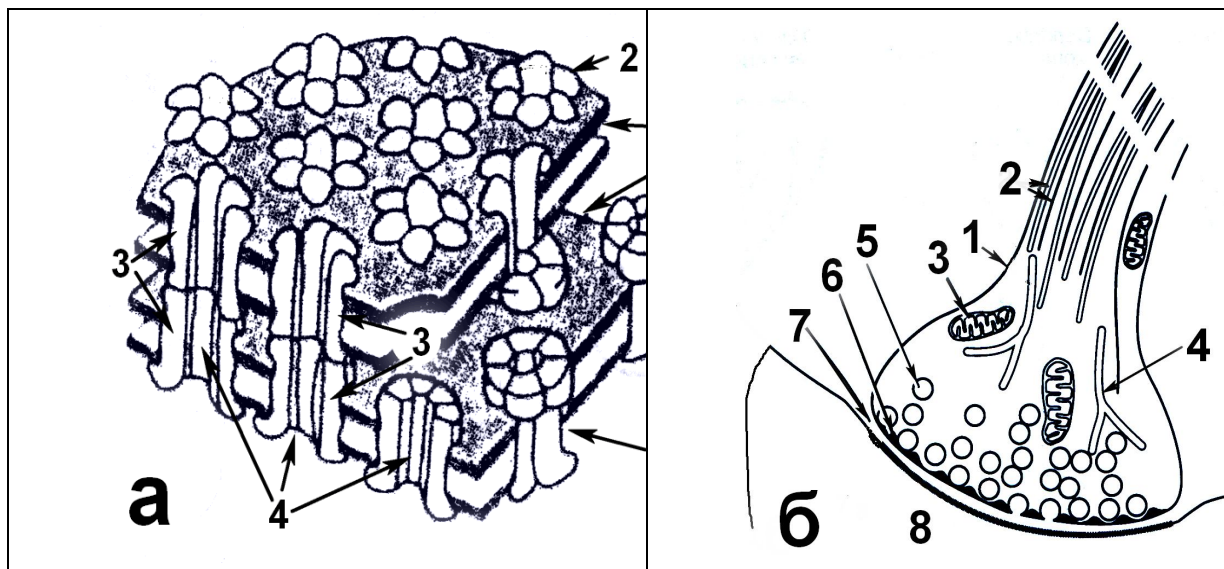


Рис. 3.15. Коммуникационные (проводящие) контакты:

а – щелевой контакт (нексус):

1 – плазмолеммы контактирующих клеток; 2 – коннексины; 3 – коннексоны; 4 – каналы коннексонов.

б – синапс: 1 – отросток одного из контактирующих друг с другом нейронов; 2 – цитоскелет; 3 – митохондрия; 4 – гладкая ЭПС; 5 – синаптические пузырьки, содержащие медиатор; 6 – пресинаптическая мембрана; 7 – синаптическая щель; 8 – цитоплазма второго из контактирующих нейронов

Патология межклеточных соединений. Установлено, что при развитии опухолей наблюдается ослабление и уменьшение количества адгезионных контактов, прямо пропорциональное злокачественности. Высвобождение опухолевых клеток из контактных взаимодействий является одним из условий метастазирования опухоли. Морфологические изменения межклеточных контактов проявляются в возникновении патологических десмосом (асимметричные десмосомы с недоразвитой одной из цитоплазматических пластинок), нарушение топографии десмосом, т.е. появление их там, где они в норме не встречаются. Развитию и метастазированию опухолей способствует также нарушение при онкогенезе деятельности нексусов, т.е. коммуникационных контактов. Нарушение адгезионных контактов помимо опухолей обнаруживается также при ревматоидном артрите, псориазе, пузырчатке и ряде других заболеваний. Межклеточные контакты играют важную роль в формировании барьеров между кровью и тканями. Нарушение контактов между эндотелиоцитами сосудистой стенки может приводить к отеку тканей.

ЦИТОПЛАЗМА

В состав цитоплазмы входят **гиалоплазма, органеллы и включения.**

ГИАЛОПЛАЗМА. Это основная часть цитоплазмы, составляющая около 55% объема клетки. В ней осуществляются основные клеточные обменные процессы. Гиалоплазма является сложной коллоидной системой и состоит

из гомогенного мелкозернистого вещества с низкой электронной плотностью. Она включает воду, белки, нуклеиновые кислоты, полисахариды, липиды, неорганические вещества. В ней находятся ферменты метаболизма белков, углеводов, жиров, азотистых оснований. В гиалоплазме на свободных рибосомах осуществляется биосинтез белков. В ней находятся внутриклеточные рецепторы. В последнее время в составе гиалоплазмы выделяют крупные макромолекулярные комплексы: **апоптосомы** и **протеасомы**. Апоптосомы представляют собой молекулярный комплекс, являющийся активатором ферментов, участвующих в **апоптозе** клетки (генетически запрограммированной клеточной гибели). Этот комплекс участвует в активации апоптоза, включает молекулу Араф-1, цитохром с, выделяющийся из митохондрий в ответ на действие проапоптозного сигнала, и каспазу-9. В последующем происходит активация других протеолитических ферментов (эффektorные каспазы), которые осуществляют протеолиз. Это приводит к гибели клетки (подробнее см. Апоптоз).

Протеасомы представляют собой совокупность протеаз нелизосомного происхождения. Подробнее о них см. ниже (раздел ПРОТЕАСОМЫ)

Гиалоплазма может менять свое агрегатное состояние: переходить из состояния жидкого (**золь**) в более плотное - **гель**. При этом может изменяться форма клетки, ее подвижность и обмен веществ.

Функции гиалоплазмы:

1. Метаболическая - метаболизм жиров, белков, углеводов.
2. Защитная – удаление аномальных белков, белков теплового стресса и белков, в которых отпала необходимость.
3. Регуляторная – контроль содержания белков, участвующих в регуляции деления, дифференцировки, апоптоза клеток.
2. Формирование жидкой микросреды (матрикса) клетки.
3. Участие в движении клетки, обмене веществ и энергии.

ОРГАНЕЛЛЫ. Органеллы - важнейшие обязательные компоненты клетки, имеющие постоянные, строго детерминированные структуру и функции. По **функциональному признаку** все органеллы делятся на 2 группы:

1. Органеллы общего значения. Эти органеллы содержатся во всех клетках, поскольку необходимы для их жизнедеятельности. Такими органеллами являются: митохондрии, эндоплазматическая сеть (ЭПС) двух видов, комплекс Гольджи (КГ), центриоли, рибосомы, лизосомы, пероксисомы, компоненты цитоскелета (микротрубочки и микрофиламенты).

2. Органеллы специального значения. Данные органеллы содержатся только в тех клетках, которые выполняют специализированные функции. Такими органеллами являются миофибриллы в мышечных волокнах и клетках, жгутики и реснички, микроворсинки и стереоцилии.

По структурному признаку все органеллы делятся на: 1) органеллы мембранного типа и 2) органеллы немембранного типа.

В органеллах мембранного типа основным компонентом являются внутриклеточные мембраны. К таким органеллам относятся митохондрии, ЭПС, КГ, лизосомы, пероксисомы. К немембранным органеллам относятся микротрубочки, микрофиламенты, реснички, жгутики, центриоли, рибосомы и полисомы.

Мембранные органеллы. ЭНДОПЛАЗМАТИЧЕСКАЯ СЕТЬ (ЭНДОПЛАЗМАТИЧЕСКИЙ РЕТИКУЛУМ, ЭПС, ЭПР). Эта мембранная органелла была описана в 1945 году К. Портером. Ее открытие стало возможным благодаря электронному микроскопу. ЭПС - это система мелких каналов, вакуолей, мешочков, образующих в клетке непрерывную сложную сеть (Рис. 3.16). ЭПС построена из мембран, более тонких, чем плазмолемма, и содержащих больше белка из-за находящихся в ней многочисленных ферментных систем. При изучении ультратонких срезов клетки в трансмиссионном микроскопе создается впечатление, что цистерны ЭПС изолированы друг от друга, однако при изучении целых клеток в электронном микроскопе с высоким разрешением установлено, что все они связаны между собой и образуют непрерывную сеть. Существует два вида ЭПС: **гранулярная** (шероховатая) и **агранулярная**, или **гладкая**. Оба вида ЭПС могут взаимно переходить друг в друга и функционально связаны между собой так называемой **переходной**, или **транзиторной** зоной. Наибольшее содержание гранулярной эндоплазматической сети обнаруживается вблизи ядра и комплекса Гольджи. Она тесно связана с наружной ядерной мембраной и продолжается в перинуклеарное пространство.

Гранулярная ЭПС содержит на своей поверхности рибосомы (**полисомы**) и является органеллой биосинтеза белка. Эти белки в последующем претерпевают процессинг в комплексе Гольджи и используются в следующих целях: 1) выводятся из клетки в виде секрета; 2) включаются в плазмолемму клетки; 3) включаются в лизосомы (гидролитические ферменты).

Полисомы или рибосомы связываются с ЭПС при помощи так называемого **причального белка (docking protein)**. Кроме того, в мембранах ЭПС имеются специальные интегральные белки **рибофорины**, также связывающие рибосомы и формирующие гидрофобные трансмембранные каналы для транспорта синтезированной полипептидной цепи в просвет гранулярной ЭПС (Рис. 3.17).

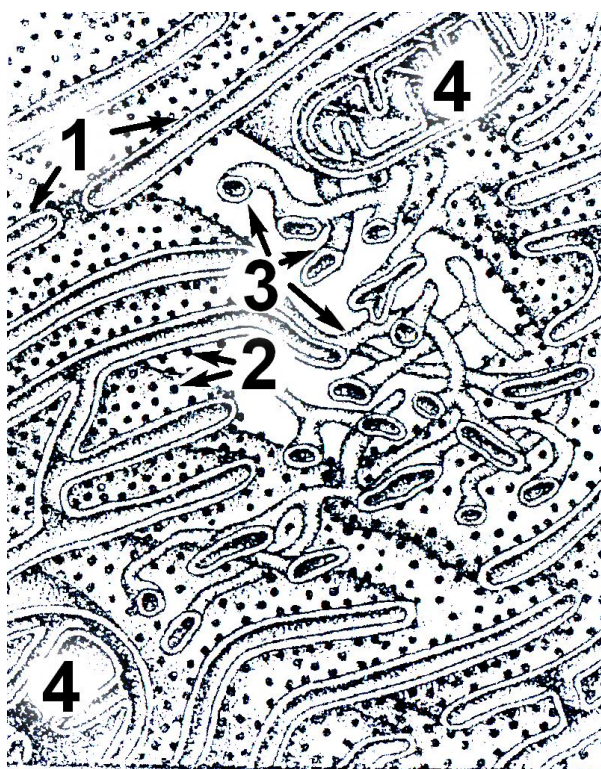


Рис. 3.16. Эндоплазматическая сеть. Электронограмма (схема)

- 1 – гранулярная эндоплазматическая сеть;
- 2 – рибосомы на поверхности эндоплазматической сети;
- 3 – гладкая (агранулярная) эндоплазматическая сеть;
- 4 – митохондрии.

Гранулярная ЭПС видна только в электронном микроскопе. В световом микроскопе признаком развитой гранулярной ЭПС служит **базофилия цитоплазмы**, обусловленная РНК рибосом. Гранулярная ЭПС имеется в каждой клетке, но степень ее развития различна. Она максимально развита в клетках, синтезирующих белок на экспорт, т.е. в секреторных клетках. Максимального развития гранулярная ЭПС достигает в нейронах, в которых ее цистерны приобретают упорядоченное расположение. В этом случае на светомикроскопическом уровне она выявляется в виде закономерно расположенных участков базофилии цитоплазмы, называемых **хроматофильной (базофильной) субстанцией Ниссля** (см. Рис.3.3).

Функция гранулярной ЭПС - синтез белка на экспорт. Кроме того, в ней происходят начальные посттрансляционные изменения полипептидной цепочки: гидроксилирование, сульфатирование, фосфорилирование, гликозилирование. Последняя реакция особенно важна, т.к. приводит к образованию **гликопротеинов** - наиболее частого продукта клеточной секреции. Помимо секреторных белков, в гранулярной ЭПС синтезируются белки (ферменты) лизосом и белки плазмолеммы.

Патология грЭПС проявляется следующими изменениями ее строения: гипертрофией и гиперплазией, гипотрофией и атрофией, дезагрегацией рибосом и полисом, образованием аномальных рибосомально-пластинчатых комплексов, уплощением цистерн. Первые пять видов изменений скорее связаны не с патологией, а с компенсаторно-приспособительными перестройками этой органеллы. В то же время, дезагрегация рибосом и полисом является признаком структурного упрощения ГЭПС, что служит признаком опухолевой атипичности клетки. Аналогичным признаком является образование аномальных рибосомально-пластинчатых комплексов.

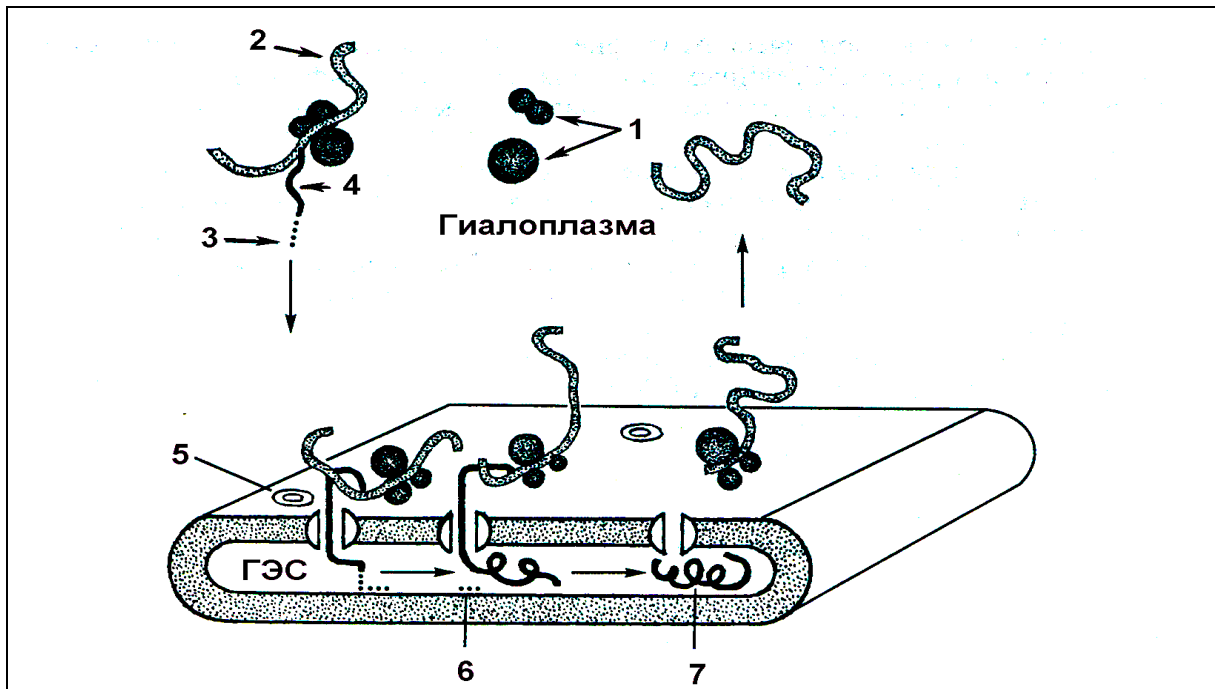


Рис. 3.17. Схема синтеза и перемещения полипептидной цепи из цитоплазмы в каналцы гранулярной ЭПС:

ГЭС – гранулярная эндоплазматическая сеть; 1 – малые и большая субъединицы рибосомы; 2 – мРНК; 3 – сигнальная последовательность аминокислот; 4 – вновь синтезируемый полипептид; 5 – причальный белок; 6 – отделение сигнальной последовательности аминокислот; 7 – полипептидная цепь (по Т.Г. Боровой и Р.К. Данилову).

Агранулярная (гладкая) ЭПС (аЭПС) представляет собой трехмерную сеть каналцев, не содержащих рибосомы (Рис. 3.16). Поэтому ее наружная поверхность гладкая. Вторым отличием аЭПС от гЭПС является трубчатая, а не уплощенная форма цистерн. Агранулярная ЭПС может без перерыва переходить в гладкую ЭПС, но может существовать как самостоятельная органелла. Место перехода гранулярной ЭПС в агранулярную называется **переходной (промежуточной, транзиторной)** частью. От нее происходит отделение пузырьков с синтезированным белком и транспорт их к комплексу Гольджи.

Функции гладкой ЭПС:

1. Разделение цитоплазмы клетки на отделы - **компарменты**, в каждом из которых протекает своя группа биохимических реакций.
2. Биосинтез жиров, в том числе и мембранных, а также холестерина;
3. Биосинтез углеводов, в частности, гликогена; в максимальной степени эта функция выражена в печеночных клетках - гепатоцитах;
4. Образование пероксисом. Эти органеллы образуются путем отпочковывания пузырьков от гладкой ЭПС и последующего заполнения их ферментами, синтезированными в гЭПС и гиалоплазме;
5. Биосинтез стероидных гормонов. В эндокриноцитах коры надпочечников и половых желез имеется развития аЭПС, в которой содержатся фер-

менты, участвующие в ряде этапов биосинтеза стероидных гормонов (стероидогенеза);

6. Дезинтоксикация экзо- и эндогенных ядов, гормонов, биогенных аминов, лекарств за счет деятельности ферментных систем, основной из которых является **цитохром P-450-монооксигеназная система**. Эта система наиболее сильно развита в гепатоцитах, коже, легких и слизистых оболочках пищеварительного тракта. Кроме указанной системы, в дезинтоксикации участвуют пероксидаза и **флаavin-содержащая монооксигеназная система**. Дезинтоксикационная функция в особенности присуща аЭПС гепатоцитов, которые способны обезвреживать до 40% экзогенного алкоголя.

7. Депонирование ионов кальция. Кальций абсолютно необходим для сократительных процессов, что требует создание в клетках его депо. Таким депо является аЭПС, которая в мышечных клетках (волокнах) называется саркоплазматической сетью или ретикулумом (СПС, СПР). Активный, с затратой энергии, транспорт Ca^{2+} в СПР из гиалоплазмы обеспечивает кальциевый насос (кальций-зависимая АТФаза), а депонирование его осуществляется с помощью кальций-связывающих белков, удерживающих кальций в просвете СПС. В скелетных мышечных волокнах, кардиомиоцитах и некоторых гладких миоцитах таким белком является **кальсеквестрин**. В мышечных клетках эту функцию выполняет белок **кальретикулин**.

8. Источник мембран для регенерации кариолеммы в телофазе митоза.

9. В таких клетках, как мегакарициты красного костного мозга, производящих кровяные пластинки (тромбоциты), аЭПС образует разграничительные каналы, по которым тромбоцитов отделяются от мегакарицитов.

Нарушения со стороны агранулярной ЭПС связаны в основном с компенсаторно-приспособительными перестройками клетки и выражаются в гипотрофии и гипоплазии, либо в гипертрофии и гиперплазии этой органеллы. Гипотрофия (вплоть до полной атрофии) наблюдается при белковом голодании и отравлении сильнодействующими ядами (для гепатоцитов, например, такими ядами являются четыреххлористый углерод, алкоголь). Гипертрофия и гиперплазия гладкой ЭПС имеет место при повторных введениях некоторых лекарственных препаратов (например, фенобарбитала). В некоторых случаях гипертрофия гиперплазия гЭПС может быть связана либо с нарушением внутриклеточного транспорта продуктов метаболизма, либо с нарушением активности ферментов, связанных с этой органеллой. В обоих случаях в ней накапливаются различные метаболиты и, как результат – возникают не только гипертрофия и гиперплазия, но и дистрофия. Если накапливаются белки и вода, речь идет о гидropической дистрофии, если липиды – о жировой дистрофии.

ПЛАСТИНЧАТЫЙ КОМПЛЕКС ГОЛЬДЖИ. Эта мембранная органелла впервые описана в 1898 г. итальянским гистологом К. Гольджи. После импрегнации азотнокислым серебром срезов головного мозга он обнаружил в цитоплазме нейронов темноокрашенные структуры в виде палочек, пу-

зырьков, трубочек, часто анастомозирующих друг с другом, образуя сеть. К. Гольджи назвал эту структуру **внутриклеточным сетчатым аппаратом**. Органеллу можно выявить также при окраске осмиевой кислотой. Световая микроскопия не дает полного представления о строении и функциях этой органеллы. Русский ученый Д.Н. Насонов впервые предположил, что комплекс Гольджи обеспечивает накопление в клетке синтезируемых веществ.

По данным электронной микроскопии комплекс Гольджи состоит из мембранных структур: плоских мембранных мешков с ампулярными расширениями на концах, а также крупных и мелких вакуолей. Совокупность этих образований называют диктиосомой. В диктиосоме находятся 5 - 30 мешковидных цистерн. Эти цистерны имеют расширенные края и блюдцевидную форму. Выпуклой поверхностью они повернуты в сторону гранулярной ЭПС. От расширенных частей цистерн постоянно отделяются пузырьки. Число диктиосом в клетке может достигать нескольких десятков. При этом каждая диктиосома связана с соседней при помощи ветвящихся и анастомозирующих друг с другом трубочек.

Каждая диктиосома отчетливо поляризована как структурно, так и функционально. В ней имеется **проксимальная**, незрелая, формирующаяся, или **цис-поверхность**, повернутая к ядру, и **дистальная, транс-поверхность**. Между ними находится промежуточная часть. **Цис-поверхность** комплекса Гольджи более интенсивно окрашивается осмиевой кислотой. Ее цистерны обращены к переходной ЭПС. Здесь же находятся отщепляющиеся от этой сети небольшие транспортные пузырьки, формируя **цис Гольджи сеть**. Эти пузырьки присоединяются к первой цистерне цис-стороны и выделяют в нее синтезированные и частично процессированные в гранулярной ЭПС белки. Эти белки в последующем будут распределяться по трем потокам: 1) секреторные белки; 2) лизосомальные белки-ферменты; 3) белки плазмолеммы.

Транс-зона, в отличие от выпуклой цис-поверхности, вогнутая, зрелая, обращена к плазмолемме клетки. С ней связаны многочисленные вакуоли и секреторные гранулы. Вблизи от этой зоны находится еще одна структура, входящая в состав комплекса Гольджи – **транс-Гольджи сеть**. В этой структуре происходит формирование трех вышеуказанных потоков белковых молекул и формирование везикул, которые транспортируют эти белки. Секреторные пузырьки и первичные лизосомы (по современной номенклатуре **гидролазные пузырьки**) окружены оболочкой из белка клатрина, что позволяет им на протяжении определенного времени находиться в цитоплазме клетки без каких-либо изменений. Пузырьки, транспортирующие белки плазмолеммы, не имеют клатриновой оболочки и быстро включаются в состав клеточной оболочки.

Промежуточная зона комплекса Гольджи состоит из нескольких цистерн. Таким образом, первоначально в комплексе Гольджи существует один поток белковых молекул, направленный от цис-цистерн к транс-цистернам.

Переход белков из одной цистерны в другую осуществляется в области их расширенных боковых участков с помощью транспортных пузырьков. Это направление белкового транспорта называется **антероградным**. Наряду с ним существует **ретроградный** транспорт белков. Он направлен от транс Гольджи сети к гранулярной ЭПС. При этом в гранулярную ЭПС поступают белки, необходимые для ее функционирования. При митозе комплекс Гольджи распадается на группы пузырьков и цистерн, разбросанные по цитоплазме. После деления в каждой клетке происходит реконструкция этой органеллы из указанных мембранных структур.

Функции комплекса Гольджи:

1. Посттрасляционный процессинг синтезированных в грЭПС белков: гликозилирование с образованием гликопротеинов, фосфорилирование, сульфатирование, ацилирование (присоединение жирных кислот), а также частичный протеолиз. В результате образуются гликопротеины, протеогликаны, сульфатированные гликозаминогликаны, которые входят в состав секрета (Рис. 3.19). Посредством ограниченного протеолиза (*протеолитическая доработка*) в комплексе Гольджи из крупных белковых молекул образуются небольшие полипептидные молекулы, например, молекулы гормонов. Так, из первоначальной гигантской молекулы проопиомеланокортина в результате протеолиза образуются сразу несколько гормонов: адренокортикотропин (АКТГ), опиатный гормон β -эндорфин, α -, β - и γ -меланотропины, β - и γ -липотропины.

2. Накопление, созревание и конденсация продуктов биосинтеза белков, синтезированных в грЭПС.

3. Формирование секреторных гранул, их хранение и выделение из клетки (упаковка и секреция).

5. Образование первичных лизосом (гидролазных пузырьков).

6. Регенерация клеточных мембран.

7. Образование **акросомы** - структуры, содержащей ферменты, находящейся на переднем конце сперматозоида и необходимой для оплодотворения яйцеклетки, разрушения ее оболочек.

Морфологические проявления нарушений деятельности комплекса Гольджи выражаются в двух основных вариантах: гипертрофии и атрофии. Гипертрофия является проявлением повышенной синтетической и секреторной активности клетки и сочетается с гиперплазией и гипертрофией гЭПС. Может наблюдаться ситуация, когда синтез секретов превалирует над их выделением. Это приводит к накоплению их в цистернах комплекса Гольджи. Последние при этом растягиваются и часто разрушаются. Атрофия пластинчатого комплекса проявляется уменьшением его размеров, уменьшением объема вакуолей и пузырьков, секреторных гранул. Эти изменения могут наблюдаться при белковом голодании и сопровождаются атрофией гранулярной ЭПС.

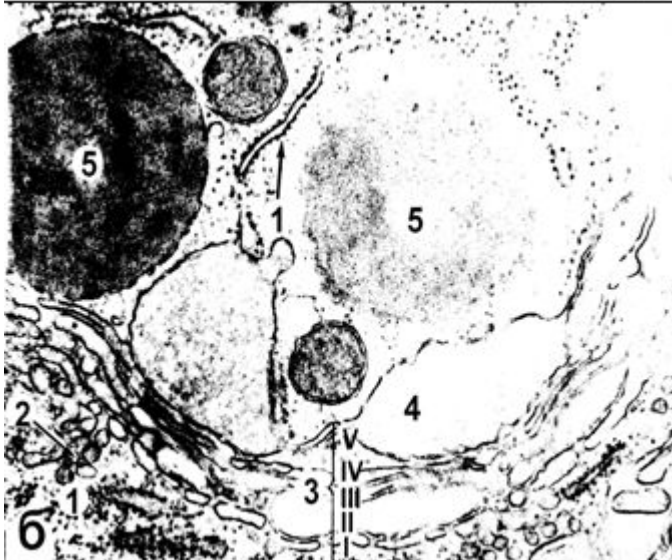
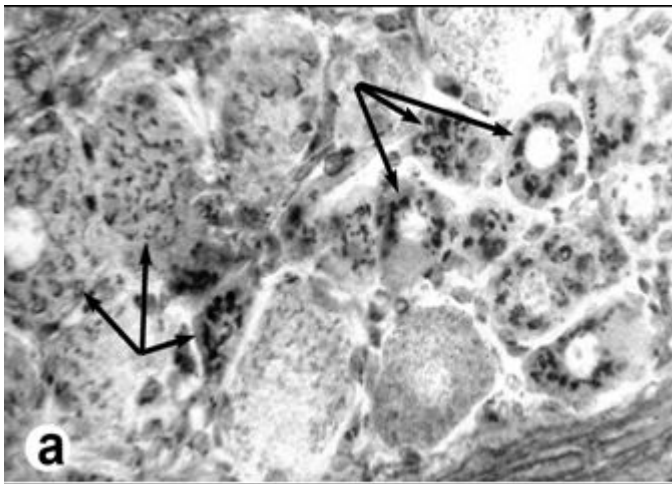


Рис. 3.18. Строение пластинчатого комплекса Гольджи по данным: а – световой (указан стрелками), б – электронной микроскопии:

1 – гЭПС; 2 – транспортные пузырьки; 3 (I-V) – цистерны комплекса Гольджи (I цистерна соответствует цис-поверхности, V – транс-поверхности комплекса Гольджи); 4 – просекреторная гранула; 5 – секреторная гранула (Leblond C.P., Bennet G.).

МИТОХОНДРИИ. Эти органеллы имеют мембранное строение и обеспечивают окисление органических соединений и синтез АТФ. Они были открыты в 1890 году немецким ученым Р. Альтманом при помощи предложенного им метода окрашивания кислым фуксином. В световом микроскопе

эти органеллы имели вид нитей (греч. *mitos* – нить) и зерен (греч. *chondros* – зернышко), что послужило поводом для их названия (Рис. 3.20, а). Интересно, что сам Р. Альтман считал митохондрии бактериями-эндосимбионтами (**эндосимбиотическая теория происхождения митохондрий**). Эта теория в настоящее время поддерживается некоторыми исследователями (например, L. Margolis, 1970, 1975).

Размеры митохондрий составляют от 0.5 до 10 мкм, а их общее число в клетке равно от 50 до 5000. Эти органеллы хорошо видны в световом микроскопе, однако информация об их строении, получаемая при этом, весьма скудная. Электронный микроскоп показал, что митохондрии снаружи покрыты **митохондриальной оболочкой**, состоящей из мембран - **наружной и внутренней митохондриальных мембран**, каждая из которых имеет толщину около 7 нм (Рис. 3.20, б, 3.21). Между наружной и внутренней мембранами имеются **межмембранное пространство**. Мембраны связаны друг с другом с помощью **межмембранных контактов**. Здесь происходит транспорт в матрикс белков. Данный транспорт опосредован рецепторами, расположенными на наружной мембране.

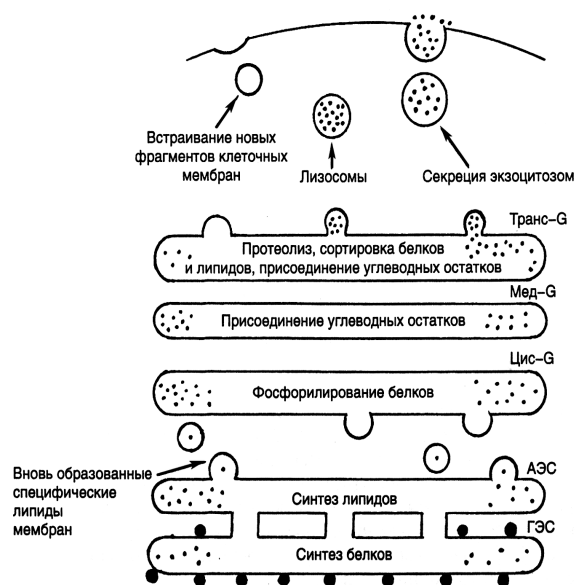


Рис. 3.19. Схема метаболического пути обмена веществ в структурах комплекса Гольджи:

АЭС – агранулярная, ГЭС – гранулярная эндоплазматическая сеть; Транс-, Мед-, цис-Г – поверхности комплекса Гольджи (по Т.Г. Боровой, Р.К. Данилову).

Внутренняя мембрана в отличие от наружной обладает избирательной проницаемостью, отграничивает **матрикс** митохондрии; образует множество складок, или **крист**. Кристы идут перпендикулярно поверхности митохондрии. На поверхности крист имеются **грибовидные частицы**, представляющие собой АТФ-синтетазный комплекс и состоящие из **головки, стебля** и **основания**. Внутренняя мембрана содержит белки трех типов: ферменты, катализирующие окислительные реакции; АТФ-синтетазный комплекс, синтезирующий в матриксе АТФ; транспортные белки для переноса в обоих направлениях следующих веществ: АТФ, АДФ, пирувата, сукцината, α -кетоглутарата, малата, цитрата, цитидинтрифосфата, ГТФ, дифосфатов и др. В этой мембране находятся также комплексы цепи переноса электронов, связанные с ферментами окислительного фосфорилирования и с сукцинатдегидрогеназой (СДГ). Последний фермент является цитохимическим маркером митохондрий.

Матрикс содержит ферменты β -окисления жирных кислот, а также ферменты цикла Кребса. Кроме того, в матриксе находятся митохондриальные ДНК, рибосомы, транспортные, информационная, рибосомальная РНК, электронноплотные гранулы с высоким содержанием кальция. Митохондриальная ДНК имеет кольцевидную структуру, двухцепочечная, обладает высоким сходством с ДНК хромосом бактерий, что подтверждает **эндосимбиотическую теорию** происхождения митохондрий. Рибосомы митохондрий меньше по размеру, чем рибосомы цитоплазмы, и больше похожи на рибосомы бактерий. Митохондрии способны к воспроизводству. Оно осуществляется путем увеличения размеров предсуществующей митохондрии с последующим разделением ее на две органеллы.

Наружная мембрана имеет высокую проницаемость благодаря наличию большого количества транспортных белков, которые образуют гидрофильные каналы. Одним из таких белков является **порин**.

Межмембранное пространство имеет ширину от 10 до 20 нм. В нем содержатся ферменты, необходимые для окислительного фосфорилирования, а также накапливаются ионы H^+ , поступающие с помощью активного

транспорта из митохондриального матрикса. В результате формируется градиент протонов по обе стороны внутренней мембраны.

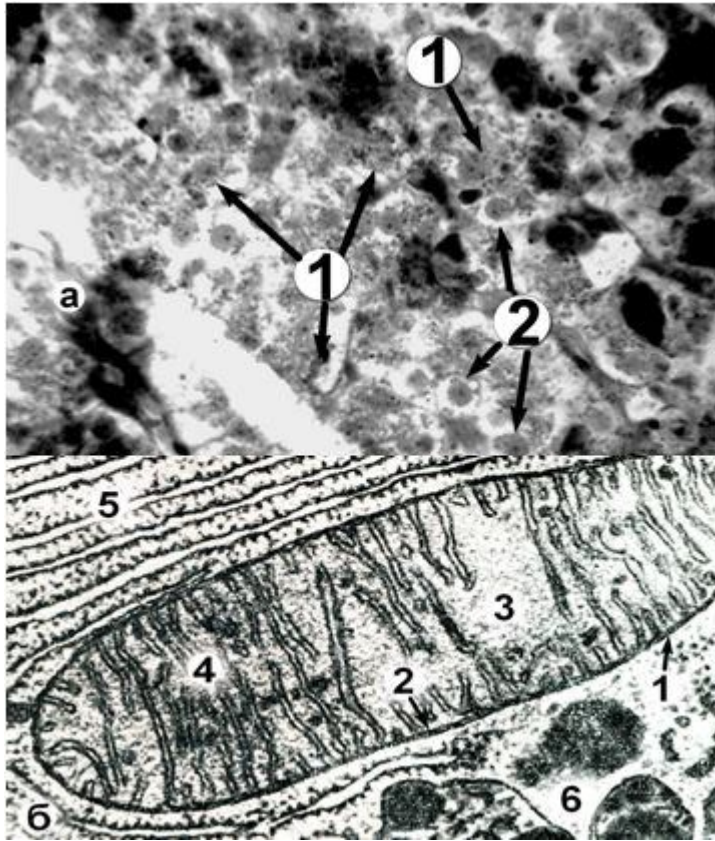


Рис. 3.20. Строение митохондрий по данным световой (а) и электронной (б) микроскопии:

а – митохондрии в клетках печени аксолотля: 1 – митохондрии; 2 – ядра гепатоцитов;

б – митохондрия в гепатоците человека: 1 – наружная, 2 – внутренняя мембрана митохондрии; 3 – матрикс; 4 – кристы; 5 – гранулярная ЭПС; 6 – лизосомы (по О.В. Александровской и соавт.).

Т.к. митохондрии имеют небольшой объем собственного генома, они могут синтезировать некоторые белки мембран. Однако основная доля их образуется рибосомами цитоплазмы. Эти цитоплазматические белки имеют небольшие размеры и особую аминокислотную последовательность, что является своеобразным сигналом того, что белки предназначены для

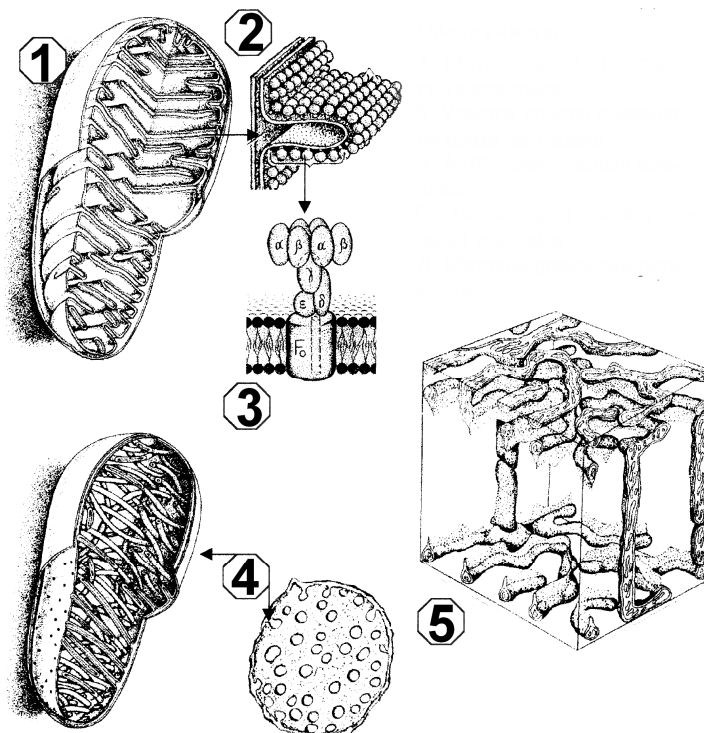


Рис. 3.21. Ультраструктура и разнообразие митохондрий (схема):

1 – митохондрия с пластинчатыми кристами; 2 – участок митохондрии с элементарными частицами; 3 – АТФ-синтетазный комплекс; 4 – митохондрии с трубчатыми кристами в продольном и поперечном разрезе; 5 – митохондриальный ретикулум

митохондрий. Транспорт таких белков в митохондрии является энергозависимым. Считают, что белки наружной митохондриальной мембраны кодируются ядерной, внутренней – митохондриальной ДНК.

Существуют фенотипические особенности митохондрий в разных клетках. Во-первых, их размеры и количество в них крист связаны прямо пропорциональной зависимостью с функциональной нагрузкой клетки. Во-вторых, в клетках, продуцирующих и секретирующих стероидные гормоны, митохондрии имеют не пластинчатые, как обычно, а крупные трубчатые кристы и гигантские размеры. В-третьих, в бурых адипоцитах содержатся так называемые конденсированные митохондрии (см. ниже).

Адаптивные и патологические изменения митохондрий.

Митохондрии являются достаточно динамичными структурами. Они быстро адаптируются к изменению функциональных нагрузок на клетку. При чрезмерных функциональных нагрузках могут наблюдаться существенные изменения со стороны митохондрий. Наиболее частые из них – набухание митохондрий и просветление или уплотнение в них матрикса. Эти изменения чаще наблюдаются при кислородном голодании и могут быть обратимыми, но при длительном воздействии гипоксии они нарастают, приводя к выраженным деструктивным изменениям этих органелл и гибели клетки. В этих случаях отмечаются уплотнение матрикса, появление в нем аномально-го хлопьевидного материала, очагов обызвествления, потеря митохондриальных гранул, деформация и редукция крист. При выраженной минерализации может происходить разрыв наружной мембраны, что приводит к разрушению митохондрии. При алкоголизме митохондрии резко увеличиваются в размерах, содержат кристаллические структуры.

В некоторых случаях в результате мутаций митохондриальной ДНК возникают так называемые **митохондриальные болезни**, проявляющиеся широкой и тяжелой симптоматикой, причем большинство из них характеризуется поражением скелетных мышечных волокон и нарушением их функции. В таких мышечных волокнах митохондрии имеют выраженные изменения строения. Они резко набухшие, с деформированными или редуцированными кристами, содержат миелиновые структуры.

Митохондриальные болезни могут наследоваться различно. Если мутации локализуются в митохондриальной ДНК, то наследование осуществляется по материнской линии в связи с тем, что в сперматозоиде митохондрии единичные и исчезают полностью на ранних этапах дробления зиготы. В связи с тем все митохондрии развивающегося организма происходят из яйцеклетки. Если же мутации локализуются в ядерной ДНК, то митохондриальные болезни наследуются от обоих родителей.

ФУНКЦИИ МИТОХОНДРИЙ. 1. Обеспечение клетки энергией. Установлено, что 50% вырабатываемой митохондриями энергии запасается в виде АТФ, остальные 50% рассеиваются в виде тепла, что обеспечивает температурный гомеостаз. Указанное соотношение может изменяться при различных функциональных состояниях клетки. 2. Участие в биосинтезе стероидных гормонов (некоторые звенья биосинтеза этих гормонов протекают в митохондриях), витамина D₃. Клетки-продуценты стероидных гормонов имеют

крупные митохондрии со сложными крупными трубчатыми кристами. 3. Депонирование кальция. 4. Участие в биосинтезе нуклеиновых кислот. 5. Участие в биосинтезе белка. 6. Образование тепла. Тепло, необходимое для согревания организма в условиях холодной атмосферы, образуется в результате разобщения окислительного фосфорилирования. Этот ме-

ханизм наиболее эффективно происходит в жировых клетках (адипоцитах) бурой жировой ткани. Разобщение окислительного фосфорилирования в этих клетках осуществляется с помощью белка **термогенина** и происходит под влиянием симпатической нервной системы, которая активизируется в холодной атмосфере и усиливает биосинтез термогенина. Это ведет к усилению выделения тепла, идущего на согревание организма. Для митохондрий бурых адипоцитов характерна особая структура, отличающая их от митохондрий других клеток. Они имеют небольшие размеры, уплотненный матрикс, расширенное межмембранное пространство. Такие митохондрии

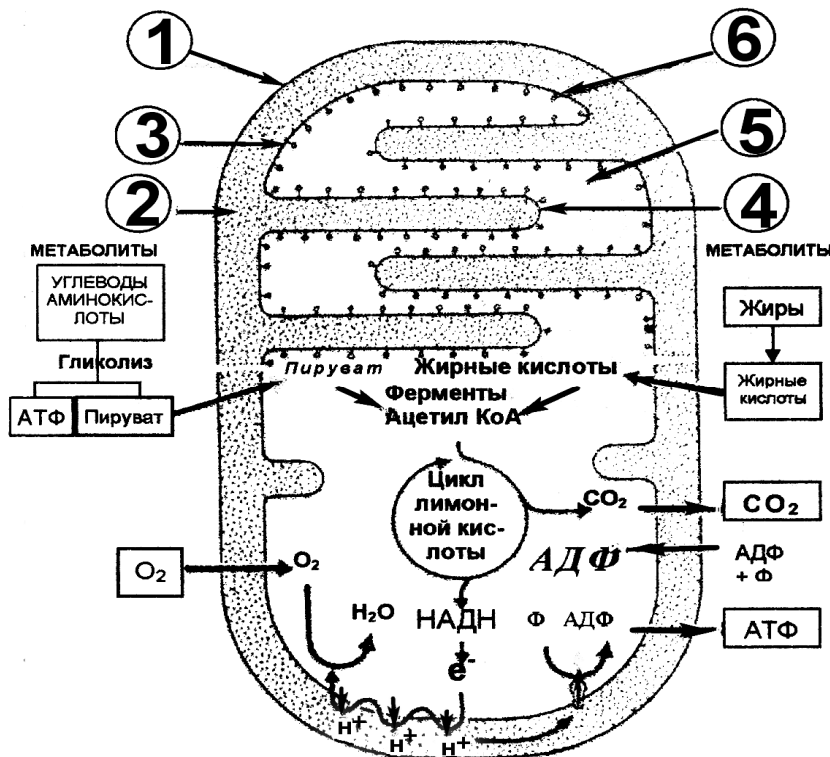


Рис. 3.22. Участие митохондрий в образовании энергии.

1 – наружная митохондриальная мембрана; 2 – межмембранный матрикс; 3 – внутренняя митохондриальная мембрана; 4 – криста; 5 – митохондриальный матрикс; 6 – элементарные частицы АТФ-синтезазного комплекса.

называют конденсированными. Под влиянием гормонов щитовидной железы, разобщающих окислительное фосфорилирование, эти митохондрии могут усиленно захватывать воду и набухают, что и ведет к разобщению окислительного фосфорилирования, и высвобождению тепла. 6. Участие в апоп-

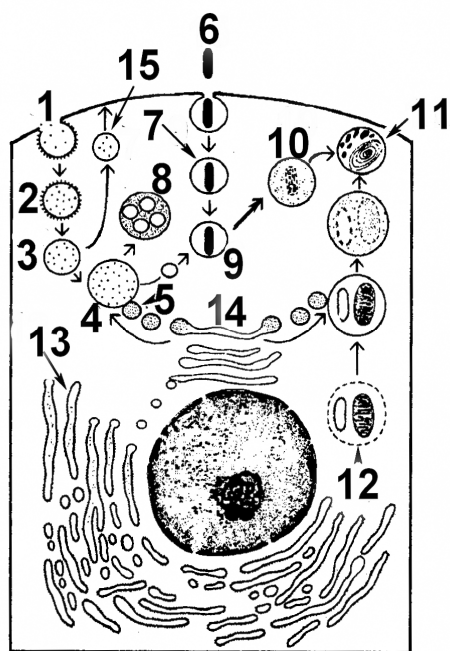
тозе клетки. Митохондрии выделяют факторы, запускающие программу апоптоза. Одним из них является **цитохром с** — белок транспорта электронов между белковыми комплексами во внутренней мембране митохондрий. После выделения из митохондрий цитохром с включается в состав апоптосомы, активирующей ферменты-представители семейства кальцийзависимых **аспарагиновых протеаз** (каспазы), осуществляющие деградацию множества клеточных белков, см. ГИАЛОПРАЗМА). Участие митохондрий в биохимических реакциях клетки показано на Рис. 3.22.

ЭНДОСОМЫ. ЛИЗОСОМЫ. ПРОТЕАСОМЫ. Эндосомы и лизосомы в совокупности представляют собой внутриклеточную «пищеварительную систему». Последовательность внутриклеточного пищеварения в этой системе осуществляется последовательно с нарастанием его интенсивности по направлению от ранних к поздним эндосомам и далее к лизосомам.

Эндосомы. Эндосомы представляют собой модификацию эндоцитозных пузырьков, в которых не только осуществляется транспорт веществ в клетке, но и их переваривание. Поэтому эндосомы включены в **систему органелл внутриклеточного пищеварения** (Рис.3.23). Однако в них осуществляется относительно мягкий этап пищеварения с расщеплением макромолекул, легкодоступных для этого процесса. В то же время, в лизосомах расщепляются трудноперевариваемые вещества, которые требуют более жестких условий ферментации. Поэтому Х. де Дюв, впервые описавший лизосомы, назвал эндосомы прелизомами.

Различают ранние и поздние эндосомы. Ранние эндосомы находятся на периферии цитоплазмы, под плазмолеммой, и называются также периферическими. Они образуются из эндоцитозных пузырьков, которые вначале покрыты **клатриновой оболочкой**. Эта оболочка затем теряется и возвращается к плазмолемме для повторного использования, а эндоцитозный пузырек становится **ранней эндосомой**. В ее слабокислой среде содержатся ферменты протеазы (их происхождение пока не выяснено; некоторые авторы считают, что ферменты в ранних эндосомах еще отсутствуют). Считается, что в ранних эндосомах может осуществляться процесс расщепления макромолекул, поступивших с поверхности клетки, в том числе отделение лигандов от рецепторов, которые далее могут возвращаться в плазмолемму (**рециклинг рецепторов**). Мембрана эндосом (и ранних, и поздних) содержит АТФзависимые протонные насосы, с помощью которых происходит постепенное закисление микросреды эндосом. РН в ранних эндосомах достигает 6,0.

Рис. 3.23. Аппарат внутриклеточного переваривания: эндосомы и лизосомы (по В.Л. Быкову).



1 – окаймленная ямка; 2 – окаймленный пузырек; 3 – ранняя эндосома; 4 – поздняя эндосома (образуется при слиянии ранней эндосомы и гидролазных пузырьков); 5 – гидролазные пузырьки (ранее назывались первичными лизосомами; образуются путем отпочковывания от транс-стороны комплекса Гольджи); 6 – фагоцитируемая частица; 7 – фагосома (гетерофагосома); 8 – мультивезикулярное тельце (образуется в результате слияния ранних эндосом с поздней эндосомой); 9 – фаголизосома (образуется при слиянии гетерофагосомы и лизосомы; лизосома образуется в результате слияния поздней эндосомы с гидролазными пузырьками); 10 – переваривание фагоцитированной частицы; 11 – остаточное тельце; 12 – аутофагосома; 13 – гранулярная ЭПС; 14 – комплекс Гольджи; 15 –пузырьки рециклинга.

Поздние (перинуклеарные) эндосомы некоторые авторы называют эндолизосомами, или ранними лизосомами. Они располагаются в приядерной зоне. До сих пор окончательно не установлено, образуются ли поздние эндосомы из ранних, или являются самостоятельными образованиями. Поздние эндосомы крупнее ранних и содержат более кислую среду (рН около 5,0). Они образуются путем слияния *гидролазных пузырьков* (называемых ранее первичными лизосомами) и пузырьков, содержащих в своей мембране мембранные лизосомные белки. К таким белкам относятся H^+, K^+ -АТФаза, закисляющая среду в эндосоме (до 4,6–5,0), что необходимо для активации лизосомных ферментов, а также белки, препятствующие разрушению мембраны ферментами и поддерживающие внутри пузырьков низкие значения рН. И те, и другие пузырьки отпочковываются от цистерн комплекса Гольджи. В гидролазных пузырьках содержится более 50 различных гидролитических ферментов (*гидролаз*), расщепляющих эфирные, сложноэфирные, пептидные и гликозильные связи и ферментирующих белки, жиры, углеводы, нуклеотиды в кислой среде. Эти ферменты находятся в инактивированном состоянии. Однако при образовании поздней эндосомы они активируются, после чего начинается процесс ферментации. Поскольку среда во вторичных эндосомах более закислена, чем в первичных, расщепление субстратов в них протекает в более жестких условиях.

Лизосомы. По современным представлениям, лизосомы образуются путём слияния поздних эндосом, содержащих лизосомные гидролазы и лизосомные мембранные белки, с ранней эндосомой, фагосомой, или аутофа-

гоцитозной вакуолю. В результате выделяют следующие разновидности лизосом.

1. Лизосомы (ранее вторичные лизосомы). Образуются в результате слияния поздней эндосомы с гидролазными пузырьками.

2. Аутолизосома. Образуется при слиянии поздней эндосомы или лизосомы с аутофагосомой. Различают: 1) **аутофагосомы**, которые представляет собой подлежащие замене изношенные органеллы клетки, окруженные мембраной; 2) **кринофаголизосомы** содержат излишки секрета, продуцируемого клеткой и подлежащего разрушению.

3. Гетерофаголизосома (фаголизосома). Образуется в результате слияния поздней эндосомы или лизосомы с **фагосомой** - фагоцитированной частицей, окруженной мембраной, и приступившие к ферментации субстратов.

4. Остаточные тельца - это слоистые образования, формирующиеся в том случае, если процесс расщепления фагоцитированных частиц прошел не до конца. Примером остаточных телец могут быть так называемые **липипигменты**, которые накапливаются в нервных и паренхиматозных клетках (**липофусциновые включения**) и в макрофагах (**цериод**). Липофусцин обычно накапливается при старении клеток, в связи с чем его называют пигментом старения. Однако это название не совсем точно отражает суть процесса, поскольку указанный пигмент может появляться и в клетках молодых людей и даже детей, особенно при повышении функциональной нагрузки на клетки, при отравлениях ядовитыми веществами, при злоупотреблении некоторыми лекарственными препаратами, при недостатке витамина Е и др. Цериод образуется в макрофагах при усиленной резорбции ими липидов, например, в случае некроза тканей.

5. Мультивезикулярные тельца. Образуется в результате слияния ранних эндосом с поздней эндосомой. Они представляет собой крупную (до 800 нм) вакуоль, внутри которой содержатся многочисленные мелкие пузырьки (ранние эндосомы). Эти пузырьки постепенно разрушаются ферментами. Таким образом, в мультивезикулярных тельцах постепенно происходит деградация непереваренного содержимого ранних эндосом.

Итак, в настоящее время считается, что внутриклеточное пищеварение осуществляется с нарастанием его интенсивности по цепочке: **ранние эндосомы** > **поздние эндосомы** > **вторичные лизосомы (аутофаголизосомы)**. В эндосомах происходит «мягкий» гидролиз веществ, тогда как в лизосомах осуществляется расщепление трудноперевариваемых субстратов. ~~Приведенная терминология и классификация лизосом~~ представляется достаточно сложной, поэтому до настоящего времени используются термины «первичные лизосомы» и «вторичные лизосомы» (см. рис. 3.24).

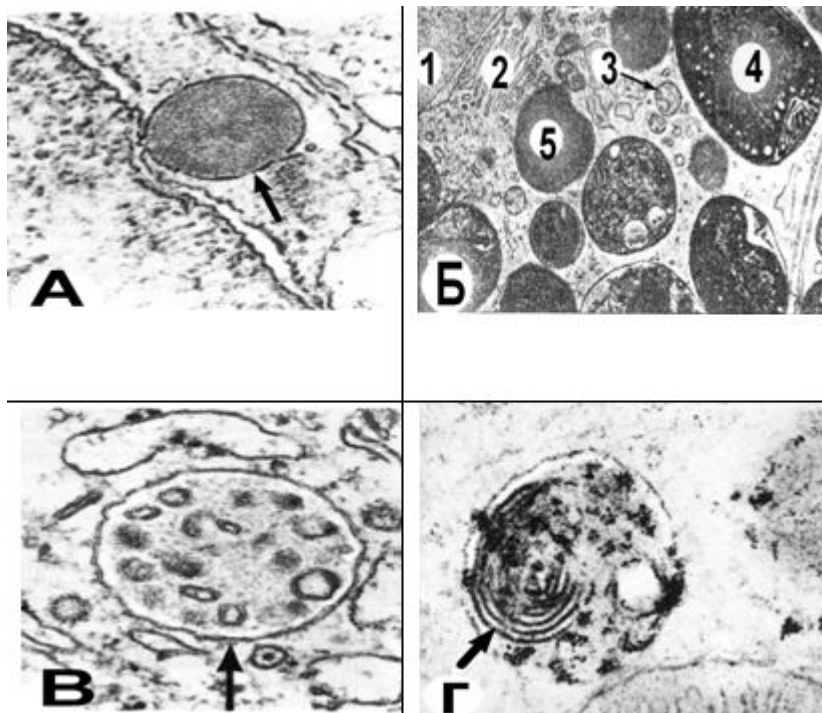


Рис. 3.24. Различные виды лизосом.

А – первичная лизосома; Б – вторичная лизосома; В – мультивезикулярное тельце;

Г – миелиновая фигура – остаточное тельце, образовавшееся из аутофагосомы, переваривающей собственную митохондрию клетки. Лизосомы показаны стрелками (А, В – по А. Хэму и Д. Кормаку, Б – по Ж.К. Ролану и соавт; Г – по С. Гольдфischerу и соавт.).

Функции лизосом:

1. Внутриклеточное пищеварение.
2. Участие в фагоцитозе.
3. Участие во внутриклеточной регенерации.
4. Участие в аутофагии: разрушении собственных изношенных оргanelл, избытка секреторных гранул (**кринофагия**).
5. Участие в аутолизе - саморазрушении клетки после ее гибели.

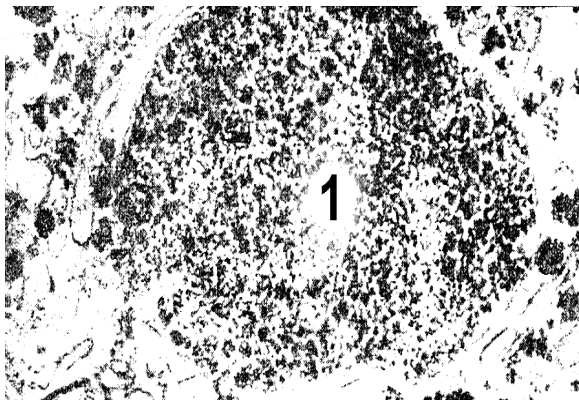


Рис. 3.25. Пример болезни накопления (тезауризмоза): в разбухшей лизосоме 1 содержится большое количество гликогена (гликогеноз, болезнь Помпе).

Существует большая группа болезней, называемых **лизосомными болезнями**, или **болезнями накопления**. Они являются наследственными болезнями и проявляются дефицитом определенного лизосомального фермента (**ферментопатии, болезни накопления, тезауризмозы**). При этом в цитоплазме клетки накапливаются непереваренные продукты обмена веществ (гликоген, гликолипиды, белки), что ведет к постепенной гибели клетки (Рис. 3.25).

Наряду с **эндосомно-лизосомным механизмом** внутриклеточного расщепления веществ существует независимый от него **протеасомный механизм**.

ПРОТЕАСОМЫ. Протеасомы представляют собой совокупность протеаз нелизосомного происхождения. В отличие от лизосом протеасомы не

имеют мембранной оболочки и не относятся к мембранным органеллам. Эти структуры состоят из основной субъединицы, имеющей цилиндрическую форму, и регуляторных субъединиц, расположенных по концам основной субъединицы (Рис. 3.26, а). Регуляторные субъединицы распознают белки, связанные с белком **убиквитином**. Данный белок «метит» цитоплазматические белки, которые должны быть разрушены, поскольку они не нужны или вредны для клетки. Такими белками являются: мутантные белки; дефектные, измененные в результате стресс-реакций белки; белки, регулирующие продвижение клетки по митотическому циклу и другие белки, необходимость в которых отпала. После присоединения к таким белкам убиквитина входящие в состав протеасом протеазы осуществляют их расщепление. Нелизосомный протеолиз имеет место как в норме, так и при клеточном стрессе. В норме протеасомы осуществляют контроль качества синтезируемых в клетках всевозможных белков. Если синтезированный белок является дефектным, он подвергается протеолизу в протеасоме. Этот процесс является также важным условием выживания клеток при действии на них стресс-факторов, ибо накопление при этом аномальных белков несовместимо с дальнейшим существованием клетки и ведет к запуску в ней программы апоптоза. Данное явление имеет клиническое значение: в последнее время ингибиторы протеасом используют для лечения онкологических заболеваний. Кроме того, протеасомы устраняют избыток цитоплазматических ферментов, а также элиминируют белки, которые выполнили свои функции и потребность в них отпала. Они разрушают белки, кодируемые внутриклеточными вирусами, белки, контролирующие клеточный цикл после прохождения клеткой определенного его этапа. В частности, в них разрушаются циклины, стимулирующие митоз, что ведет к выходу клетки из митоза. Под контролем протеасом находятся экспрессия молекул адгезии, ангиогенез, продукция цитокинов, бластомогенез (развитие опухолей) и другие важные внутриклеточные процессы. Протеасомы участвуют в процессинге эндогенных антигенов (антигенов, кодируемых вирусной ДНК, антигенов внутриклеточных паразитов и антигенов перерожденных клеток). Эти антигены предварительно расщепляются в протеасомах на пептиды из 8–11 аминокислотных остатков, а затем экспрессируются на поверхности клетки и представляются лимфоцитам для запуска дальнейших этапов иммунного процесса.

ПЕРОКСИСОМЫ. Пероксисомы - это органеллы, напоминающие лизосомы, но содержащие ферменты, необходимые для синтеза и разрушения эндогенных перекисей: **пероксидазу, каталазу** и другие, всего до 40 ферментов. В пероксисомах осуществляется окисление специфических органических веществ с образованием перекиси водорода (H_2O_2). Таким образом, эти органеллы, как и митохондрии, в процессе функционирования используют кислород, но при этом образования АТФ не происходит. Поскольку перекись водорода обладает высокой цитотоксичностью, в пероксисомах

содержится фермент каталаза, расщепляющий ее с образованием воды и молекулярного кислорода. Кроме того, каталаза пероксисом расщепляет ряд токсических веществ. Так, в пероксисомах печени и почек она расщепляет до 50% экзогенного алкоголя. Другие ферменты пероксисом катализируют многочисленные биохимические процессы, как анаболические (например, биосинтез желчных кислот), так и катаболические (например, β -окисление жирных кислот). Наибольшее количество пероксисом обнаруживается в гепатоцитах и нефроцитах, где оно может достигать нескольких сотен.

В электронном микроскопе пероксисомы имеют вид сферических или эллипсоидных пузырьков размером 0,1-1,5 мкм с умеренно плотной сердцевиной (Рис. 3.26, б). В пероксисомах большинства млекопитающих в пероксисомах содержится кристаллоид, в котором находится фермент уратоксидаза. Этот фермент окисляет мочевую кислоту с образованием *аллантоина*, который является конечным продуктом пуринового обмена и выделяется почками. В пероксисомах человека и других приматов надобность такого кристаллоида и уратоксидазы отпадает, поскольку у них конечным продуктом пуринового обмена, выделяемым почками, является мочевая кислота. Мембрана пероксисом содержит особый вид белков, называемых *пероксинами*. Эти белки определяют продолжительность жизни и функционирование пероксисом. При мутациях генов, кодирующих пероксины, происходит накопление в этих органеллах субстратов и развиваются пероксисомные болезни (см. ниже).

Продолжительность жизни пероксисом составляет 5–6 суток. Их образование происходит путем отделения пузырьков от гладкой ЭПС. В дальнейшем в эти пузырьки мигрируют ферменты, которые синтезируются отдельно в гиалоплазме или в гранулярной ЭПС. Существует и другая точка зрения, согласно которой образование новых пероксисом происходит за счет деления исходных, которые перед этим увеличиваются в размерах. Нельзя исключить и сочетание этих двух механизмов пероксисомогенеза.

Функции пероксисом:

1. Наряду с митохондриями пероксисомы являются органеллами утилизации кислорода. В результате в них образуется сильный окислитель H_2O_2 (перекись водорода). Перекись водорода используется как окислитель ксенобиотиков и токсических веществ (*детоксикация*). Такую функцию выполняют, например, пероксисомы печеночных клеток, клеток почек.

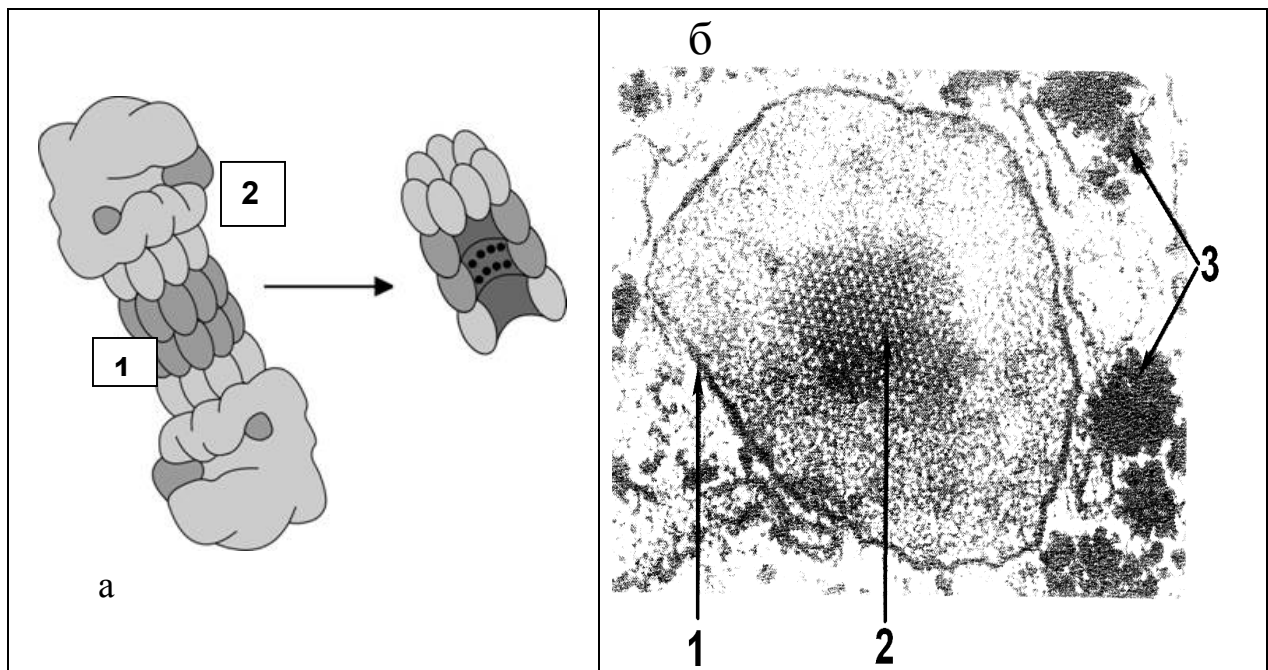


Рис. 3.26. Строение протеосом и пероксисом:
 а – схема строения протеосомы: 1 – основная часть; 2 – регуляторные части; справа точками указаны области основной части протеосомы, непосредственно осуществляющие протеолиз (из А.Г. Улумбеков и соавт.); б - электронограмма пероксисомы: 1 – мембрана пероксисомы; 2 – кристаллоид; 3 – включения гликогена (по К. де Дюву).

2. Расщепление при помощи фермента каталазы избытка эндогенных перекисей и, таким образом, защита клеток от повреждений и гибели.

3. Участие в метаболизме клетки: ферменты пероксисом катализируют расщепление жирных кислот, участвуют в обмене аминокислот и других веществ. В пероксисомах происходит β -окисление длинных цепей жирных кислот до коротких цепей, которые затем поступают в митохондрии для завершения окисления.

5. Биосинтез эфиров фосфолипидов (плазмалогенов), которые являются важными компонентами мембран нейронов и кардиомиоцитов.

6. Участие в биосинтезе холестерина, желчных кислот (в гепатоцитах), полиненасыщенных жирных кислот.

Нарушения структуры и функции пероксисом. Эти нарушения проявляются в нескольких аспектах. Во-первых, могут изменяться количество этих органелл и активность в них каталазы. Увеличение этих показателей происходит в кардиомиоцитах при длительном употреблении алкоголя и в гепатоцитах – при вирусном гепатите. Уменьшение числа этих органелл в печени отмечается при гепатитах иной этиологии, а также при опухолевом росте. Существуют также так называемые **пероксисомные болезни**, связанные с дефектами ферментов пероксисом, иногда с полным отсутствием этих органелл, и характеризующиеся тяжелыми поражениями органов, что ведет к смерти в детском возрасте.

Немембранные органеллы. РИБОСОМЫ. Это органеллы биосинтеза белка. В клетке, активно синтезирующей белки, может насчитываться до нескольких десятков миллионов рибосом (например, в клетках печени гепатоцитах, где их суммарная доля может составлять до 30% сухой массы).

Рибосомы могут быть обнаружены только с помощью электронного микроскопа. В изучении рибосом гораздо большее значение, нежели морфологические, имеют биохимические методы исследования. В частности, с использованием ультрацентрифугирования гомогенатов клетки были определены размеры большой и малой субъединиц, которые выражаются в *единицах седиментации*, т.е. осадения, и обозначаются буквой S (единиц Сведберга). Рибосомы имеют размеры около 20x30 нм и состоят из двух рибонуклеопротеиновых субъединиц - большой и малой. Эти субъединицы соединяются вместе, при этом между ними располагается молекула информационной РНК, которая видна в электронном микроскопе и называется **филаментом матричной РНК**. Малая субъединица содержит молекулу рибосомальной РНК и около 30 белков, имеет константу седиментации, равную 40 S (единиц Сведберга). Функцией ее является связывание информационной РНК. В большой субъединице имеется три различные молекулы рРНК и свыше 40 белков, связанных с ней. Константа седиментации большой субъединицы равна 60 S. Функциональное значение этой субъединицы заключается в биосинтезе полипептидной цепи. Рибосомальные РНК в обеих субъединицах выполняют структурную функцию, осуществляя связь белков рибосом. Существует также предположение, что эти РНК каким-то образом активируют аминокислоты перед включением их в полипептидную цепь. Суммарная константа целостной рибосомы составляет 80S.

Белки обеих субъединиц рибосом кодируются ядерной ДНК. Транскрибированная на ней иРНК поступает в цитоплазму, где на предсуществующих рибосомах синтезируются белки образующейся рибосомы. Далее эти белки поступают в ядро, где связываются с рРНК с образованием рибосомальных субъединиц. Сборка каждой из двух субъединиц происходит отдельно в кариоплазме вблизи ядерных пор, через которые готовые субъединицы покидают ядро. Их объединение в целостную рибосому происходит в гиалоплазме в присутствии иРНК. При этом в рибосоме формируются две бороздки: одна для иРНК, другая – для синтезирующейся полипептидной цепи.

Бисинтез белка на рибосоме происходит с участием иРНК и транспортных РНК (тРНК) (Рис. 3.27). Этот процесс разделяют на 3 этапа: *инициацию (начало)*, *элонгацию (удлинение)* *терминацию (завершение, окончание)*. Инициация осуществляется под влиянием факторов инициации (I, II, III). В ходе этого этапа происходит сборка рибосомы из двух субъединиц и иРНК. иРНК содержит кодоны – субъединицы ДНК, состоящие из трех последовательных нуклеотидов. Каждый кодон определяет включение в синтезирующуюся полипептидную цепь одной строго определенной для данного кодо-

на аминокислоты. Транспортные РНК содержат антикодоны, комплементарные к определенному кодону на иРНК. Присоединение аминокислоты к тРНК осуществляется с помощью специфических для каждой аминокислоты ферментов *аминоацил-тРНК-синтетаз*. тРНК осуществляют транспорт аминокислот к рибосоме, где происходит взаимодействие инициаторного (начального) кодона и антикодона тРНК. Этап элонгации характеризуется последовательным образованием *пептидных связей*, т.е. присоединением последующих аминокислот к предыдущим, включенным в полипептидную цепь, с помощью фермента *пептидацилтрансферазы*, входящей в состав большой субъединицы и с участием *факторов элонгации*. Терминация *обеспечивается терминирующими*, или *нонсенс-кодонами*. Происходит диссоциация рибосомы на субъединицы, которые могут использоваться повторно. Скорость биосинтеза белка достаточно высока: одна белковая молекула средних размеров (содержащая около 100 аминокислот) образуется в среднем за 1 минуту. Биосинтез белка является энергозависимым и энергоемким процессом. Для образования только одной пептидной связи требуется гидролиз 2 молекул АТФ и 2 молекул ГТФ.

Существуют две разновидности рибосом. **Свободные рибосомы** не связаны с ЭПС. Они могут быть как одиночными, так и в виде **полисом**, когда на одной молекуле и-РНК находятся несколько рибосом. Вторая разновидность рибосом - **связанные рибосомы**, т.е. рибосомы, прикрепленные к ЭПС.

В митохондриях клеток имеются собственные **рибосомы**, синтезирующие часть белков этих органелл. Их размеры несколько меньше цитоплазматических рибосом: они имеют величину седиментации, равную 60 S.

Благодаря наличию рибосомальной РНК рибосомы обладают выраженной базофилией, обуславливая и базофилию цитоплазмы, которая является свидетельством высокого содержания данных органелл в клетке.

Функция рибосом. Свободные рибосомы и полисомы осуществляют биосинтез белка для собственных потребностей клетки. Связанные с ЭПС

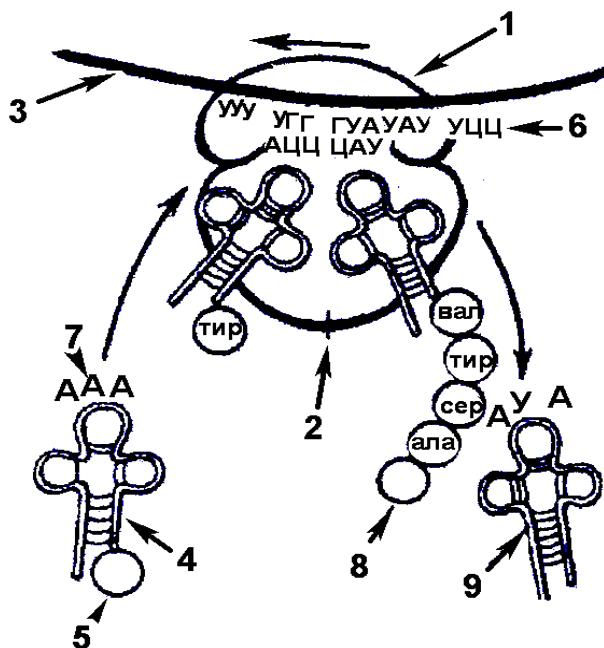


Рис. 3.27. Схема биосинтеза белка на рибосоме:

1 – малая субъединица рибосомы; 2 – большая субъединица рибосомы; 3 - информационная РНК; 4 – транспортная РНК, транспортирующая аминокислоту 5; 6 – кодон на иРНК; 7 – антикодон на тРНК; 8 – полипептидная цепь; 9 – свободная тРНК.

рибосомы и полисомы синтезируют белки, которые либо секретируются, либо остаются в клетке в качестве белков мембран и ферментов лизосом.

ЦИТОСКЕЛЕТ

В состав цитоскелета входят структуры, которые часто включаются в состав органелл. Эти структуры имеют фибриллярное строение и включают **микротрубочки, актиновые филаменты и промежуточные филаменты**. В некоторых учебных пособиях к цитоскелету относят **цитотрабекулы**. Кроме того, цитоскелет включает множество вспомогательных белков, которые связывают филаменты друг с другом или с другими клеточными структурами.

МИКРОТРУБОЧКИ. Микротрубочки имеют диаметр 24 нм и длину до нескольких мкм с достаточно широкой вариацией. Это прямые длинные полые цилиндры, построенные из нитей, или протофиламентов, и формирующие в цитоплазме сложную трехмерную сеть. Толщина стенки микротрубочек равна 5 нм. Каждая из 13 нитей, входящих в состав микротрубочки, закручена в виде спирали и образована глобулярным белком **тубулином**, который существует в виде двух субъединиц: **α и β** . Каждый протофиламент построен либо из α -, либо из β -тубулина, так что происходит их чередование. На поперечном срезе в микротрубочке насчитывается 13 белковых молекул тубулина, которые чередуются (Рис. 3.28, а). В стороны от микротрубочек отходят ассоциированные с ними молекулы белков (**белки, ассоциированные с микротрубочками, или MAP**). Эти белки, а также ионы кальция стабилизируют микротрубочки, связывают их с другими элементами цитоскелета и органеллами. С микротрубочками связан также особый белок **кинезин**, который представляет собой фермент, расщепляющий АТФ и преобразующий энергию ее распада в механическую энергию. Одним концом кинезин связывается с определенной органеллой, а другим за счет энергии АТФ скользит вдоль микротрубочки, перемещая, таким образом, органеллы и включения в цитоплазме (Рис. 3.28, б). Похожую функцию выполняет белок **динеин**. Эти два белка участвуют в **аксотоке** - перемещении веществ и органелл в отростках нейронов (см. главу 11).

Микротрубочки имеют два конца: отрицательный (-) и положительный (+). Отрицательный конец является местом деполимеризации микротрубочки, тогда как на положительном конце происходит их наращивание за счет новых молекул тубулина. На этом конце происходит также и деполимеризация, но в меньшем объеме, нежели полимеризация. В некоторых случаях отрицательный конец блокируется, и распад здесь прекращается, в результате чего происходит увеличение размеров микротрубочек и образующих ими ресничек и жгутиков из-за наращивания на (+) - конце. Блокирование распада микротрубочек на (-) – полюсе осуществляется в так называемых **центрах организации микротрубочек (ЦОМТ)**. Такими центрами являются **сателлиты** - мелкие округлые образования, находящиеся в центро-

сомах, базальных тельцах ресничек и жгутиков (см. ниже). ЦОМТ находятся также в центромерах хромосом.

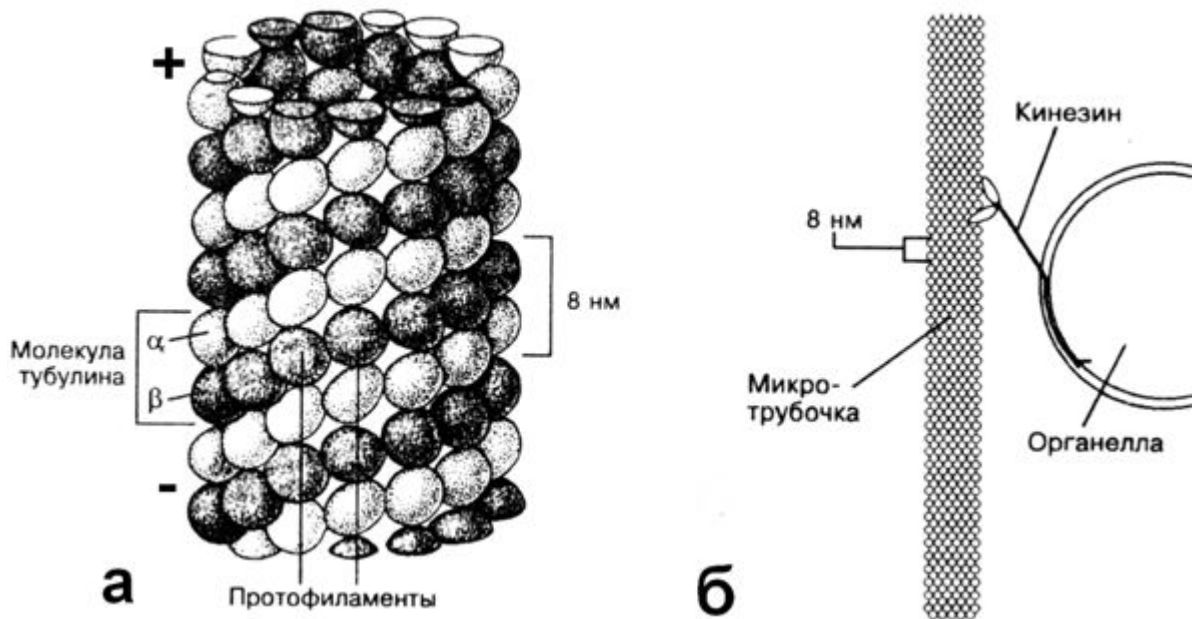


Рис. 3.28. Функциональная морфология микротрубочек:

а – схема строения микротрубочки: в состав микротрубочки входят протофиламенты, расположенные по спирали. Каждый протофиламент образован глобулярным белком тубулином, представленным субъединицами α и β . Наблюдается чередование протофибрилл, построенных из разных субъединиц тубулина. В то же время, можно видеть, что на поперечном срезе микротрубочки содержат 13 субъединиц. Размер двух субъединиц составляет 8 нм (по С.Ф. Джилберту);

б – тубулин-кинезиновый хемомеханический преобразователь, преобразующий энергию АТФ в двигательный акт. В данном случае это осуществляется с помощью белка-фермента кинезина, обладающего АТФазной активностью (в других хемомеханических преобразователях могут быть задействованы другие белки: миозин, динеин). Благодаря энергии распада АТФ головка кинезина скользит по поверхности микротрубочки, ее шаг составляет 8 нм (по Р.Г. Вейду).

При всей своей динамичности микротрубочки могут иметь различную продолжительность жизни и стабильность. В одних случаях они являются очень динамичными структурами. Например, таковыми являются микротрубочки веретена деления, цитоскелета. В других случаях это достаточно стабильные структуры. Примером являются микротрубочки ресничек и жгутиков (см. ниже). Микротрубочки весьма чувствительны к некоторым веществам. Таковыми, в частности, являются алколоиды винбластин и колхицин. Эти вещества используются в химиотерапии опухолей, поскольку блокируют в клетках образование веретена деления и митоз. К сожалению, лечение раковых опухолей этими препаратами имеет существенные ограничения, т.к. наряду с подавлением пролиферации опухолевых клеток это явление имеет место и в нормальных тканях с высоким пролиферативным потенциалом, например, в эпителии кишечника, кроветворной ткани.

Функции микротрубочек заключаются в следующем.

1. Они являются важными компонентами цитоскелета, тем самым обеспечивают необходимую упругость и жесткость и форму клетки. Если клетки *in vitro* обработать **колхицином**, то клетки изменяют свою форму, сжимаются, теряют способность к делению. 2. Участвуют в транспорте макромолекул, органелл и включений в клетке. Особое значение имеет транспорт веществ и органелл в отростках нейронов с участием микротрубочек, именуемый **аксоном**. 3. Участвуют в образовании веретена деления и обеспечивают расхождение хромосом в митозе. 4. Входят в состав центриолей, ресничек, жгутиков. 5. Участвуют в формировании морфофункциональной полярности клетки, например, разделении ее на апикальный и базальный полюсы и др.

АКТИНОВЫЕ МИКРОФИЛАМЕНТЫ. Эти структуры цитоскелета имеют толщину около 4 нм и построены из белка актина, образуясь в результате его полимеризации. Актин в клетке находится в двух формах: 1) в растворенной форме (**G-актин**, или **глобулярный актин**); 2) в полимеризованной форме, т.е. в виде филаментов (**F-актин**). В клетке существует динамическое равновесие между двумя формами актина. Как и в микротрубочках, в актиновых филаментах имеются (+) и (-) - полюсы, и в клетке идет постоянный процесс распада этих филаментов на отрицательном и созидание - на положительном полюсах. Этот процесс называется **тредмиллингом**. Он играет важную роль в изменении агрегатного состояния цитоплазмы и функционального состояния клетки: обеспечивает ее подвижность, участвует в перемещении органелл, эндоцитозе, экзоцитозе и других проявлениях жизнедеятельности клеток. Стабилизацию актиновых микрофиламентов осуществляют так называемые **актинсвязывающие белки**. К ним относятся **фодрин, филамин, α -актинин, виллин, фимбрин** и др. α -актинин и филамин связывают актиновые филаменты с трансмембранными молекулами клеточной адгезии (в частности, с интегринами). Виллин и фимбрин осуществляют интеграцию этих микрофиламентов в микроворсинках эпителиоцитов, а фодрин – в терминальной сети.

Актиновые микрофиламенты в клетке занимают следующее положение.

1. Первая часть актиновых филаментов формирует **терминальное сплетение клетки (кортикальный слой, или клеточную кору)**. Этот слой располагается под плазмолеммой и представляет собой переплетенные и связанные между собой с помощью актинсвязывающих белков актиновые микрофиламенты. Образованная таким образом терминальная сеть клетки «пришивается» к цитолемме белками α -актинином, талином и винкулином. В результате формируется достаточно жесткий поверхностный каркас клетки, препятствующий резким деформациям ее поверхности и, наоборот, способствующий плавным ее изгибам, выпячиванием, углублениям. Кортикальный слой обеспечивает упругость клетки, участвует в формировании таких поверхностных структур, как микроворсинки, цито- и ламеллоподии,

образовании адгезионных межклеточных контактов и контактов клеток с межклеточным веществом (коллагеновыми волокнами, фибронектином, фибрином). Кортикальный слой подвержен трансформации, которая обеспечивается *актинпреобразующими ферментами*.

2. Вторая часть актиновых микрофиламентов рассредоточена по всей цитоплазме без определенной закономерности. Вместе с тем, это кажущаяся хаотичность, поскольку в каждый момент жизни клетки архитектура данной части клеточного цитоскелета как нельзя лучше отвечает ее функциональным отправлениям. Эти микрофиламенты более динамичны, чем микрофиламенты кортикального слоя. Они могут быть связаны с всевозможными цитоплазматическими структурами: органеллами, включениями, макромолекулами.

3. При завершении митоза актиновые микрофиламенты, взаимодействуя с миозином, формируют *полосу контракции*, которая, постепенно сжимаясь, осуществляет цитотомию.

4. В мышечных клетках и волокнах актиновые микрофиламенты стабилизированы с помощью актинсвязывающих белков и являются главными компонентами тонких миофиламентов такой органеллы специального назначения, как миофибрилла.

Актиновые филаменты разрушаются под действием некоторых ядов. Таковыми являются **фаллоидин, цитохалазины, толитоксин, латрункулин**. Фаллоидин является полипептидом, содержащимся в бледной поганке. Он блокирует тредмиллинг актиновых филаментов, стабилизируя их. Цитохалазины содержатся в плесневых грибах, толитоксин – в сине-зеленых водорослях, а латрункулин выделен из морских губок. Все эти вещества блокируют полимеризацию актина, т.е. присоединение к F-актину новых молекул глобулярного актина.

Функции актиновых микрофиламентов вытекают из их локализации в клетке. 1. Обеспечивают движение клеточной поверхности и участвуют в обеспечении таких процессов, как эндо-, экзо- и трансцитоз, движение клетки. 2. Участвуют в формировании межклеточных контактов, микроворсинок, стереоцилий. 3. Обеспечивают перемещение компонентов цитоплазмы. 3. Участвуют в делении клетки, в частности, обеспечивают цитотомию. 5. Участвуют в изменении консистенции цитоплазмы путем превращений «гель-золь». 6. Обеспечивают сократительные акты в мышечных клетках и волокнах.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ ФИЛАМЕНТЫ - филаменты, имеющие толщину, большую, чем актиновые микрофиламенты, но меньшую, чем микротрубочек. Она составляет около 10 нм. Этот компонент цитоскелета клеток является самым стабильным. Для сборки промежуточных филаментов в отличие от микротрубочек и микрофиламентов не требуется энергия АТФ и ГТФ.

Промежуточные филаменты образованы особыми фибриллярными белками, которые, фосфорилируясь, приобретают способность к полимеризации.

зации и образованию нитей, по строению напоминающих многожильный электрический провод или канат. В клетках разного тканевого типа промежуточные филаменты отличаются по составу. В нейронах находятся **нейрофиламенты**, состоящие из трех полипептидов с разной молекулярной массой: легких (NF-L), средних (NF-M) и тяжелых (NF-H). В клетках нейроглии промежуточные филаменты, называемые **глиофиламентами**, содержат **кислый глиальный фибриллярный белок**. В эпителиальных клетках содержатся **кератиновые филаменты (тонофиламенты)**. В мышечных клетках (за исключением миоцитов сосудов) промежуточные филаменты состоят из белка **десмина**. В различных клетках мезенхимного происхождения, в том числе и в миоцитах сосудов, содержатся **виментиновые** филаменты. В связи с этим обстоятельством иммуногистохимическое выявление промежуточных филаментов с помощью меченых антител к входящим в их состав белкам имеет важное диагностическое значение в онкологии, поскольку определение тканевого происхождения опухоли весьма значимо для формирования протокола лечебных мероприятий. Наибольшее значение имеет определения цитокератинов, виментина и глиального фибриллярного кислого белка для дифференциальной диагностики опухолей эпителиального, мышечного и нейронального происхождения. Это исследование имеет также большое значение и в судебной медицине для определения тканевой принадлежности биологического материала, обнаруженного на месте преступления.

Расположение промежуточных филаментов в клетках разных тканей имеет свою специфику. Так, в эпителиоцитах они формируют трехмерную сеть, окружают клеточное ядро и вплетаются в десмосомы и полудесмосомы, образуя связи с трансмембранными белками (см. рис. 3.14, б,в). В полудесмосомах последние связываются с внеклеточным матриксом. В многослойном ороговевающем эпителии (эпидермисе) тонофиламенты участвуют в процессе ороговения. Здесь они собираются в пучки, хорошо видимые в световом микроскопе – **тонофибриллы**. Промежуточные филаменты соединительнотканых клеток через трансмембранные белки формируют связи с молекулами межклеточной адгезии внеклеточного матрикса. В нейронах промежуточные филаменты (нейрофиламенты) лежат по всей длине отростков нервных клеток. В поперечнополосатых мышечных волокнах эти филаменты формируют две самостоятельные пространственные системы - продольную и циркулярную. Эти системы связываются с сарколеммой и, таким образом, поддерживают необходимую ориентацию миофибрилл в волокне.

Функции промежуточных филаментов.

1. Опорно-механическая функция. Придают клетке упругость, обеспечивают равномерное распределение на нее внешних механических воздействий. Такую же роль играют промежуточные филаменты и в отношении тканей, препятствуя их резкой деформации.

2. Обеспечивают равномерное распределение в цитоплазме органелл.

3. Участвуют в межклеточных взаимодействиях и взаимодействиях клеток с внеклеточным матриксом благодаря связям с десмосомами и полудесмосомами.

4. Участвуют в ороговении эпидермиса и его производных: формируют роговое вещество роговых чешуек, волос, ногтей. В неороговевших клетках этого эпителия, испытывающих значительные механические нагрузки, промежуточные филаменты формируют вокруг ядер сплетение наподобие корзины, которая предохраняет их от деформации.

5. Создают мощный поддерживающий аппарат в мышечных тканях, фиксируя миофибриллы к плазмолемме, что позволяет последним совершать сократительные процессы.

6. Создают мощный поддерживающий каркас в отростках нейронов.

7. Участвуют в репарации клетки после повреждения. Концентрируясь вокруг ядра, промежуточные филаменты отделяют его от поврежденных органелл и белковых молекул. Одновременно эти филаменты формируют вокруг поврежденных частей клетки плотные сплетения в виде корзинки, концентрируют их, тем самым способствуя последующей элиминации с помощью лизосом.

КЛЕТОЧНЫЙ ЦЕНТР (ЦЕНТРОСОМА). Это органелла определяется в световом микроскопе, однако ее размер находится на границе разрешающей способности. В интерфазной клетке клеточный центр состоит из двух цилиндрических полостных структур длиной до 0,5 мкм и диаметром до 0,2 мкм. Вместе с тем, в отдельных клетках их размер может достигать нескольких мкм. Эти структуры называются **центриолями**. Термин «центриоль» был предложен в 1895 г. немецким врачом Томасом Бовери. В центросоме дочерние центриоли лежат под прямым углом друг к другу. Такая пара центриолей часто называется **диплосомой**. Вокруг нее располагается менее плотная, слабоокрашенная зона цитоплазмы, которая называется **центросомным матриксом**. В делящихся клетках центриоли расходятся к их полюсам, участвуя в формировании веретена деления, тогда как в неделящихся обычно лежат вблизи комплекса Гольджи и часто определяют его полярность.

Тонкое строение центросомы изучено с помощью электронного микроскопа. Каждая центриоль состоит из расположенных по окружности 9 триплетов микротрубочек, которые частично сливаются по длине. Кроме микротрубочек, в состав центриолей входят «ручки», которые формируют «мостики», соединяющие соседние триплеты между собой. Центральные микротрубочки отсутствуют, и **формула центриолей равна $(9 \times 3) + 0$** . Каждый триплет микротрубочек связан также со структурами сферической формы - **сателлитами**. От сателлитов расходятся в стороны микротрубочки, образуя так называемое **гало (астральные микротрубочки)**. По другим представлениям, астральные микротрубочки отходят от расположенного внутри каждой центриоли кольца, построенного из белка **γ -тубулина**. Каж-

дое такое кольцо играет роль организатора одной астральной микротрубочки, которая своим (+)-полюсом направлена на периферию.

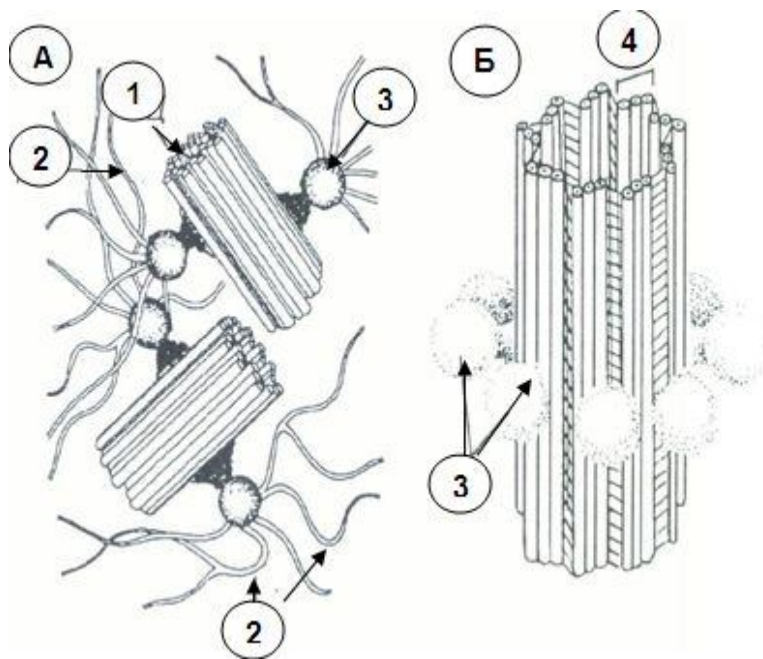


Рис. 3.29. Схема строения клеточного центра (А) и centriоли (Б).

Клеточный центр образован парой centriолей (1), расположенных во взаимно перпендикулярных плоскостях. Каждая centriоля состоит из 9 связанных друг с другом триплетов (4) микротрубочек 2. С каждым триплетом посредством ножек связаны сателлиты –

глобулярные белковые тельца, от которых отходят микротрубочки 2 (по В.Л. Быкову)

Centриоли являются динамичными структурами и претерпевают изменения в митотическом цикле. В неделящейся клетке парные centriоли (центросома) лежат в околядерной зоне клетки. В S-периоде митотического цикла они дублируются, при этом под прямым углом к каждой зрелой centriоли образуется дочерняя centriоля. В дочерних centriолях вначале имеется только 9 единичных микротрубочек, но по мере созревания centriолей они превращаются в триплеты. Далее пары centriолей расходятся к полюсам клетки, становясь **центрами организации микротрубочек веретена деления (ЦОМТ)**.

Значение centriолей. 1. Centриоли являются центром организации микротрубочек веретена деления. 2. Образование ресничек и жгутиков. 3. Обеспечение внутриклеточного передвижения органелл. Некоторые авторы считают, что определяющими функциями клеточного центра являются вторая и третья функции, поскольку в растительных клетках centriоли отсутствуют, тем не менее, и в них образуется веретено деления.

РЕСНИЧКИ И ЖГУТИКИ. Это специальные органеллы движения. Они имеются в некоторых клетках - сперматозоидах, эпителиоцитах трахеи и бронхов, семявыводящих путей, эпителии матки и др. (Рис. 3.30). В световом микроскопе реснички и жгутики имеют вид тонких выростов. С помощью электронного микроскопа установлено, что в основании ресничек и жгутиков лежат мелкие гранулы - **базальные тельца**, одинаковые по строению с centriолями. От базального тельца, являющегося матрицей при рос-

те ресничек и жгутиков, отходит тонкий цилиндр из **аксонемальных микротрубочек - аксонема**, или **осевая нить**, имеющая длину от 2 до 10 мкм. Она состоит из 9 **периферических дуплетов микротрубочек**, на которых находятся выросты, построенные из белка **динеина (динеиновые ручки)**. Третья микротрубочка триплетов базального тельца теряется. Аксонема покрыта плазмолеммой. В центре находится пара микротрубочек, окруженная специальной оболочкой - **муфтой**, или **внутренней капсулой**. От дуплетов к центральной муфте идут **радиальные спицы**, а между собой периферические дуплеты связаны нексиновыми мостиками. Следовательно, **формула ресничек и жгутиков равна $(9 \times 2) + 2$** .

Основу микротрубочек жгутиков и ресничек составляет несократимый белок **тубулин**. Белок «ручек» - **динеин** - обладает АТФазной активностью и расщепляет АТФ, за счет энергии которой происходит перемещение динеиновых «ручек» одного дуплета вдоль соседнего дуплета и в результате - смещение дуплетов микротрубочек друг по отношению к другу. Так совершаются волнообразные движения ресничек и жгутиков.

Существует генетически обусловленное заболевание - **синдром Картагенера**, при котором в аксонеме отсутствуют либо динеиновые ручки, либо центральная капсула и центральные микротрубочки (**синдром неподвижных ресничек**). Такие больные страдают рецидивирующими бронхитами, синуситами и трахеитами. У мужчин из-за неподвижности спермиев отмечается бесплодие.

МИКРОВОРСИНКИ. Микроворсинки представляют собой систематические многочисленные микроскопические выросты апикальной плазмолеммы клеток и служат для увеличения их всасывающей поверхности. Поэтому они находятся на клетках, осуществляющих всасывание веществ: клетках эпителия слизистой оболочки кишки (энтероцитах), проксимальных канальцев нефронов (нефроцитах). Поскольку микроворсинки имеются не на всех клетках, а только на клетках, специализированных на всасывании веществ, в последнее время они часто рассматриваются как органеллы специального назначения.

Микроворсинки (Рис. 3.31, см. также поле подробный рис. 6.6) имеют длину до 1 мкм и ширину 0,1 мкм. Из-за небольшой ширины, лежащей за пределами разрешающей способности светового микроскопа, они не воспринимаются как отдельные структуры, а сливаются друг с другом с формированием **микроворсинчатой (щеточной) каемки**.

Основу каждой микроворсинки составляют актиновые микрофиламенты. Они связываются в пучок при помощи поперечно расположенных белков **фимбрина и фасцина**. В состав пучка входят 30-40 микрофиламентов. Одним, (+) - концом пучок с помощью **минимиозина** присоединяется к плазмолемме клетки, а противоположным (-)-концом вплетается в **терминальное сплетение (кортикальный слой)**. Благодаря наличию минимиози-

на, который содержится в терминальной сети, длина микроворсинок может изменяться.

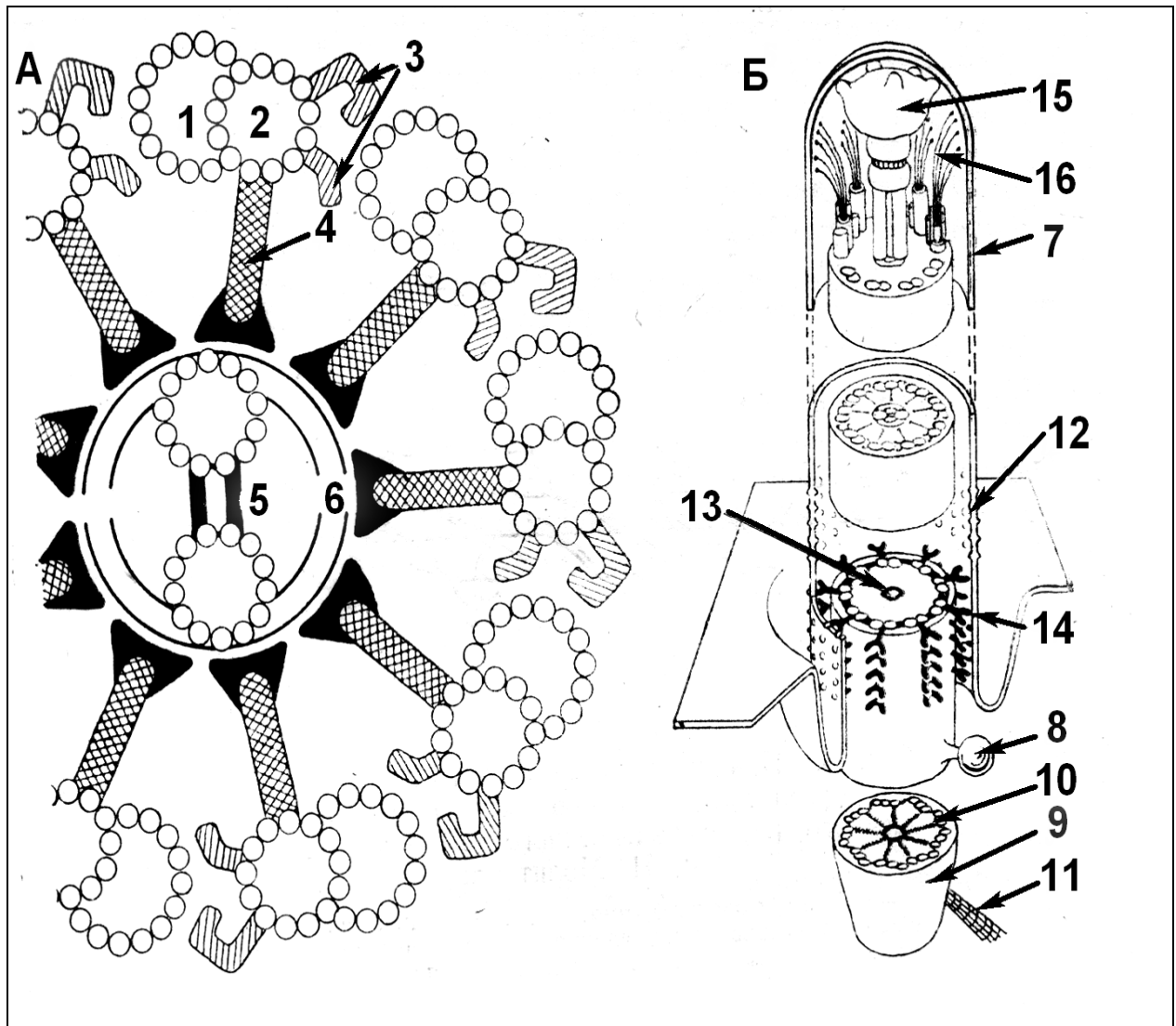


Рис. 3.29. Схема организации реснички на поперечном разрезе (А) и объемная схема (Б) строения реснички (по М.Н. Молитвину):

1, 2 – микротрубочки периферического дуплета; 3 – динеиновые «ручки»; 4 – радиальные спицы из белка нексина; 5 – центральный дуплет микротрубочек; 6 – муфта из нексина; 7 – плазмолемма; 8 – сателлитное тельце; 9 – базальное тельце; 10 – триплеты микротрубочек в базальном тельце; 11 – корневая нить; 12 – белковые глобулы плазмолеммы; 13, 14 – базальный аппарат крепления соответственно центрального и периферических дуплетов; 15, 16 – аппараты прикрепления к плазмолемме соответственно центрального и периферических дуплетов.

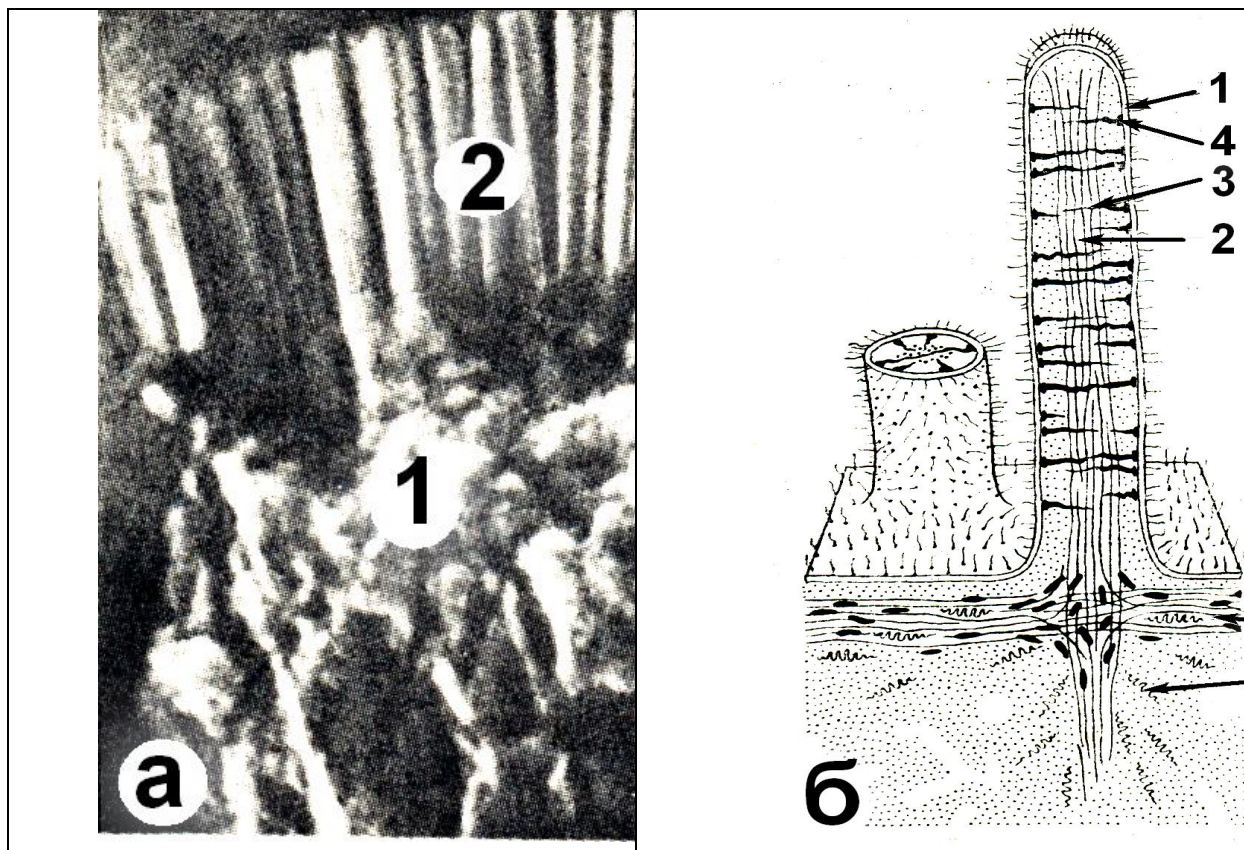


Рис. 3.31. Строение микроворсинки:

а – сканирующая электронограмма апикального полюса энтероцита тонкой кишки: 1 – апикальный полюс энтероцита; 2 – микроворсинки (по К. де Дюву);

б - Схема организации микроворсинки: 1 – плазмолемма; 2 - пучок актиновых микрофиламентов в центре микроворсинки; 3 - актинсвязывающие белки фимбрин и фасцин; 4 – минимиозин, расположенный латерально и заякоривающий пучок актиновых микрофиламентов; 5 – терминальная сеть из актиновых микрофиламентов с фибриллами минимиозина б.

СТЕРЕОЦИЛИИ. Стереоцилии представляют собой видоизмененные микроворсинки. В отличие от последних они имеют большую длину и иногда разветвляются. Обнаруживаются на поверхности рецепторных клеток органа слуха и равновесия, где достигают длины до 100 мкм, а также эпителиоцитов некоторых отделов семявыносящих путей (имеют здесь длину 5-7 мкм). Стереоцилии рецепторных клеток органа слуха и равновесия участвуют в рецепции звуковых и гравитационных раздражителей, а также линейных и угловых ускорений, а аналогичные образования эпителиоцитов семявыносящих путей, как полагают, участвуют во всасывании жидкости, продуцируемой семенником.

МИОФИБРИЛЛЫ находятся в миосимпластах, и их строение рассматривается в главе “Мышечные ткани”.

НЕЙРОФИБРИЛЛЫ ранее считались органеллами специального назначения нервных клеток (см. Рис. 3.3). В настоящее время установлено, что они являются артефактом, возникающим в результате импрегнации азотно-кислым серебром и представляют собой агрегаты **нейротубул** (микротрубочек) и **нейрофиламентов**.

МИКРОТРАБЕКУЛЫ как элемент цитоскелета видны только при высоковольтной электронной микроскопии и являются наименее изученным компонентом цитоскелета. Они имеют толщину 2-10 нм. Микротрабекулы формируют в клетке нежную сеть, которая интегрирует все другие элементы цитоскелета, органеллы и плазмолемму. В узлах микротрабекулярной сети находятся рибосомы и полисомы. Химический состав микротрабекул не выяснен.

ВКЛЮЧЕНИЯ

Включения - непостоянные компоненты клетки, не имеющие строго постоянной структуры, выявляемые в клетке в определенные периоды жизненного цикла и отражающие ее жизнедеятельность.

КЛАССИФИКАЦИЯ ВКЛЮЧЕНИЙ.

1. **Трофические включения** представляют собой депонированные питательные вещества. К таким включениям относятся, например, включения гликогена, жира (Рис. 3.32, а). Эти включения выявляются в цитоплазме клеток при специальных методах окраски. Особенно в больших количествах трофические включения обнаруживаются в клетках, способных к запасанию питательных веществ. Такими являются, например, адипоциты (клетки жировой ткани, запасающие жиры) и гепатоциты – клетки печени, накапливающие гликоген. Продолжительность нахождения трофических включений в клетке может сильно колебаться, что зависит от функционального состояния организма. Так, при продолжительной интенсивной физической работе включения гликогена из цитоплазмы гепатоцитов быстро исчезают, поскольку он расщепляется до глюкозы, необходимой для работы мозга. Аналогичная ситуация наблюдается с включениями жира в адипоцитах. При противоположной ситуации включения жира и гликогена в клетках могут сохраняться достаточно долго.

2. **Пигментные включения.** Примером таких включений являются гемоглобин в эритроцитах, меланин в меланоцитах (Рис. 3.32, б). В некоторых долгоживущих клетках (нервные, печеночные, кардиомиоциты) при старении в лизосомах накапливается пигмент старения коричневого цвета **липофусцин**, не несущий, как полагают, определенной функции и образующийся в результате изнашивания клеточных структур. Установлено, что по своей сути липофусцин представляет собой остаточные тельца. Макрофаги могут накапливать гемосидерин – продукт превращения гемоглобина. Такие макрофаги содержатся в некоторых кровеносных органах и накапливают железо для последующей передачи его вновь образующимся эритроцитам. Следовательно, пигментные включения представляют собой химиче-

ски, структурно и функционально неоднородную группу. Гемоглобин участвует в транспорте газов, меланин выполняет защитную функцию, а липофусцин является конечным продуктом обмена. Пигментные включения, за исключением липофусциновых, не окружены мембраной.

3. **Секреторные включения** (Рис. 3.32, в) выявляются в секреторных клетках и состоят из продуктов, представляющих собой биологически активные вещества и другие необходимые для осуществления функций организма вещества (включения белков, в том числе и ферментов, слизистые включения в бокаловидных клетках). Эти включения представляют собой окруженные мембраной пузырьки, в которых секретируемый продукт может иметь различную электронную плотность и часто окружен светлым бесструктурным ободком.

4. **Экскреторные включения** - включения, подлежащие выведению из клетки, поскольку состоят из конечных продуктов обмена. Примером являются включения мочевины в клетках почки и др. По структуре эти включения похожи на секреторные включения.

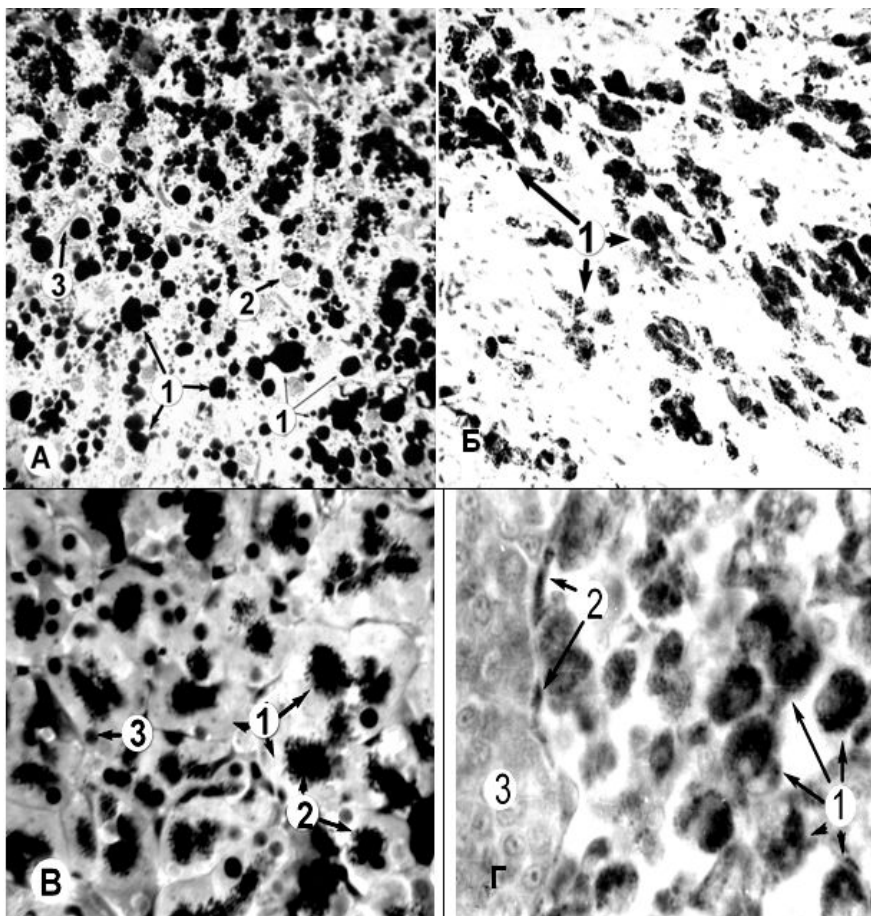


Рис. 3.32. Включения.

А – трофические включения – включения жира в гепатоцитах печени аксолотля: 1 – жировые включения; 2 – ядра, 3 – цитоплазма гепатоцитов;

Б – пигментные включения – включения меланина 1 в клетках соединительной ткани (меланофорах) кожи африканца;

В – секреторные включения в клетках экзокринной части поджелудочной железы (ациноцитах): 1 – ациноциты; 2 – секреторные включения; 3 – ядра ациноцитов;

Г – специальные включения в макрофагах синуса лимфатического узла: 1 – макрофаги с фагоцитированными частицами красителя; 2 – эндотелиальные клетки мозгового синуса («береговые» клетки); 3 – клетки мозгового тяжа (плазмоциты).

5. **Специальные включения** - фагоцитированные частицы (Рис. 3.32, г), окруженные мембраной (фагосомы), поступающие в клетку путем эндоцитоза (см. ниже).

Включения при патологии. Патологические включения. От указанных выше включений физиологического характера необходимо отличать патологические включения. Следует напомнить, что при болезнях накопления, связанных с наследственно обусловленной недостаточностью лизосомальных ферментов (см. Лизосомы), в клетке может накапливаться аномально большое количество трофических и других включений. Это явление наблюдается и при заболеваниях, не относящихся к тезаурисмозам. Особенно часто наблюдается накопление патологических включений при дистрофиях клеток эпителиальных тканей и других тканей (**паренхиматозные дистрофии**, букв. **Нарушение трофики рабочих клеток органа**). Эти включения могут иметь различную природу: белковую, липидную, полисахаридную и др.). При сахарном диабете в результате выделения сахара с мочой (**гликозурия**) в эпителиоцитах канальцев нефронов почки появляются многочисленные включения гликогена. В ряде случаев в клетках накапливаются сложные углеводные соединения (**муцины, мукоиды**, т.е. слизь и слизеподобные вещества). В таких случаях говорят о слизистой дистрофии. Большое количество жировых включений накапливается в клетках при их ожирении в результате нарушения обменных процессов (жировая дистрофия кардиомиоцитов, гепатоцитов и других клеток). При общем ожирении нейтральные липиды в большом количестве накапливаются в адипоцитах жировой ткани, что приводит к их резкой гипертрофии и увеличению общего количества этих клеток. Существует ряд патологических внутриклеточных включений, имеющих белковую природу. Например, при гиалиново-капельной дистрофии в цитоплазме ряда эпителиоцитов накапливаются **гиалиновые включения** (греч. hyalos – стекло), имеющие белковую природу. Накопление в клетке патологических включений и возникающие в ней при этом дистрофические изменения часто приводят ее гибели.

ВНЕКЛЕТОЧНЫЙ (ЭКСТРАЦЕЛЛЮЛЯРНЫЙ) МАТРИКС (ВМ)

Внеклеточный матрикс - это вещество, находящееся между клетками. В соединительных тканях (Рис. 3. межклеточный матрикс является одним из **тканевых элементов** и называется **межклеточным веществом, которое состоит из волокон (коллагеновые, эластические, ретикулярные) и основного, или аморфного вещества** (см. СОЕДИНИТЕЛЬНЫЕ ТКАНИ). Аморфное вещество состоит из воды и различных макромолекул - белков, углеводов (гликозаминогликаны, протеогликианы, гликопротеины и др.), комплекса белков с гликозаминогликанами (гликопротеины, протеогликианы), а также ряда других веществ. В эпителиальной ткани внеклеточный матрикс слабо выражен и состоит в основном из аморфного вещества. Осо-

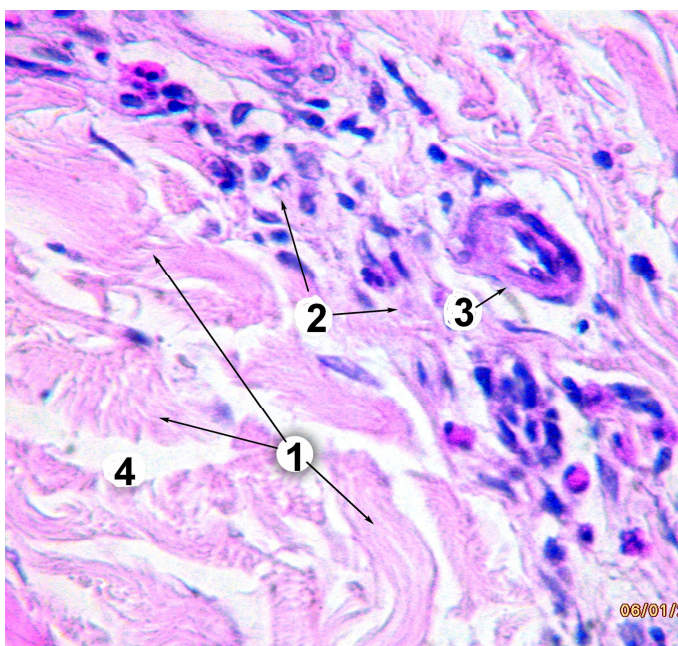
бой формой межклеточного матрикса в эпителиях являются **базальные мембраны**. Их строение будет рассмотрено в теме “Эпителиальные ткани”.

Наиболее изученными макромолекулами внеклеточного матрикса, участвующие в межклеточных взаимодействиях и во взаимодействиях “клетка-внеклеточный матрикс”, являются **ламинин, фибронектин и нидоген/энтактин, интегрины**. Они взаимодействуют с рецепторами на поверхности клеток, которые через внутриклеточные белки **таллин, винкулин и α -актин** передают информацию на актиновые филаменты цитоскелета. Поэтому механические, физические и химические изменения во внеклеточном матриксе ведут к изменению функционального состояния клеток. Существует и обратный путь передачи информации - от внутриклеточных

структур на внеклеточный матрикс.

Рис. 3.33. Межклеточное вещество дермы кожи.

1 – толстые коллагеновые волокна межклеточного вещества плотной соединительной ткани; 2 – прослойка рыхлой соединительной ткани с обилием клеток; 3 – кровеносный сосуд; 4 – основное вещество плотной соединительной ткани (не окрашено использованным красителем).



Функции внеклеточного матрикса:

1. Опорно-механическая.
2. Обеспечение обменных процессов и поступление в клетку питательных и регуляторных веществ.
3. Регуляторная. Осуществляет регуляцию деятельности клеток.
4. Морфогенетическая. Внутриклеточный матрикс принимает участие в формировании тканевой архитектоники. Кроме того, он участвует в гистогенезе, органогенезе, канцерогенезе и метастазировании опухолевых клеток, заживлении ран и других процессах.
5. Транспортная. Внутриклеточный матрикс обеспечивает поступление в клетку необходимых регуляторных и питательных веществ, а также участвует в удалении конечных продуктов клеточного обмена.

Таким образом, в составе организма клетка находится не в изолированном состоянии, а тесно взаимодействует с другими клетками и с внеклеточным матриксом. Это взаимодействие осуществляется с помощью рецепторного аппарата, в том числе и молекул клеточной адгезии. Информация о ха-

рактуре этих взаимодействий с помощью специальных молекул-посредников передается внутрь клетки, в том числе и ее ядро, что ведет к адекватному изменению метаболизма клетки.

СТРОЕНИЕ И ФУНКЦИИ КЛЕТОЧНОГО ЯДРА

Ядро клетки является ее важнейшим структурным компонентом. Его функции следующие:

1. Хранение наследственной информации, закодированной в молекулах ДНК хромосом.
2. Воспроизводство и передача генетической информации при делении клетки.
3. Реализация наследственной информации при последующей трансляции путем образования информационных РНК.
4. Контроль за происходящими в клетке синтетическими процессами, а также процессами воспроизводства (деления) и гибели (апоптоза);
5. Контроль и регуляция структурно-функционального состояния цитоплазмы, клеточной оболочки, циторецепторов.

Количество ядер, их форма, величина зависят от вида клетки и ее функционального состояния. Наиболее часто встречаются одноядерные клетки, однако у некоторых клеток (например, гепатоцитов, кардиомиоцитов и др.) в связи с интенсификацией функций может встречаться несколько ядер. Известны гистологические структуры (например, симпласты в поперечнополосатой мышечной ткани, остеокласты костной ткани), для которых многоядерность является постоянным признаком.

Форма ядер, как правило, зависит от формы клеток. Ядро может быть уплощенным в плоских, округлым в кубических, эллипсоидным в призматических клетках. Встречаются сегментированные, палочковидные, лопастные ядра. Расположение ядра также может быть различно: они могут лежать в центре клетки, эксцентрично, в базальной части клетки. Размеры ядра в целом зависят от функционального состояния клетки: в функционально активных клетках ядро имеет крупные размеры и наоборот. Крупные размеры характерны также для полиплоидных ядер. На основании морфологии клеточного ядра можно сделать вывод о функциональном состоянии клетки, в частности об интенсивности в ней синтетических процессов. Клетка с интенсивными синтетическими процессами имеет крупное и светлое (из-за существенного преобладания *эухроматина*, см. ниже) ядро с крупным ядрышком.

Для патологически измененных раковых клеток морфологические признаки, характеризующие ядро, резко изменяются (**атипия ядер**): ядро увеличивается в размере, что ведет к возрастанию ядерно-цитоплазматического отношения. Ядро может приобретать вычурную форму. Часто наблюдаются полиплоидия ядер, их полиморфизм, увеличение интенсивности окрашива-

ния (гиперхроматоз) с появлением комковатости гетерохроматина. В ряде опухолевых клеток в ядре увеличено содержание эухроматина. Часто встречаются патологические митозы.

В организме человека встречаются так называемые **постклеточные структуры**, иногда неправильно называемые клетками: эритроциты, роговые чешуйки эпителия кожи, кровяные пластинки (тромбоциты). В них отсутствуют ядра, которые теряются в ходе специфической дифференцировки. В постклеточных структурах подавляющее большинство характерных для клетки процессов отсутствует, в связи с чем они в течение определенного времени выполняют одну или несколько функций, а затем погибают.

СТРОЕНИЕ ЯДРА. В интерфазной клетке ядро состоит из четырех компонентов (Рис. 3.34):

1. **Хроматин (как часть хромосом).**
2. **Ядрышко.**
3. **Оболочка ядра.**
4. **Нуклеоплазма (кариоплазма).**

ХРОМАТИН. Хроматином называется интерфазная форма существования хромосом. Структурное состояние хромосом существенно меняется в интерфазных и митотически делящихся клетках. В интерфазе хромосомы находятся в частично или почти полностью **деконденсированном состоянии**, когда молекула ДНК деспирализуется и, теряя связь с гистоновыми белками, становится способной к транскрипции. При этом большая или меньшая часть хромосом в световом микроскопе окрашивается слабобазофильно, а в электронном микроскопе имеет вид мелкодисперсного зернистого материала. Эти области деконденсации хромосом являются активными, т.к. здесь может осуществляться транскрипция ДНК, и называются **эухроматином**. Он составляет 90% от всего хроматина. Вместе с тем, имеются сведения, что только на 10% эухроматина осуществляется транскрипция, тогда как остальные 80% транскрипционно неактивны.

Конденсированный, или плотный хроматин - это неактивные участки хромосом, иначе называемые **гетерохроматином**. Его содержание составляет 10% от всего хроматина ядра. В световом микроскопе гетерохроматин имеет вид гранул или глыбок, окрашенных основными красителями в характерный для красителя цвет и распределенных по ядру или относительно равномерно, или зонально. Иногда распределение гетерохроматина создает картину спиц колеса (в плазмочитах). Часть гетерохроматина прилежит к кариолемме (**примембранный хроматин**), а также сосредоточена вокруг ядрышек (**перинуклеолярный хроматин**). Третья часть гетерохроматина распределена по нуклеоплазме в различных вариантах. В электронном микроскопе гетерохроматин имеет вид крупных электронноплотных гранул.

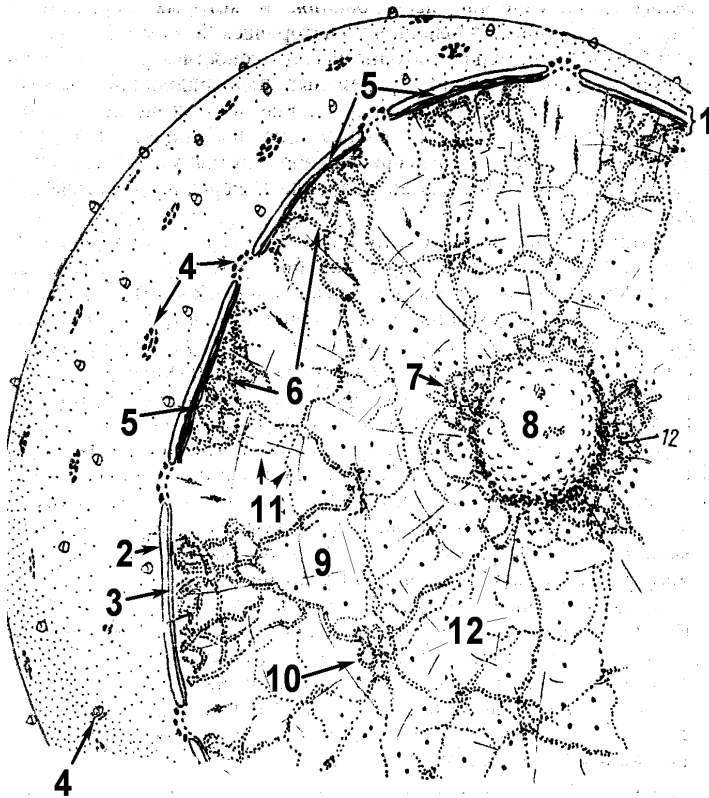


Рис. 3.34. Схема структурной организации клеточного ядра:

1 – кариолемма; 2 – наружный, 3 – внутренний слой; 4 – ядерные поры; 5 – ламина (плотная пластинка); 6 – примембранный гетерохроматин; 7 – перинуклеарный гетерохроматин; 8 – ядрышко; 9 – нуклеоплазма (кариолимфа); 10 – промежуточный гетерохроматин; 11 – эухроматин; 12 – нити карioso-скелета (по Н.М. Молитвину).

Гетерохроматин делится на два вида:

1. Конститутивный

хроматин. Это такой гетерохроматин, с которого никогда не происходит считывание информации в виде и-РНК, т.е. он никогда не переходит в эухроматин. Такой гетерохроматин чаще расположен вблизи центромеров. Примером конститутивного гетерохроматина является также вторая инактивированная X-хромосома в ядрах клеток женского организма, которую часто называют тельцем Барра. Тельца Барра имеют вид гипербазофильного тельца, лежащего под кариолеммой, а в зернистых лейкоцитах формируют родобие барабанной палочки.

2. Факультативный гетерохроматин - это хроматин, который отличается от конститутивного гетерохроматина тем, что способен к превращению в эухроматин и, следовательно, содержит транскрибируемую ДНК. Его количество существенно варьирует в разных клетках: оно очень низкое в эмбриональных клетках, но по мере дифференцировки клеток постепенно увеличивается. В клетках, синтезирующих белок, количество факультативного хроматина снижено. В качестве примеров можно привести изменения двух разновидностей клеток крови в процессе их дифференцировки: лимфоцитов и ядродержащих эритроцитов некоторых позвоночных. В эритроцитах при дифференцировке количество факультативного гетерохроматина постепенно нарастает, тогда как в прошедших антигеннезависимую дифференцировку малых лимфоцитах при их бласттрансформации наблюдается противоположное явление.

Поскольку красителями интенсивнее окрашивается гетерохроматин, то степень окраски ядра в значительной степени зависит от его количества. Однако поскольку в соматических клетках хромосомный набор одинаковый

(диплоидный), то ядра небольшой величины окрашиваются интенсивнее, чем крупные ядра в результате большей плотности расположения хромосом. Темноокрашенные мелкие ядра обычно характерны для функционально неактивных клеток. При активации клетки в результате воздействия на нее раздражителей соотношение эухроматин/гетерохроматин изменяется в пользу эухроматина, и поэтому ядра функционально активных клеток светлые, слабоокрашенные.

МОРФОЛОГИЯ И КЛАССИФИКАЦИЯ ХРОМОСОМ

В световом микроскопе хромосома имеет вид палочки или шпильки для волос. У большинства хромосом можно увидеть **первичное сужение (первичную перетяжку) - центромер**. Локализованная здесь ДНК имеет специфическую последовательность нуклеотидов. В профазу митоза в области центромера синтезируются особые белки, образующие **кинетохор**. К кинетохору прикрепляются нити веретена деления. Центромер делит хромосомы на два плеча. В зависимости от соотношения длины плеч хромосомы подразделяются на несколько разновидностей. 1. Если длина плеч одинакова, такие хромосомы называются **метацентрическими**. 2. Если одно плечо короче второго, хромосомы являются **субметацентрическими**. 3. Хромосомы с очень коротким одним плечом называются **акроцентрическими**. Иногда на хромосомах имеются **вторичные сужения (перетяжки)**, отделяющие от хромосомы маленький участок, именуемый спутником (**сателлитом**). В области вторичных перетяжек находятся **области организации ядрышек**. На концах каждой хромосомы расположен **теломер**, представляющий собой участок ДНК со специфической последовательностью нуклеотидов, с которой не происходит считывание информации. В теломере начинаются или заканчиваются хроматиновые фибриллы. Значение теломера заключается в том, что он препятствует разрушению хромосом и слиянию их в митозе.

Согласно **Денверской классификации** хромосом (Денвер, США, 1960 г.), учитывающей размеры хромосом, расположение первичных, вторичных сужений и наличие спутника, все хромосомы делятся на 7 групп, обозначаемых первыми буквами латинского алфавита: А, В, С, D, Е, F, G. Существует также **Парижская классификация (1971 г.)** хромосом. В ее основу положена **дифференциальная окраска** хромосом некоторыми красителями (акрихином, акридиновым оранжевым). Эта окраска выявляет в хромосомах чередующиеся темные и светлые полосы (**гетеро- и эухроматиновые районы**), уникальные для каждой пары хромосом. Дифференциальная окраска позволяет достоверно отличить одну пару хромосом от другой.

Совокупность всех хромосом образует **кариотип** (Рис. 3.35). **Кариотип** содержит всю наследственную информацию соматической клетки. Среди хромосом выделяют **соматические**, или **аутосомы**, и **половые** хромосомы. Соматические хромосомы образуют **гомологические** (похожие) пары. У человека таких пар 22. Половые хромосомы различаются в мужском и

женском организме. В женском организме клетки содержат две X-хромосомы, в мужском половые хромосомы различные: X и Y, причем Y-хромосома определяет пол мужчины.

МОЛЕКУЛЯРНО-СТРУКТУРНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ХРОМОСОМ. Хромосомы состоят из двойной спирали ДНК, взаимодействующей с гистоновыми белками, и как целостные структуры видны только в митозе. Наиболее удобно изучать их в метафазе (*метафазные хромосомные пластинки*). Комплекс ДНК с основными гистоновыми белками формирует

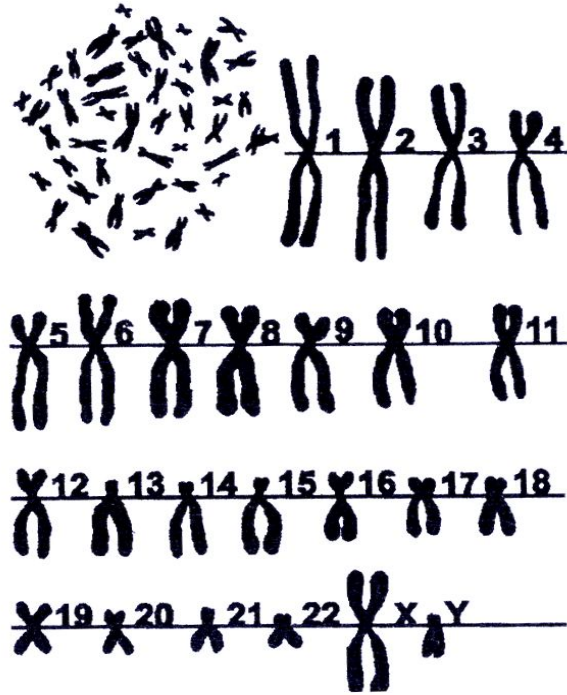


Рис. 3.35. Кариотип человека: в левом верхнем углу – метафазная пластинка хромосом; основная часть рисунка иллюстрирует расположение хромосом по номерам (по Б. Альбертсу и соавт.)

фибриллярную структуру - *элементарную хромосомную фибриллу*, имеющую *нуклеосомную организацию* (Рис. 3.36). На ее долю приходится около 90% вещества хромосомы. Кроме того, в состав хромосомы входят РНК, кислые белки, липиды, некоторые минеральные вещества.

Каждая нуклеосома представляет собой комплекс из 8 молекул гистонов (*гистоновый октамер*). В состав октамера входят гистоны H2 (А и Б), H3 и H4. Вокруг него участок молекулы ДНК длиной в 146 пар нуклеотидов образует около 2 оборотов. Участки ДНК длиной в 48 пар нуклеотидов, связывающие соседние нуклеосомы, называются *линкерной ДНК*. Кроме того, взаимодействие соседних нуклеосом обеспечивает гистон H1.

Следующим уровнем организации хромосомы является **хроматинового волокна (фибриллы)**. Она образуется в результате скручивания нуклеосомы вокруг оси, причем на каждый виток приходится по 6 нуклеосом. Хроматиновое волокно имеет диаметр около 30 нм. В ходе последующей упаковки оно укорачивается, формируя петли - *петельные домены*. Диаметр волокна достигает 300 нм. Петельный домен и соответствует одному или нескольким генам. За счет дальнейшей конденсации, которая наблюдается только при митозе, формируются конденсированные участки хромосом с диаметром 700 нм, а затем – и целостные конденсированные хромосомы диаметром 1,4 мкм. В интерфазе хромосомы образованы хроматиновыми фибриллами (хроматидами), содержащими как конденсированные, так и деконденсированные участки. Их эквивалентом является хроматин.

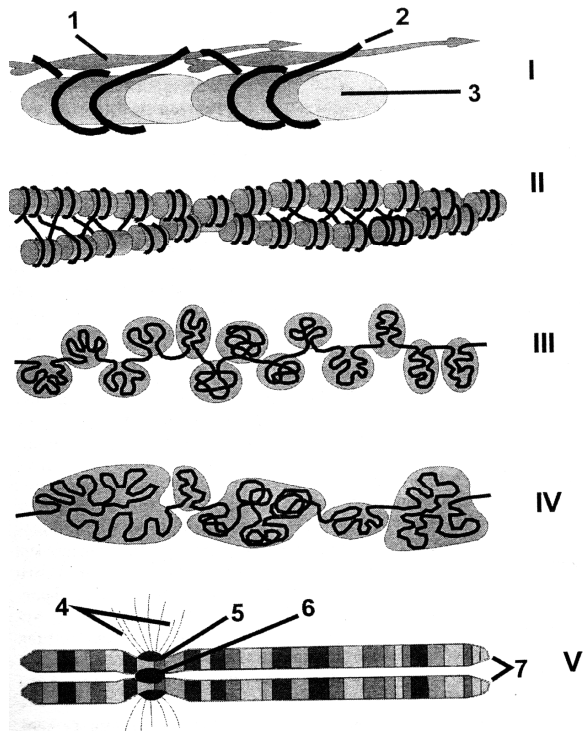


Рис. 3.36. Уровни упаковки ДНК в хромосоме:

I - нуклеосомная нить; II - хроматиновое волокно толщиной 30 нм, образованное в результате скручивания нуклеосомы вокруг оси; на каждый виток приходится по 6 нуклеосом; III - в результате дальнейшей спирализации формируется волокно с петельными доменами; IV - конденсированный хроматин в составе петельного домена; V - интерфазная хромосома; 1 - гистон H1; 2 - нить ДНК; 3 - гистоны H2, H3 и H4; 4 - микротрубочки ахроматинового веретена деления; 5 - кинетохор; 6 - центромера; 7 - хроматиды (по Б. Альбертсу и соавт. с изменениями Г. Л. Билича и соавт.).

2. **ЯДРЫШКО.** Ядрышко представляет собой плотный структурный компонент ядра (Рис. 3.37). В клетке может быть от одного до нескольких ядрышек. Если в клетке содержится одно ядрышко, то оно образовано совокупностью специальных участков десяти хромосом (13, 14, 15, 21, 22 пары). Эти участки называют **ядрышковыми организаторами**. Они находятся в области **вторичных перетяжек хромосом** и представлены многочисленными копиями генов рибосомальных РНК (рРНК). Следовательно, в ядрышках с ДНК ядрышковых организаторов происходит считывание информации в виде рибосомальной РНК. В световом микроскопе ядрышко определяется в виде плотной глобулы размером от 1 до 3 мкм, интенсивно окрашивающейся основными красителями и не имеющей оболочки. Ядрышко может располагаться как в центре ядра, так и эксцентрично. Специальными красителями для селективного (избирательного) выявления ядрышка являются акридиновый оранжевый, пиронин и др., которые интенсивно окрашивают входящие в его состав нуклеопротеины. Размеры ядрышка тем больше, чем выше функциональная активность клетки. В интенсивно синтезирующих белок клетках объем ядрышек может достигать 25% объема ядра. В электронном микроскопе ядрышко состоит из трех основных частей: **1) фиброзной; 2) гранулярной; 3) аморфной**. Фиброзная часть представлена первичными цепями рибосомальной РНК. Гранулярный компонент образован гранулами диаметром от 15 до 20 нм и представляет собой предшественники рибосом, а обладающий низкой электронной плотностью аморфный компонент - это собственно ДНК ядрышковых организаторов. Размеры ядрышка изменяются в основном за счет изменения доли гранулярного компонента.

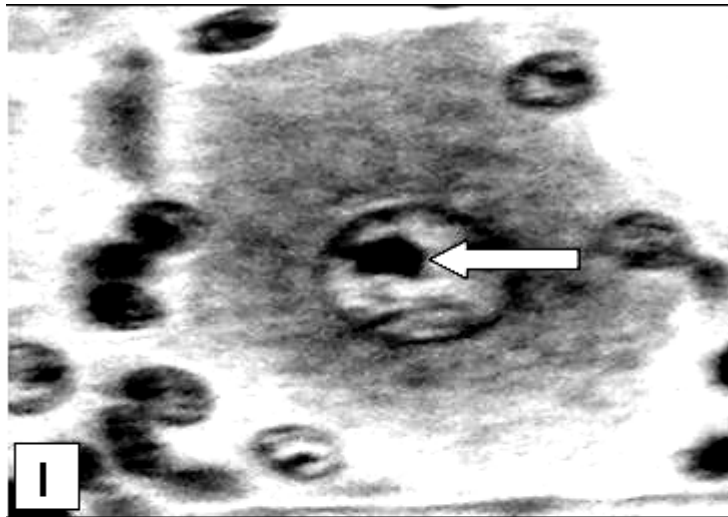
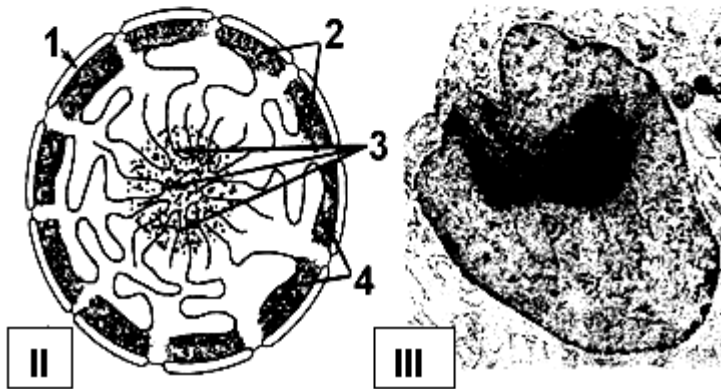


Рис. 3.37. Строение ядрышка: I – Световая микроскопия (ядрышко обозначено стрелкой); II – схема; III – электронограмма;

1 – оболочка ядра; 2 – фибрильная ядерная ламина; 3 – ядрышковые организаторы хромосом; 4 – концы хромосом, связанные с фибрильной ядерной ламиной, формирующие примембранный гетерохроматин (по Б. Альбертсу и соавт. с изменениями Г. Л. Билича и соавт.).



Ядрышко подвергается характерным изменениям в митотическом цикле. Во время митоза оно исчезает, поскольку хромосомы спирализируются и расходятся, и синтез РНК на ядрышковых организаторах прекращается. В

результате ядрышко постепенно распадается на 10 частей (столько же, сколько и хромосом, его образующих), которые постепенно исчезают. После митоза ядрышко в обратном порядке восстанавливается: вначале образуются 10 мелких ядрышек, которые постепенно сливаются и формируют одно - два крупных ядрышка.

Функциями ядрышка являются синтез рибосомальной РНК и сборка из поступивших из цитоплазмы белков и рибосомальной РНК субъединиц рибосом. При транскрипции генов ядрышковых организаторов вначале образуется гигантская молекула-предшественница рРНК. Она связывается с белками, синтезированными в цитоплазме и поступившими в ядро. Образуются рибонуклеопротеины (РНП), которые подвергаются расщеплению на более мелкие фрагменты, соединяющиеся с добавочными молекулами белка. Одна часть этих фрагментов превращается в **большие**, другая часть - в **малые** субъединицы рибосом. Окончательное созревание субъединиц рибосом осуществляется после транспортировки их в цитоплазму.

3. **ОБОЛОЧКА ЯДРА** (кариолемма). На светомикроскопическом уровне оболочки ядра видна как тонкая темная полоска, окружающая ядро. При изучении с помощью электронного микроскопа показано, что оболочка ядра состоит из двух мембран, имеющих строение, свойственное всем биологи-

ческим мембранам. Наружная ядерная мембрана переходит в мембраны эндоплазматической сети. На ней могут находиться рибосомы. Со стороны цитоплазмы наружная ядерная мембрана окружена сетью промежуточных **виментиновых** филаментов. Между двумя мембранами имеется перинуклеарное пространство шириной 20-40 нм. Оно является аналогом полостей гранулярной ЭПС и может содержать продукты белкового синтеза. Оболочка ядра за исключением зон ядерных пор (*см. ниже*) непроницаема для воды и ионов.

Внутренняя ядерная мембрана гладкая. При помощи структурных белков она связана с плотно прилегающей к ней **фиброзной ядерной ламиной**, или **фиброзной ядерной пластинкой**, которая имеет толщину до 300 нм и состоит из сгущения промежуточных филаментов. В состав ламины входят три вида белков **ламино**: **A, B и C**. С ламиной контактируют промежуточные филаменты, которые формируют в ядре фибриллярную сеть и служат **кариоскелетом**. Кроме того, с ней связаны хромосомы. Ламина поддерживает форму ядра, участвует в организации пор, способствует упорядоченному расположению хроматина. Она также участвует в формировании кариолеммы при делении клеток. Важное значение ламины в клеточном ядре иллюстрируется следующим фактом. При мутации всего лишь одного гена, кодирующего белок ламин А возникает редкое заболевание – **прогерия**, или преждевременное старение, сопровождающееся увеличением числа сердечных сокращений. При этом заболевании, которое начинает проявляться в 1-1,5 года, теряются волосы, кожа становится морщинистой. Возникает остеопороз с деформацией костей, рано проявляется атеросклероз. У детей проявляются болезни старческого возраста. Дети умирают в возрасте 12-13 (максимум 20) лет с признаками глубокой старости.

Две ядерные мембраны в отдельных участках переходят одна в другую. Эти участки являются **ядерными порами**. В порах находятся **комплексы ядерной поры** (Рис. 3.38). В комплексе поры имеется два кольца: одно снаружи (наружное, цитоплазматическое), а второе - изнутри (внутреннее, ядерное). От наружного кольца в цитоплазму отходят тонкие цитоплазматические филаменты. Такие же, но более короткие филаменты отходят от внутриядерного кольца. Они, соединяясь своими концами со специальными глобулярными белками, формируют подобие баскетбольной корзины, открытой в сторону кариоплазмы. В целом комплекс поры образован не менее чем 100 различными белками.

Периферические гранулы пор связаны с белками ламины, участвующей в их организации. В комплексе поры содержатся особые рецепторы, распознающие поступающие в ядро белки и осуществляющие их активный, с затратой энергии, перенос крупных субстратов. Мелкие субстраты, имеющие размеры менее 9 нм, транспортируются без затраты энергии. В настоящее время наиболее признанной является гипотеза строения комплекса поры в виде баскетбольной корзины.

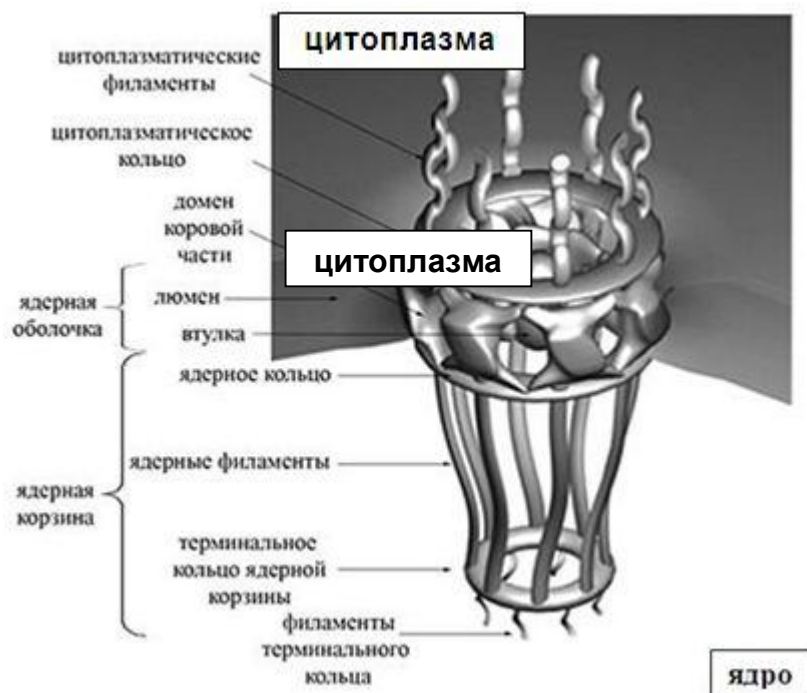


Рис. 3.38. Схема строения комплекса поры.

Число пор зависит от метаболической активности клеток: чем выше синтетические процессы, тем выше содержание пор. В среднем в ядерной оболочке содержится 2000-4000 пор. В сперматозоидах ядерные поры полностью отсутствуют.

Функции кариолеммы:

1. Разграничительная.
2. Защитная.
3. Регуляция транспорта веществ, в том числе и рибосом, из ядра в цитоплазму и наоборот. Комплекс пор при этом играет роль диафрагмы и активного транспортера.

4. **ЯДЕРНЫЙ СОК (КАРИОПЛАЗМА, НУКЛЕОПЛАЗМА).** Кариоплазма представляет собой жидкий компонент ядра. Это коллоидный раствор сложных белков (гликопротеинов), в т.ч. и ферментов, РНК, нуклеотидов, ионов, некоторых метаболитов. Среди белков наибольшее значение имеют гистоны, ферменты и структурные белки.

Функции нуклеоплазмы:

1. Создает микросреду для всех структур ядра, обеспечивающую быструю диффузию метаболитов.
2. Обеспечивает транспортные процессы (транспорт рибосом, м-РНК и т-РНК к ядерным порам; поступление веществ в ядро и др.).

После удаления из кариоплазмы растворимых компонентов становится видимой мелкая трехмерная сеть, образованная тонкими фибриллами, прикрепляющимися к ламине. Противоположными концами указанные фибриллы направляются к ядрышку, переплетаются и формируют вокруг него концентрический остов. Эта часть кариоплазмы называется **карискелетом**, который выполняет опорную функцию.

ОСНОВНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ЖИЗНЕДЕЯТЕЛЬНОСТИ КЛЕТКИ. СИНТЕТИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ В КЛЕТКЕ. ВЗАИМОСВЯЗЬ КОМПОНЕНТОВ КЛЕТКИ В ПРОЦЕССАХ АНАБОЛИЗМА И КА- ТАБОЛИЗМА

Все клеточные органеллы и структуры тесно связаны между собой при выполнении клеткой ее функций. Это можно продемонстрировать на примере синтеза клеткой белковых и небелковых секретов.

При синтезе *белковых веществ* наблюдается следующая цепь событий:

1. Происходит транскрипция ДНК и образуются и-РНК.
2. В цитоплазме на и-РНК синтезируются рибосомные белки, которые поступают в ядрышко.
3. В ядрышке из рибосомных белков и рРНК образуются субъединицы рибосом, поступающие в цитоплазму, где происходит их соединение с включением между ними филамента матричной РНК. На свободных рибосомах происходит синтез ферментов, необходимых для образования белка.
4. В митохондриях образуется АТФ, необходимая для биосинтеза белка.

5. Синтез белка для собственных нужд клетки осуществляется на свободных рибосомах и полисомах. При биосинтезе его «на экспорт» рибосомы и полисомы присоединяются к ЭПС.

6. В гранулярной ЭПС синтезируется и частично процессируется полипептидная цепь.

7. Полипептидная цепь поступает в комплекс Гольджи, подвергается дальнейшему процессингу, образуются гликопротеины, происходит упаковка их в мембранные пузырьки. Формируются три потока белковых молекул: одни молекулы находятся в секреторных гранулах и выделяются из клетки, другие входят в состав первичных лизосом (протеазных пузырьков), третьи направляются к плазмолемме и включаются в ее состав.

8. Секреторные гранулы в результате деятельности цитоскелета направляются к поверхности клетки и выделяются путем экзоцитоза с участием цитоскелета.

При синтезе *небелковых веществ* происходят следующие события:

1. Происходит транскрипция ДНК с образованием м-РНК. В ядрышке образуется рибосомальная РНК и осуществляется сборка из белков и рРНК предшественников (субъединиц) рибосом, которые поступают в цитоплазму и там объединяются в целостную рибосому с включением мРНК.

2. На свободных рибосомах в цитоплазме синтезируются ферменты биосинтеза небелковых веществ.

3. Эти ферменты переходят в гиалоплазму или в гладкую ЭПС, где синтезируются небелковые вещества - углеводы, липиды.

4. Углеводы и липиды могут накапливаться в клетке в виде трофических включений.

Следует отметить также, что в клетке существует постоянный поток клеточных мембран - **рециклинг** (оборот мембран, *мембранный конвейер*). Белковые компоненты мембран синтезируются на рибосомах, липидные и углеводные - в гиалоплазме и гладкой ЭПС. После сборки они включаются в ЭПС, от которой могут отделяться в виде пузырьков и присоединяться к комплексу Гольджи, входя в состав его мембран. Транс-сторона комплекса Гольджи отделяет секреторные пузырьки, которые выделяют свое содержимое путем экзоцитоза. При этом их мембрана встраивается в цитолемму (**“плюс-мембрана”**). С другой стороны, при эндоцитозе часть цитолеммы идет на построение оболочки эндосом (**“минус-мембрана”**). Оба процесса мембранного конвейера клетки строго уравновешены и обычно не происходит ни уменьшения, ни увеличения площади поверхности клетки.

ЯДЕРНО-ЦИТОПЛАЗМАТИЧЕСКОЕ ОТНОШЕНИЕ КАК ПОКАЗАТЕЛЬ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ КЛЕТКИ

Ядерно-цитоплазматическим отношением (ЯЦО) называется отношение площади или объема ядра к площади или объему цитоплазмы. Ядерно-цитоплазматическое отношение показывает, в каком состоянии находится клетка. Если это отношение равно или больше 1, это означает, что клетка имеет большое ядро и малый объем цитоплазмы. Такие ЯЦО могут иметь стволовые клетки и клетки на ранних стадиях дифференцировки, стареющие клетки, а также малые лимфоциты. Эти клетки функционально неактивны, однако некоторые из них обладают способностью к делению, например, стволовые клетки. Наоборот, клетки, у которых ЯЦО меньше 1, имеют большой объем цитоплазмы и, следовательно, большое количество органелл. Они являются высокодифференцированными и способны активно функционировать.

РЕПРОДУКЦИЯ КЛЕТОК

Репродукция (размножение) клеток является важнейшим проявлением ее жизнедеятельности. К размножению способны не все, а только малодифференцированные клетки. Исключением являются «наивные» лимфоциты, прошедшие антигеннезависимую дифференцировку в первичных органах иммуногенеза, которые могут превращаться в бласты и затем делиться митозом с последующей антигензависимой дифференцировкой.

Универсальным способом размножения клеток является **митоз**, или **непрямое деление**. Разновидностями митоза являются **мейоз** и **эндомитоз**.

МИТОЗ (Рис. 3.39). Митоз, кариокинез (mitos – греч. *нить*; cytokinesis – греч. *движение ядра*) - непрямое деление клетки, связанное с

изменениями ее ядра и образованием фибрилярных структур - хромосом. В митозе выделяют 4 фазы: *профаза*; *метафаза*; *анафаза*; *телофаза*.

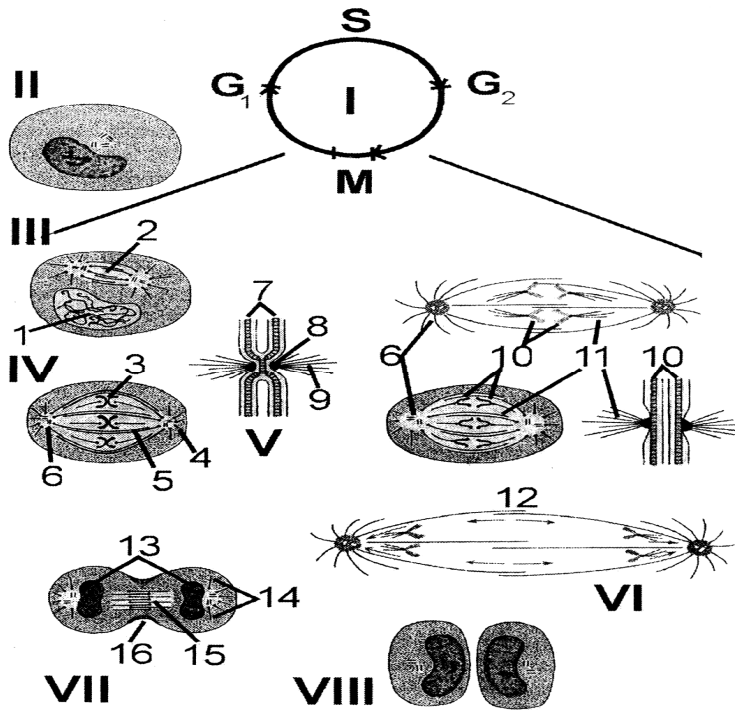


Рис. 3.39. Схема клеточного цикла:

I – последовательность фаз клеточного (митотического) цикла; II - интерфазная клетка после репликации хромосом и центриолей; III - профаза; IV – метафаза; V – метафазная хромосома; VI – анафаза; VII – телофаза; VIII - сестринские клетки;

1 – ядро; 2 – сформировавшееся митотическое веретено; 3 – хромосомы; 4 - астральные микротрубочки; 5 – полюсные микротрубочки; 6 – полюс веретена; 7 - хроматиды; 8 – центромера;

9 – центромерные микротрубочки; 10 – сестринские хроматиды; 11 – центромерные (кинетохорные) микротрубочки; 12 – расхождение полюсов в анафазе; 13 – вновь образованные ядра; 14 – восстановление интерфазных микротрубочек, растущих от centrosомы; 15 – борозда деления (по Б. Альбертсу и соавт. с изменениями Г.Л. Билича и соавт.).

В профазе происходят следующие события:

1. В результате спирализации и конденсации хроматина становятся видимыми хромосомы. Каждая хромосома состоит из двух лежащих рядом сестринских *хроматид*.

2. Исчезает ядрышко, т.к. на ядрышковых организаторах прекращается синтез р-РНК и они расходятся в связи с конденсацией хромосом.

3. Из микротрубочек формируется веретено деления. Центрами его организации становятся разошедшиеся к полюсам centrosомы, которые накануне митоза удваиваются. Микротрубочки веретена деления прикрепляются к центромерам хромосом, в области которых из особых белков формируются *кинетохоры*. В дальнейшем кинетохоры сами могут служить центрами организации микротрубочек.

4. Распадается на мелкие фрагменты, превращается в мембранные пузырьки и становится неотличимой от ЭПС ядерная оболочка. Порový комплекс и ламина распадаются на субъединицы.

МЕТАФАЗА. В метафазе все хромосомы располагаются в экваторе клетки и удерживаются в этом положении микротрубочками веретена деления. Сестринские хроматиды отходят друг от друга, разделяясь щелью, но

остаются соединенными в области центромеры. Хромосомы формируют **метафазную пластинку**, или **материнскую звезду (monaster)**.

АНАФАЗА. Сестринские хроматиды, из которых состоят хромосомы, отделяются друг от друга в области центрамера и движутся к полюсам клетки со скоростью до 1 мкм/мин. Анафаза обычно длится несколько минут. Механизм движения хроматид к полюсам не совсем ясен. Предполагают, что сигналом к движению является резкое повышение в гиалоплазме концентрации ионов кальция. Возможно, причина движения заключается в деполимеризации микротрубочек веретена с конца, прикрепленного к кинетохорам. По другим представлениям, она кроется во взаимодействии таких сократимых белков, как актин, миозин и динеин, которые сосредоточиваются вокруг веретена деления. Разошедшиеся к полюсам сестринские хроматиды формируют две **дочерние звезды (diaster)**.

ТЕЛОФАЗА. Когда разделенные дочерние хроматиды подходят к полюсам, кинетохорные трубочки исчезают. Вокруг каждой группы дочерних хроматид из мембранных пузырьков и агранулярной ЭПС образуется новая ядерная оболочка, а из имеющихся в цитоплазме субъединиц - поровые комплексы и ламина. Конденсированный хроматин начинает деспирализоваться, разрыхляться. Появляются ядрышки. Происходит распределение органелл между клетками. Параллельно с этими процессами из актиновых филаментов, связанных с миозином, в центре клетки по периметру образуется сократимое кольцо. Оно постепенно сжимается и образует борозду деления, которая углубляется и, в конце концов, разделяет материнскую клетку на две клетки. Это явление называется **цитотомией**.

ПАТОЛОГИЯ МИТОЗА. Наряду с описанным нормальным митозом могут наблюдаться атипичные и патологические митозы. При них может иметь место неравномерное распределение генетического материала между дочерними клетками - **анэуплоидия**. Могут иметь место аномалии хромосом - **хромосомные aberrации**, часто возникающие после рентгеновского облучения и в результате действия других неблагоприятных факторов. Патологические митозы характерны также для опухолевых клеток.

ЭНДОМИТОЗ - это вариант митоза, когда редупликация хромосом не заканчивается образованием двух клеток. Существует несколько вариантов эндомитоза, отражающих степень "продвинутости" митоза:

1. **ПОЛИТЕНИЯ.** Это явление, при котором в результате редупликации ДНК происходит многократное увеличение размеров хромосом. Политения часто имеет место у беспозвоночных животных.

2. **ПОЛИПЛОИДИЯ** - увеличение количества хромосом, обычно кратное двум. В полиплоидных клетках в последующем может происходить разделение (**сегрегация**) геномов, и такие клетки распадаются на несколько клеток с диплоидным набором хромосом. Эти изменения некоторые исследователи рассматривают как проявление амитоза.

3. Образование ДВУЯДЕРНЫХ И МНОГОЯДЕРНЫХ КЛЕТОК. Эти клетки возникают тогда, когда ядро делится, но цитотомия не происходит. Многоядерные клетки в последующем могут путем цитотомии разделиться с образованием одноядерных клеток.

Эндомитоз в конечном счете приводит к увеличению размеров клетки и ее функциональных возможностей, поэтому его можно рассматривать как механизм приспособления, или *адаптации* клетки к изменяющимся условиям внешней среды.

МЕЙОЗ. Представляет собой деление половых клеток и является вариантом митоза. С помощью мейоза образуются клетки с гаплоидным набором хромосом.

Мейоз состоит из двух последовательных митотических делений: МЕЙОЗА I и МЕЙОЗА II.

Мейоз I называют *редукционным* делением, т.к. в нем происходит редукция, уменьшение хромосомного набора в два раза. Мейоз I имеет сложную профазу, состоящую из 5 периодов, или фаз:

- ЛЕПТОТЕНА. В это время хромосомы приобретают вид длинных тонких нитей;

- ЗИГОТЕНА. В ней происходит конъюгация гомологичных хромосом;

- ПАХИТЕНА. В эту фазу хромосомы укорачиваются и утолщаются;

- ДИПЛОТЕНА характеризуется расщеплением хромосом на две половинки - хроматиды. Образуются *тетрады*, состоящие из четырех хроматид;

- ДИАКИНЕЗ. Хромосомы сильно укорачиваются в результате спирализации и отходят друг от друга.

Дальнейшие фазы мейоза I (метафаза, анафаза, телофаза) такие же, как в митозе, но к полюсам отходят не хроматиды, а целые хромосомы. Это и приводит к редукции хромосомного набора.

В мейозе II, так же, как в обычном митозе, к полюсам отходят хроматиды. Подробнее о мейозе см. в разделе “Эмбриология”.

КЛЕТОЧНЫЙ И ЖИЗНЕННЫЙ ЦИКЛЫ КЛЕТКИ

Митотический (клеточный) цикл - время от одного до второго деления клетки. Его подразделяют на *собственно митоз* и *интерфазу*. В свою очередь, интерфаза делится на 3 периода:

1. Фаза G_1 (постмитотический интервал). В эту фазу активируются обменные процессы, необходимые для синтеза ДНК. Он характеризуется ростом клеток, синтезом белка и РНК. Клетка восстанавливает нужный объем органелл и достигает обычных размеров. В ней синтезируются специальные *белки-активаторы S-периода*. В середине G_1 - периода имеется *точка ограничения (точка рестрикции, R-точка)*. Она характеризуется тем, что после ее достижения клетка получает возможность пройти все дальнейшие

этапы митотического цикла. Достижение клеткой точки R регулируется многими факторами, в том числе и генетическими. Подвергшиеся мутации клетки в условиях нормы этой точки не достигают и переходят в состояние покоя (G_0). В этом случае происходит репарация ДНК, и клетка способна вновь возвратиться в митотический цикл. Кроме того, в состояние покоя (G_0 -период) переходят клетки, приступившие к дифференцировке, а также клетки, подвергшиеся экстремальным воздействиям. В данном случае такой переход необходим для минимизации действия экстремального фактора, поскольку покоящаяся клетка характеризуется повышенными резистентными свойствами.

2. Фаза S (фаза синтеза ДНК) - фаза удвоения ДНК в ядре, когда хромосомы полностью реплицируются. Одновременно удваиваются центриоли.

3. Фаза G_2 (премитотический интервал) характеризуется синтезом и-РНК, р-РНК, белков тубулинов, из которых образуется веретено деления. Полностью созревают дочерние центриоли. Запасается энергия для последующего митоза. Собственно митоз в составе митотического цикла называется ***M-периодом***

ЖИЗНЕННЫЙ ЦИКЛ (Рис. 3.40) - это время от одного деления до второго или до смерти клетки. На протяжении жизненного цикла клетка проходит все запрограммированные ***этапы: деление, определение пути развития (детерминацию), дифференцировку, функционирование, старение и смерть***. Разные клетки организма в зависимости от их назначения имеют различный жизненный цикл. В связи с этим можно выделить два основных вида тканевых клеток, различающихся по жизненному циклу.

1. Стволовые клетки. Эти клетки способны к постоянному делению митозом. За счет них поддерживается тканевой гомеостаз. Жизненный цикл таких клеток будет составлять время от одного деления до второго, т.е. совпадает с митотическим циклом. Несмотря на неограниченные способности к делению и дифференцировке, стволовые клетки делятся очень редко и после завершения митоза пребывают в продленном G_0 -периоде (его называют также G_1 -периодом). После деления стволовые клетки превращаются в **полустволовые клетки**, которые, наоборот, интенсивно делятся, восполняя клеточные потери в ткани.

2. Дифференцированные клетки.

а) Необратимые постмитотические клетки. Такие клетки митотически делятся только в эмбриональном периоде, а затем, после достижения клеточной популяцией необходимого объема, полностью теряют способность к делению. Примером таких клеток являются нейроны, а также сердечные мышечные клетки. Жизненный цикл этих клеток состоит из следующих периодов: **митотический цикл + детерминация (или определение пути дифференцировки, которое осуществляется активацией необходимых для дальнейшего развития генов и супрессией ненужных генов) + дифференцировка (появление специфических черт строения клетки, от-**

личающих ее от других клеток и необходимых для выполнения специфической функции; осуществляется за счет трансляции белков и последующей сборки из них необходимых органелл и других компонентов клетки) + специализация (“обучение” клетки своим функциям, иначе - заключительные этапы дифференцировки) + период активного функционирования + старение + смерть клетки.



Жизненный цикл стволовой клетки равен митотическому циклу

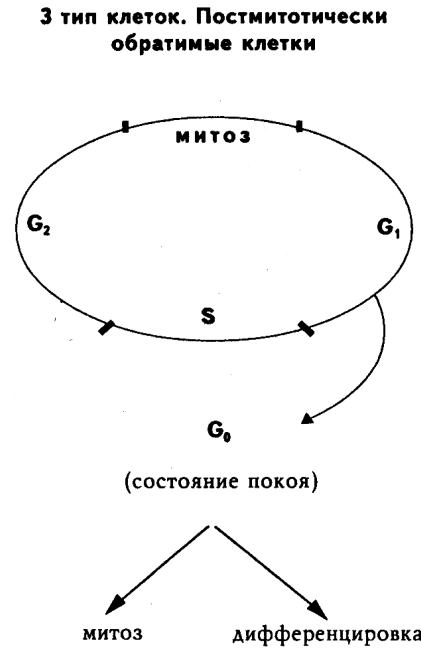
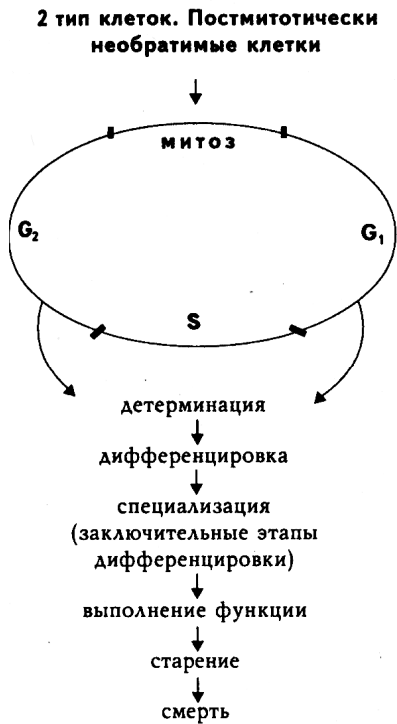


Рис. 3.40. Типы клеток по жизненным циклам.

б) **Обратимые постмитотические клетки.** Эти клетки (например, клетки печени) характеризуются тем, что могут выходить из митотического цикла и переходить в состояние G_0 , или **покоя**. При этом они частично дифференцируются, в определенном объеме выполняют тканевые функции, но имеют возможность выбора одного из двух путей своего развития: или возвращения в митотический цикл и деления, или вступления в необратимую

дифференцировку и функционирования в полном объеме.

ВНУТРИКЛЕТОЧНЫЕ, МЕЖКЛЕТОЧНЫЕ И ОРГАНИЗМЕННЫЕ МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ ДЕЛЕНИЯ КЛЕТОК И ИХ ЖИЗНЕННОГО ЦИКЛА. ВЛИЯНИЕ РАДИАЦИИ НА ДЕЛЕНИЕ КЛЕТОК

Регуляция деления клеток их жизненного цикла осуществляется на разных уровнях. Выделение этих уровней несколько условно, поскольку многие регуляторные механизмы взаимосвязаны.

1. ВНУТРИКЛЕТОЧНЫЙ УРОВЕНЬ. В клетке существует *система регуляции клеточного и жизненного цикла*. Управляет этой системой геном клетки, в которой имеются гены, либо стимулирующие, либо подавляющие митотическую активность клетки. Экспрессия этих генов приводит к биосинтезу специфических белков, которые воздействуют на различные этапы перехода клетки от состояния пролиферативного покоя к митозу: 1) экспрессию на поверхности клетки рецепторов, воспринимающих митозактивирующие стимулы из внеклеточной среды; 2) образование внутри клетки вторичных посредников (мессенджеров) и активацию ферментативного (протеинкиназного) каскада, обеспечивающего передачу внешнего сигнала от поверхностного рецептора в клеточное ядро; 3) процессы транскрипции; 4) переход клетки от одной фазы митотического цикла к другой; 4) переход клетки к состоянию покоя (G_0) и (или) запуск программы апоптоза.

В клеточном геноме имеются “ранние” и “поздние” гены пролиферативного ответа. “Ранними” генами являются гены *fos* и *myc*, “поздними” - *ras*, *myb*-гены. Продуцируемые этими генами белки стимулируют вступление клетки в митоз и увеличивают его скорость. Гены, контролирующие деление нормальных клеток организма, называют *протоонкогенами*. При мутации этих генов они становятся *онкогенами*. т.е. порождающими опухоли. Их активация может привести к неконтролируемому размножению клеток и возникновению опухолей.

Наряду с протоонкогенами в геноме существуют гены-супрессоры митоза - *антионкогены*. Наиболее изученным из них является ген **p53**, который часто называют «*сторожем нормального генома*», «*аварийным тормозом клеточного деления*». Продукт этого гена белок P53 блокирует митоз клетки и переводит ее в состояние покоя для репарации ДНК. Если повреждения ее существенные и репарация генома невозможна, этот белок запускает в клетке программу апоптоза. Кроме того, как оказалось, ген p53 контролирует активность другого гена, p21, который блокирует активность белков *циклинов* (см. ниже), обеспечивающих прохождение клетки по митотическому циклу. Мутация p53 приводит к возникновению злокачественных опухолей.

Гену p53 противостоят гены из семейства *bcl-2*, в состав которого входят как гены, часто называемые «*генами бессмертия*», так и гены, инициирующие клеточную гибель. Один из этих генов был впервые обнаружен в *неходжкинской В-клеточной фолликулярной лимфоме*, отличающейся высокой злокачественностью, устойчивостью к химиотерапии и ионизирующей радиации. Аббревиатура «*bcl-2*» происходит от «**B- Cell Lymphoma number 2**». Как оказалось, белок, кодируемый этим геном, существенно продлевает жизнь клетки, предотвращая апоптоз и не влияя на ее деление. Позднее было установлено, что существует целое семейство генов, имеющих нуклеотидную последовательность, характерную для bcl2. В состав этого семейства входят как активаторы, так и ингибиторы апоптоза. В организ-

ме здорового человека имеются как клетки с экспрессированным, так и репрессированным геном *bcl-2*. Так, в камбиальных клетках эпителия слизистой оболочки желудка, подвергающихся действию неблагоприятных факторов (соляная кислота, пепсин, экзогенные вредные факторы) этот ген экспрессирован, что удлиняет их жизненный цикл и препятствует язвообразованию. Наоборот, в стволовых клетках эпителия тонкой кишки отмечается репрессия этого гена, а ген *p53* активирован, что обеспечивает постоянную элиминацию мутировавших клеток. Этим обстоятельством объясняется тот факт, что рак желудка является частым заболеванием, тогда как рак тонкого кишечника встречается крайне редко.

В цитоплазме происходит трансляция белков-регуляторов жизненного цикла клетки. Они могут воздействовать на этот цикл, находясь в цитоплазме, мигрируя в ядро и в плазмолемму в качестве рецепторов. Так, цитоплазма может влиять на ядро с помощью различных растворимых факторов, так называемых *триггерных* (“запускающих”) *белков*, которые стимулируют митоз (М), активируя S-период. Одновременно в ней синтезируются белки, стимулирующие переход клетки из G₂-периода к собственно митозу (*Митозстимулирующий фактор, МСФ*) и подавляющие его (*Митозингибирующий фактор, МИФ*). МСФ оказывает стимулирующее влияние на митотическую активность клетки через посредство других белков, называемых *циклинами*. Эти белки продуцируются на протяжении всей интерфазы, подвергаясь разрушению в середине митоза.

Рецепторы плазмолеммы клетки оказывают регулирующее влияние на ее митотическую активность, воспринимая внеклеточные активирующие и ингибирующие сигналы. Они участвуют в таком феномене, как *контактное торможение размножения*.

МЕЖКЛЕТОЧНЫЙ УРОВЕНЬ регуляции жизненного цикла клетки.

а) Эффект контактного торможения размножения (КТР). Этот эффект выражается в том, что при тесном контакте оболочек двух клеток их деление подавляется. Данное влияние опосредуется через рецепторы плазмолеммы и передается на ядро. Эффект КТР объясняет, почему в культуре ткани нормальные клетки растут только в виде монослоя. Раковые же клетки из-за изменения поверхностного рецепторного аппарата не обладают этим эффектом, и поэтому растут беспорядочно, нарушая монослой. Похожим образом они ведут себя *in vivo*. Важную роль играет также внеклеточный матрикс, с компонентами которого (например, с ламинином и фибронектином) взаимодействуют клеточные интегрины. После взаимодействия с ними митогенные сигналы через посредство связанных с G-белками протеинкиназ передаются в клеточное ядро, активируя транскрипцию генов, контролирующих прохождение клетки по митотическому циклу (такими генами, например, являются гены, кодирующие циклин-зависимые протеинкиназы).

б) Кейлонная регуляция. Кейлоны (от греч. *chalaō* – успокаивать, подавлять) – вещества белковой природы (полипептиды и гликопротеины), подавляющие митотическую активность клеток. Они вырабатываются практически во всех тканях дифференцированными клетками ткани, обладают тканевой и клеточной специфичностью. Митозингибирующее действие кейлонов направлено на малодифференцированные клетки ткани. При этом они блокируют переход клетки из пресинтетического периода митотического цикла (G_1) в синтетический период (S-период). Деятельность кейлонов осуществляется по принципу обратной связи. В условиях нормы в дифференцированных клетках ткани происходит накопление кейлона, который блокирует митоз стволовых клеток. При убыли дифференцированных клеток (например, при травме) уменьшается и количество кейлона, что ведет к снятию блока митоза стволовых клеток. Они интенсивно делятся и восполняют убыль дифференцированных клеток. Таким образом, кейлоны поддерживают тканевую гомеостаз, участвуя в адаптации тканей к вредным факторам внешней среды, их регенерации, иммунных и других процессах.

Кроме кейлонов, клетки выделяют специфические факторы роста, *индукторы*, которые, напротив, стимулируют митоз. За счет кейлонов и индукторов регулируется постоянство клеточного состава тканей.

НА ОРГАНИЗМЕННОМ УРОВНЕ регуляция деления осуществляется при помощи *нервной, эндокринной и иммунной* систем. Нервная система может как подавлять, так и стимулировать деление клеток в тканях-мишенях. Клетками эндокринной и иммунной систем вырабатывается большое количество *ростовых факторов*, которые стимулируют клеточное деление: *эпидермальный, тромбоцитарный факторы роста, фактор роста нервов, фибробластов, инсулиноподобные факторы* и др. Некоторые гормоны стимулируют, другие – подавляют размножение клеток. К гормонам-стимуляторам митотической активности клеток относят гормон роста, инсулин, тиреоидные гормоны и др. Подавляют размножение клеток глюкокортикоиды (гормоны коры надпочечников). Это их действие используется для лечения гиперпролиферативных, в том числе и опухолевых процессов. Один и тот же гормон может оказывать на клетки разных органов различное влияние. Например, половые гормоны стимулируют деление клеток в половых органах, но подавляют его в зонах роста костей. Глюкокортикоиды подавляют деление клеток в большинстве органов, но могут стимулировать его в печени.

ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ МИТОЗА К ВРЕДНЫМ ВНЕШНИМ ФАКТОРАМ. РАДИОЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ КЛЕТКИ.

Митоз является процессом, достаточно чувствительным к действию вредных внешних факторов. Он может подавляться действием различных химических веществ, в том числе и лекарственных препаратов. Вещества, деполимеризующие микротрубочки веретена деления (например, колхицин), останавливают митоз в метафазе. Это используется для получения

препаратов так называемых *метафазных хромосом*, которые наиболее удобны для изучения их строения. Эти же вещества используются для лечения опухолей. Повреждающее действие на митоз. оказывает ионизирующая радиация. При этом митотические хромосомы изменяют форму, в них возникают разрывы, иногда с последующим неправильным соединением фрагментов. Может наблюдаться полное исчезновение отдельных хромосом. Возникают аномалии веретена деления. Оно может иметь не два, а три полюса. В некоторых случаях хромосомы удваиваются без деления ядра. В результате возникают большие ядра с полиплоидным набором хромосом. При достаточно сильном, но не приводящем к клеточной гибели радиоактивном поражении клетка теряет способность к делению.

МЕХАНИЗМЫ КЛЕТОЧНОЙ РЕГЕНЕРАЦИИ И АДАПТАЦИИ

Способность клетки или ткани восстанавливать утраченные части называется *регенерацией*. В зависимости от уровня ее реализации регенерация подразделяется на *внутриклеточную регенерацию* и *регенерацию на клеточном уровне*. Внутриклеточная регенерация - восстановление старых, разрушившихся в процессе функционирования органелл, а также поврежденных частей клетки.

В зависимости от назначения регенераторного процесса регенерация подразделяется на *физиологическую* и *репаративную (посттравматическую)*. Физиологическая регенерация - это восстановление старых, изношенных, подлежащих элиминации и замене компонентов клетки или целых клеток. Репаративная регенерация (лат. *reparatio* – восстановление) - восстановление клеток после повреждения. В этих случаях наряду с регенераторным процессом, как правило, происходят и *компенсаторные, адаптивные* изменения в клетке, направленные на уменьшение последствий возможного повторного повреждения (лат. *compensatio* – возмещение, наращивание; *adaptatio* – приспособление). Если в результате регенераторного процесса в клетке увеличивается количество органелл, это явление называется *гиперплазией* органелл. В том случае, если количество органелл остается неизменным, но увеличиваются их размеры, этот процесс обозначается как *гипертрофия* органелл. Может наблюдаться также сочетание гипертрофии и гиперплазии органелл. Гипертрофии и гиперплазии в большей степени подвергаются те органеллы, которые отвечают за выполнение специфических функций данной клетки. Параллельно с изменениями органелл происходит увеличение объема гиалоплазмы. В результате указанных изменений клетка увеличивается в размерах (*гипертрофия клетки*) и становится менее чувствительной к действию вредных факторов и более приспособленной к выполнению своих специфических функций.

Клеточная регенерация представляет собой регенерацию ткани за счет деления стволовых клеток путем митоза. Подробнее о регенерации будет сказано в разделе “Общая гистология”.

РЕАКТИВНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ КЛЕТОК. СМЕРТЬ КЛЕТОК. НЕКРОЗ

Реактивные изменения клеток - это изменения структуры и функции клеток, вызванные воздействием внешних и внутренних факторов. Интенсивность этих воздействий может быть различной. Каждая клетка при любых условиях функционирования постоянно отвечает на различные по характеру и интенсивности внешние и внутренние сигналы. Наибольший интерес представляет ее реакция на сверхнормальные воздействия. Если они запредельные, клетка погибает. В том же случае, фактор не вызывает гибели клеток, то в них происходят компенсаторные изменения, направленные на уменьшение последствий вредного воздействия внешнего фактора. (см. выше). Здесь будут подробнее рассмотрены возможные изменения, происходящие в клетке при адаптации и компенсации. Эти изменения могут быть следующими:

1. Экзогенный фактор активирует деление клеток. При этом в результате увеличения числа клеток и их производных происходит распределение неблагоприятного воздействия на большее количество структур и ослабляется его повреждающий эффект. Примером может служить образование роговых мозолей при длительном интенсивном механическом воздействии на кожу ладоней и подошв. В данном случае имеет место *гиперплазия клеток*.

2. Неблагоприятный фактор воздействует на дифференцированную клетку. В такой клетке активируются биосинтетические процессы, происходит гиперплазия и гипертрофия органелл. В результате клетка увеличивается в размерах и становится менее чувствительной к действию вредного фактора. Примером является увеличение (*гипертрофия*) кардиомиоцитов и скелетных мышечных волокон у людей, интенсивно занимающихся физическим трудом.

3. Неблагоприятный фактор может привести к образованию полиплоидных и двуядерных клеток. Такие клетки имеют более крупные размеры, функционально более активны и менее чувствительны к повреждающему фактору.

4. Один из вариантов реакции клеток на внешние раздражители, обычно сочетающийся с их гипертрофией и гиперплазией - усиление метаболизма и функциональной активности клеток.

5. В ответ на действие неблагоприятного фактора может происходить увеличение клеточной поверхности и усложнение ее формы, что в определенной степени ведет к снижению интенсивности внешнего воздействия на единицу площади клетки. Как проявление реакции на внешние стимулы может активироваться фагоцитоз клеток, особенно тех, у которых он является основной функцией. Могут возрастать двигательная активность клетки и ее целенаправленная миграция (у соединительнотканых клеток). Мышечные клетки на стимуляцию ответят сокращением, нервные - нервным импульсом, секреторные - усилением выработки и выделения секрета и т.д.

5. Любые достаточно сильные внешние воздействия вызывают в клетках *стрессорные реакции*, протекающие стереотипно. При этом происходит

активация определенных генов, обеспечивающих синтез специальных защитных белков при одновременной блокаде других синтетических процессов. Эти защитные белки названы *белками теплового шока (БТШ; англ. Heat Shock Proteins, HSP)*, поскольку первоначально они были обнаружены в клетках при воздействии на них высокой температуры. БТШ носят универсальный характер, обладают собственной повышенной устойчивостью и одновременно предотвращают повреждение (агрегацию, коагуляцию) других клеточных белков, способствуют расщеплению возникших патологических белковых конгломератов. Свое защитное действие эти белки осуществляют как в ядре, так и в цитоплазме клетки. Выработка БТШ активируется при лихорадке. С возрастом способность клеток к продукции БТШ снижается, чем объясняется снижение резистентности организма к внешним воздействиям и заболеваниям. Некоторые из БТШ синтезируются опухолевыми клетками, что повышает их устойчивость к химиотерапии и облучению.

6. **НЕКРОЗ КЛЕТОК.** При воздействии на клетку запредельных факторов она подвергается разрушению – *некрозу (греч. Necrosis – умирание, отмирание, смерть)*. Обычно некроз захватывает целые группы клеток. Морфологические изменения при этом характерные, затрагивают как ядра, и цитоплазму.

В цитоплазме происходят денатурация и коагуляция белков, дегенерация и разрушение органелл. Цистерны ЭПС расширяются, гранулярная ЭПС полностью лишается рибосом. Матрикс митохондрий просветляется, расширяется межмембранное пространство, в дальнейшем разрушаются кристы; в конечном итоге мембраны митохондрий разрываются и митохондрии разрушаются. Повреждаются мембраны лизосом, ферменты которых выходят в гиалоплазму и участвуют в разрушении структур цитоплазмы. Повреждение клеточных мембран связано с накоплением в гиалоплазме клетки кальция, который активирует связанные с мембранами ферменты *фосфолипазы*. В цитоплазме идет образование вакуолей - *вакуольная дистрофия*, образование нетипичных белковых или жировых включений - *белковая, жировая дистрофия*. Активация лизосом приводит к аутолизу клетки и фагоцитозу ее макрофагами.

В ядре под действием активированного лизосомального фермента ДНКазы происходит расщепление на фрагменты различной длины ядерной ДНК, что ведет к изменению расположения хроматина: он скапливается в виде крупных глыбок под ядерной оболочкой. Расщепление ядерной РНК осуществляется рибонуклеазой. В дальнейшем происходят следующие последовательные изменения ядра:

- **КАРИОПИКНОЗ** - сморщивание ядра, конденсация в нем хроматина, уменьшение ядра в размерах до полного исчезновения;

- **КАРИОРЕКСИС** - распад ядра на отдельные фрагменты, которые в последующем разрушаются.

- КАРИОЛИЗИС - растворение ядра с постепенным исчезновением в нем всех структур. Ядро приобретает вид бесструктурного пузырька;

Лишенная в результате этих трех процессов ядра клетка становится нежизнеспособной и постепенно гибнет.

7. Под действием неблагоприятных факторов внешней среды в геноме клетки могут происходить мутации, которые, накапливаясь, могут привести к малигнизации. Мутировавшие стволовые клетки и их потомки при невозможности репарации подвергаются апоптозу (см. ниже).

ГЕНЕТИЧЕСКИ ЗАПРОГРАММИРОВАННАЯ КЛЕТОЧНАЯ ГИБЕЛЬ (АПОПТОЗ)

Апоптоз часто называют *физиологической, альтруистической гибелью клетки* (в отличие от некроза, представляющего собой патологическую гибель клетки, смерть клетки от “несчастливого случая”). Термин “апоптоз” (*греч. Apoptosis* - листопад) предложил в 1971 году Г. Керр, основываясь на внешнем сходстве апоптозных клеток с опадающими листьями: апоптозная клетка сморщивается и резко отличается от остальных клеток ткани, напоминая сморщенный лист дерева при листопаде.

Апоптоз является противоположностью митоза и генетически опосредован. В геноме каждой клетки наряду с генами пролиферации имеются гены апоптоза. Находясь на противоположных полюсах жизненного цикла клеток, митоз и апоптоз осуществляют регуляцию тканевого гомеостаза. Интересно, что одни и те же факторы в зависимости от конкретной ситуации могут выступать индукторами или ингибиторами как митоза, так и апоптоза.

Механизмы апоптоза (Рис. 3.41). В отличие от некроза, апоптоз является энергозависимым процессом, требующим синтеза специфических белков. Разрушение клетки при апоптозе осуществляется особыми ферментами, которые можно разделить на 2 группы: *каспазы* и *эндонуклеазы*. Каспазы являются цистеиновыми аспартат-специфичными протеазами. В нормальных клетках они содержатся в виде неактивных предшественников - про-каспаз. Название каспазам дала аббревиатура их англоязычного названия: Cysteine Aspartate Specific ProteASE. В клетке существует множество изоформ каспаз. При апоптозе происходит активация каспаз (*каспазный протеолитический каскад*), что ведет к деградации белков цитоплазмы. Одновременно происходит активация каспазами эндонуклеазы, которая осуществляет правильную межнуклеосомную деградацию ДНК. Это ведет к клеточной смерти.

Апоптоз может быть вызван внешними и внутренними сигналами. В целом все сигналы апоптоза подразделяются на несколько групп.

1. Воздействие физиологических индукторов апоптоза. Такими являются **фактор некроза опухоли (ФНО), интерферон γ (ИФН γ), глюкокортикоиды** и др.

2. Разбалансировка регуляторных механизмов, действующих на клетку: нарушение соотношения ростовых и ингибиторных факторов, потеря клеткой контакта с другими клетками и с внеклеточным матриксом, старение клетки.

3. Действие экзогенных и эндогенных повреждающих факторов: ионизирующей радиации, токсических веществ, оксидантов, высокой и низкой температуры, вирусов) и др.

Пути реализации апоптоза зависят от вызывающего их сигнала.

1. Индукция апоптоза через особые рецепторы плазмолеммы. Эти рецепторы называются «*летальными рецепторами*», «*рецепторами смерти*». К таким рецепторам относят Fas/Apo-1 (CD95), рецепторы к ФНО и некоторые другие. Общую схему опосредования апоптоза в данном случае можно представить следующим образом:

- сигнал к апоптозу (лиганды для Fas/Apo-1; ИФН γ ; ФНО) → связывание лиганда с рецептором → активация внутри клетки каспаз (каспазный протеолитический каскад) → протеолиз внутриклеточных белков, активация Ca^{2+} -зависимых эндонуклеаз → межнуклеосомная фрагментация ДНК → гибель клетки. Этот механизм может самостоятельно вызывать апоптоз клетки, но может дополняться за счет включения митохондрий, которые являются активными участниками апоптоза. Поскольку в процессе апоптоза возрастает проницаемость мембран митохондрий, из них высвобождаются ряд факторов, участвующих в апоптозе, в частности, апоптозиндуцирующий фактор (АИФ), эндонуклеаза G и цитохром c. Цитохром c стимулирует образование *апоптосомы* – белкового комплекса, содержащего прокаспазу-9, которая в последующем дает каспазу-9. Этот фермент является дополнительным активатором каспазного протеолитического каскада, а также расширяет ядерные поры, облегчая проникновение в ядро других каспаз и вызывая активацию эндонуклеаз.

2. При старении клетки, а также воздействию на нее неблагоприятных эндогенных и экзогенных факторов инициация апоптоза происходит вне участия поверхностных рецепторов смерти. Инициаторным сигналом в данном случае являются повреждение или мутации ДНК. При этом происходит активация белка p53. Этот белок является продуктом гена p53, именуемого «сторожем нормального генома». В норме активность белка p53 подавлена другим специальным белком, однако проявляется при повреждении ДНК. В этом случае белок p53 индуцирует транскрипцию многих генов, кодирующих ряд белков, стимулирующих высвобождение из митохондрий из митохондрий цитохрома c, формирование апоптосом, активной каспазы-9 и запуск каспазного протеолитического каскада.

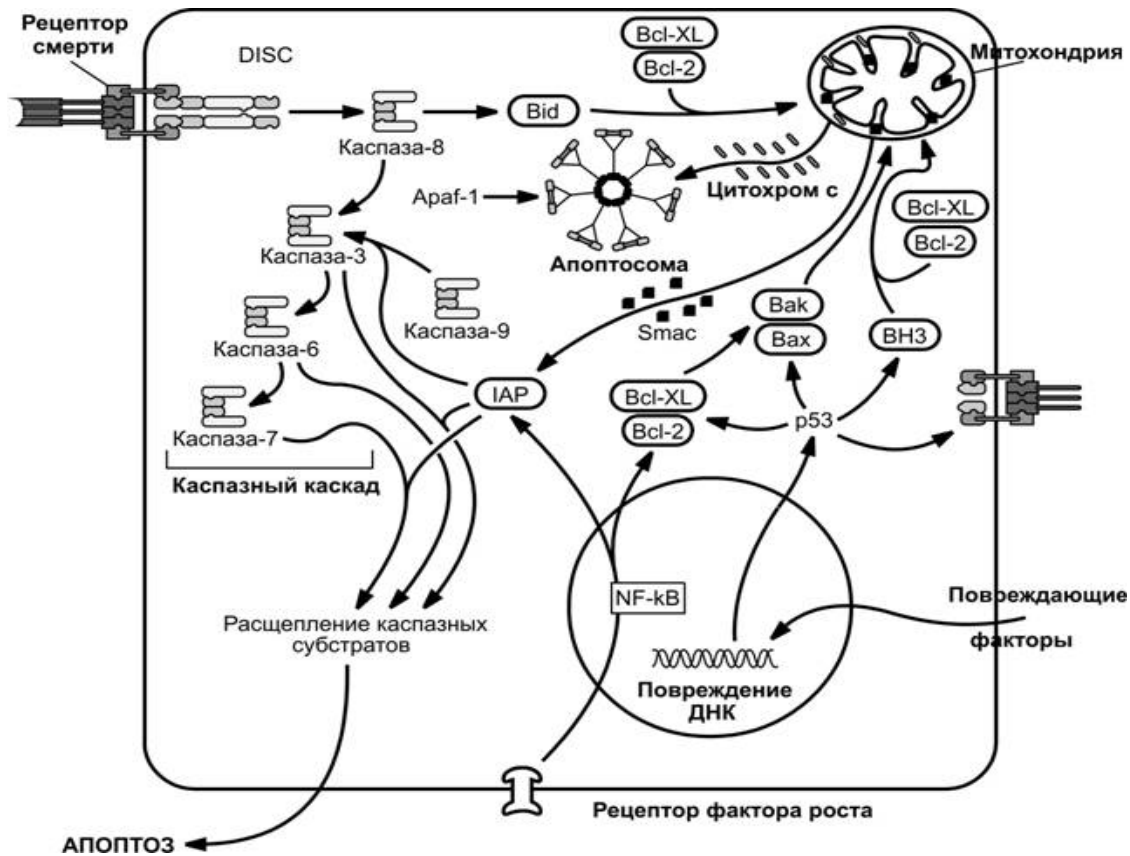


Рис. 3.41. Механизмы апоптоза.

Помимо митохондрий, в апоптозе принимает участие эндоплазматическая сеть. В ней локализуется прокаспазы-12, которая при некоторых условиях (например, нарушение внутриклеточного гомеостаза кальция) превращается в каспазу-12, запускающую программу апоптоза. Эта форма апоптоза имеет место в нейронах коры головного мозга при болезни Альцгеймера.

Морфология апоптоза. При апоптозе происходят изменения как в клеточном ядре, так и в цитоплазме и в плазмолемме.

Изменения ядра. В результате правильной межнуклеосомной фрагментации ДНК происходит закономерная “упаковка” хроматина в ядре в виде своеобразных полулуний под кариолеммой. Ядро резко уплотняется, иногда имеет зазубрины. В дальнейшем оно распадается на несколько частей, окруженных мембраной (проявления кариопикноза и кариорексиса, но не кариолизиса).

Изменения в цитоплазме. В результате прогрессивного активного распада клеточных органелл цитоплазма сжимается и уплотняется. В ней появляются оксифильные включения. В результате сжатия цитоплазмы ядро клетки оказывается окруженным светлым бесструктурным ободком (Рис. 3.42).

Изменения клеточной поверхности. На поверхности клетки появляются многочисленные выпячивания и углубления (*блеbbing*).

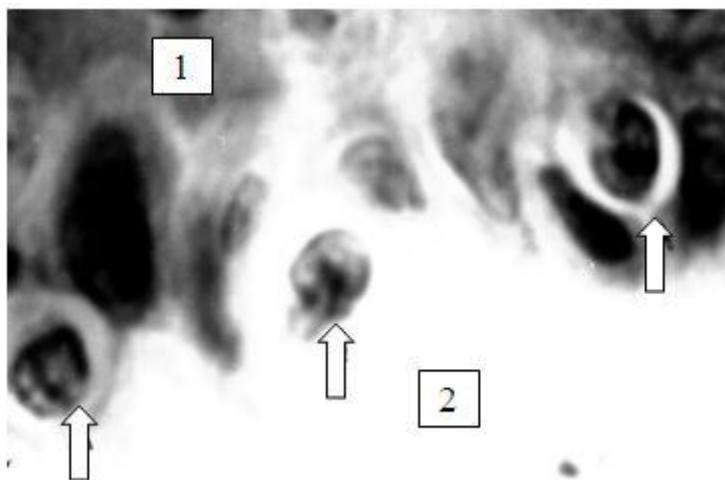


Рис. 3.42. Апоптоз клеток эпидермиса :

1- эпидермис; 2 – дерма. Стрелками показаны апоптотически измененные клетки, количество которых существенно увеличено. Это свидетельствует о выраженных дистрофических изменениях в ткани.

Выпячивания могут содержать неразрушенные органеллы и остатки ядра. В

последующем эти выпячивания отшнуровываются, и клетка распадается на окруженные мембраной фрагменты - **апоптотические тела**, которые фагоцитируются соседними клетками.

Наиболее существенными отличиями апоптоза и некроза являются следующие (таблица).

Общая схема изменения клетки при апоптозе и некрозе представлена на рис. 3.43.

Регуляция апоптоза. Апоптоз, являясь одним из важнейших факторов регуляции тканевого гомеостаза, так же, как и митоз, подвергается жесткой регуляции на разных уровнях.

1. Геномно-ядерный уровень. Наиболее изученный механизм индукции апоптоза является экспрессия гена **Fas/APO-1**. Этот ген продуцирует специальный рецептор на клеточной поверхности, APO-1, возбуждение которого запускает программу клеточного суицида. Одним из специфически связывающихся с рецептором APO-1 факторов, запускающим апоптоз, является **фактор некроза опухолей**, продуцируемый макрофагами. Хорошо изученным является также ген **p53**. Он описан в 1979 году и находится в 17-й хромосоме. Ген имеет в похожую структуру у всех позвоночных животных. Активация этого гена ведет к образованию им белка с аналогичным названием (**белок p53**). Данный белок локализуется в ядре клетки и в норме очень нестабилен, но его стабильность резко возрастает при действии веществ, повреждающих ДНК. В результате этого концентрация белка p53 в ядре резко увеличивается. Он производит остановку клеточного цикла, связывается с поврежденным или измененным участком ДНК и участвует в ее репарации.

АПОПТОЗ	НЕКРОЗ
Гибели чаще подвергаются единичные клетки, расположенные в ткани мозаично	Отмечается массивная гибель клеток, расположенных в одном участке ткани (органа)
Представляет собой генетически запрограммированную физиологическую гибель клеток и используется для поддержания тканевого гомеостаза. Элиминации подвергаются стареющие, поврежденные или измененные клетки	Представляет собой патологическую гибель клеток - "смерть от несчастного случая". Погибают здоровые жизнеспособные клетки
Энергозависимый процесс, связанный с синтетическими процессами (синтез белков апоптоза)	Энергонезависимый процесс, не требует синтеза белков, опосредуется уже существующими в клетке ферментными системами.
Имеет место упорядоченное, межнуклеосомное расщепление ДНК на отдельные нуклеосомные фрагменты	Расщепление ДНК незакономерное, случайное, с образованием фрагментов разной величины
Изменения в ядре включают только kariopiknoz и kariorekسيس	Изменения в ядре включают kariopiknoz, kariolisis и kariolisis
Объем клетки уменьшается. Формируются клеточные фрагменты, содержащие компоненты цитоплазмы и ядра. Целостность плазмолеммы длительное время сохранена	В результате нарушения избирательной проницаемости плазмолеммы и последующего внутриклеточного отека объем клетки увеличивается. Имеет место разрушение плазмолеммы
Воспалительные изменения вокруг погибших клеток отсутствуют, т.к. остатки клетки быстро фагоцитируются соседними здоровыми клетками	Имеются выраженные воспалительные изменения в области очага некроза, т.к. продукты клеточного распада активируют лейкоциты и макрофаги
Отсутствует активация лизосом. Расщепление клеточных белков осуществляется каспазами	Происходит активация лизосом, расщепление белков осуществляется лизосомными протеазами

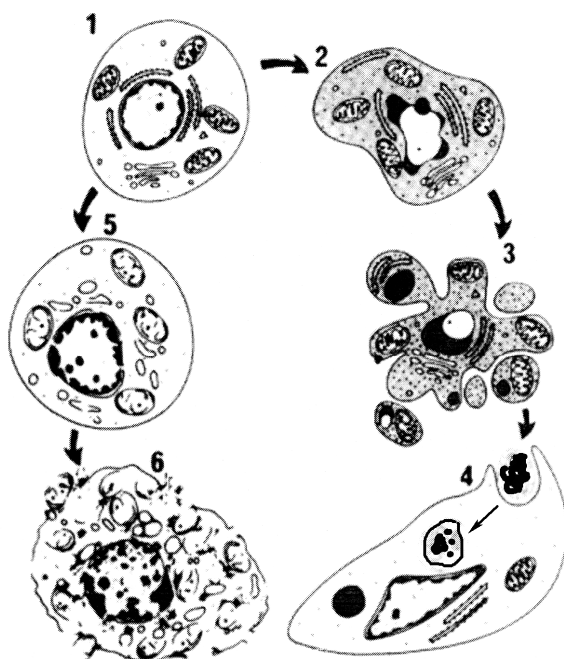


Рис. 3.43. Последовательность ультраструктурных изменений при апоптозе (справа) и некрозе (слева): 1 – интактная клетка; 2 – начало апоптоза; 3 – фрагментация апоптотической клетки; 4 – фагоцитоз апоптотических телец соседними клетками ткани; 5 – гибель внутриклеточных структур при некрозе; 6 – разрушение плазмолеммы и всей клетки (по В.С. Новикову и соавт.).

Если репарация невозможна из-за грубых дефектов, белок p53 включает программу апоптоза измененной клетки, предотвращая репликацию поврежденного генетического материала и перенос измененной генетической информации от одного поколения клеток к другому. Кроме того, белок p53 блокирует переход клетки от G₁- к S-периоду, подавляя ферменты, обеспечивающие этот переход (*циклин-зависимые киназы*). Эта функция белка p53 осуществляется путем индукции синтеза продуктов генов p15, p16 и p21. В связи с описанными функциями белок p53 часто называют “*сторожем генома*”, “*аварийным тормозом пролиферации*”.

Нарушение функций гена p53 (его называют также “*диким*” типом) в результате мутаций ведет к потере генетического контроля над клеточным циклом, активной пролиферации клеток-мутантов и возникновению злокачественных опухолей (около 50% опухолей человека связано с мутацией гена p53). При этом возникает *мутантный тип* белка p53, не способный индуцировать апоптоз измененных клеток. Более того, в тех случаях, когда одна из аллелей гена сохраняется, в опухолевой клетке синтезируются сразу два типа белка p53, причем мутантный белок связывается с “диким” и полностью его инактивирует. Это может привести к стимуляции злокачественного роста. Поэтому существует выражение, что “...белок p53 как ген-супрессор опухолей имеет два лица”. В отличие от “дикого” белка p53 мутантный тип данного белка является стабильным, имеет большой период полужизни, в результате чего его можно легко определить иммуногистохимическими методами при различных опухолевых и предопухолевых состояниях.

Имеется целое семейство генов bcl-2, кодирующих белки, как подавляющие апоптоз, так и стимулирующие его (см. Регуляция клеточного деления и митотического цикла).

На молекулярном уровне задействованы различные цитокины, ростовые и апоптозиндуцирующие факторы.

2. На межклеточном и тканевом уровне регуляция апоптоза осуществляется различными популяциями клеток. Например, клетки Лангерганса эпидермиса могут запускать апоптоз кератиноцитов. Подобная роль, во всяком случае, установлена для клеток Лангерганса многослойного эпителия шейки матки. Индуцировать апоптоз могут лимфоциты и, возможно, другие клетки.

3. Организменный уровень.

а) Иммунная регуляция. Различные клетки иммунной системы и иммунные медиаторы способны индуцировать апоптоз. Доказан антителоопосредованный апоптоз. Он возникает при действии антител на клеточные рецепторы. Подробно это изложено в главе 21).

б) Гормональная регуляция. Одним из индукторов апоптоза являются стероидные гормоны. Клетки, лишённые рецепторов к стероидам, не подвергаются активной гибели. Это отмечается, например, в лейкозных клет-

ках. Механизм действия глюкокортикоидов при апоптозе заключается в стимуляции межнуклеосомной фрагментации ДНК при помощи нуклеаз. Из-за своего апоптозиндуцирующего действия глюкокортикоиды используются для лечения злокачественных опухолей.

В других случаях апоптоз индуцируется не избытком, а недостатком гормона. Так, при снижении в крови уровня тестостерона и адренокортикотропного гормона происходит усиление апоптотической гибели клеток соответственно в предстательной железе и в коре надпочечников. Эффект кастрации при раке предстательной железы, очевидно, основан на активации апоптоза раковых клеток, лишенных стимуляторов в виде андрогенов. Женские половые гормоны и их синтетические аналоги также усиливают апоптоз раковых клеток в предстательной железе.

Нервная регуляция. Нервная система также участвует в регуляции апоптоза. Установлено, что апоптотическую гибель клеток можно индуцировать путем денервации органа.

Общебиологическое и медицинское значение апоптоза. 1. Апоптоз в эмбриогенезе. В ходе эмбриогенеза происходит не только рост, но и регрессия частей эмбриональных зачатков, тканей и органов: инволюция провизорных (временных) органов, появление просвета в полых органах и т.д. В целом эмбриональное развитие происходит с образованием большого избытка клеток, которые своевременно подвергаются апоптозу. Это создает запас клеточного материала и возможность последовательного развития.

2. Апоптоз стареющих клеток в тканях взрослого организма. При помощи апоптоза в организме ликвидируются старые клетки, которые замещаются новыми клетками, возникающими в результате деления стволовых клеток (обновляющиеся и растущие ткани). В статических тканях в результате постоянного апоптоза определенной части клеток количество клеточной популяции с возрастом снижается.

3. Апоптоз при инволюции зрелых тканей имеет место, например, в половых органах при старении, в матке и молочной железе при возвращении их размеров к норме после родов и грудного вскармливания и т.д.

4. Апоптоз в клетках иммунной системы имеет место при инволюции тимуса, в периферических органах иммунитета после иммунных реакций и т.д.

5. Апоптоз как реакция на слабые повреждения и слабые экстремальные внешние факторы (см. выше). В этом случае первыми погибают стареющие, изношенные или поврежденные клетки ткани.

6. Апоптоз при атрофических, дегенеративных, инфекционных и онкологических заболеваниях. Существуют заболевания, связанные как с ингибированием, так и с индукцией апоптоза.

7. Апоптоз клеток в обновляющихся клеточных популяциях. В норме в таких клеточных популяциях в процессе деления стволовых клеток образуется большее, чем необходимо для поддержания гомеостаза, количество

клеток. При этом лишние новообразованные клетки сразу же подвергаются апоптозу, тогда как другие вступают на путь дифференцировки. Такая кажущаяся расточительность является оправданной, т.к. создается материальная основа для адаптации ткани к внезапным функциональным нагрузкам на ткань. В этом случае в “лишних” клетках происходит замена программы апоптоза на программу дифференцировки, и количество функционирующих клеток быстро возрастает.

8. Апоптотическая смерть мутировавших клеток, а также клеток, пораженных вирусом, способствует санации организма, освобождает его от таких клеток, в том числе и опухолевых.

При онкологических заболеваниях подавляются факторы индукции апоптоза клеток. Такие клетки не могут погибнуть и вынуждены делиться, приводя к развитию опухолей. Индукция апоптоза в этом случае лежит в основе лечебных мероприятий. С другой стороны, клетки иммунной системы осуществляют защиту организма от возникновения злокачественных новообразований путем индукции в опухолевых клетках апоптоза.

9. Апоптоз и проблема бессмертия. Мутации в генах апоптоза могут привести к бессмертию клеток. Целенаправленные изменения этих генов - возможное решение проблемы долголетия и бессмертия.

ГЛАВА 4

ЭМБРИОЛОГИЯ ЧЕЛОВЕКА (МЕДИЦИНСКАЯ ЭМБРИОЛОГИЯ). ОБЩИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ ЭМБРИОГЕНЕЗА ЧЕЛОВЕКА

ОПРЕДЕЛЕНИЕ И СОДЕРЖАНИЕ МЕДИЦИНСКОЙ ЭМБРИОЛОГИИ. ПЕРИОДЫ ЭМБРИОНАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ ЧЕЛОВЕКА

Эмбриология – это наука об эмбриональном развитии как части онтогенеза организма. Термин “эмбриология” происходит от греческого слова “**embryo**”, означающего «**вырастающий в другом; плод в матке, зародыш**». Эмбриология является важнейшей биологической наукой. Как наука она подразделяется на общую и частную эмбриологию, эмбриологию человека (медицинская эмбриология), эмбриологию беспозвоночных животных и эмбриологию позвоночных животных разных типов и видов.

Медицинская эмбриология является частью эмбриологии как науки, изучающей закономерности эмбрионального развития человека; причины нарушений этого развития и развития аномалий; влияние факторов внешней среды на эмбриогенез, а также механизмы его регуляции. В последнее время медицинская эмбриология исследует также возможности **экстракорпорального оплодотворения и развития зародыша** как метода борьбы с бесплодием. В сфере ее современных интересов находится также клонирование животных и человека.

Медицинская эмбриология исследует не только морфогенез в описательном его варианте, но также и развитие функций организма и его частей, биохимизм процесса развития и т.д. Поэтому она включает ряд научных направлений:

1. **Описательная эмбриология** использует методы простого наблюдения невооруженным глазом и с помощью микроскопа и описания процессов нормального развития эмбриона человека. Является разделами соответственно нормальной анатомии и гистологии.

2. **Экспериментальная эмбриология** использует различные экспериментальные методы для понимания эмбриогенеза человека.

3. **Биохимическая эмбриология** - направление, изучающее биохимические аспекты развития зародыша, химические факторы регуляции эмбриогенеза и др.

4. **Эволюционная (сравнительная) эмбриология** изучает закономерности развития организмов в эволюционном аспекте с целью выяснения общих закономерностей фило- и онтогенеза и применения полученных сведений к процессу развития зародыша человека. Одновременно рассматривается зависимость процессов развития от среды обитания животных разных видов.

5. *Гистологическая эмбриология* изучает морфологические особенности развития человека на тканевом, клеточном и субклеточном уровнях

6. *Патологическая эмбриология* - медико-биологическое направление, в задачу которого входят изучение этиологии, патогенеза и профилактики пороков развития зародыша человека. Этот раздел эмбриологии тесно связан с *тератологией* - наукой об уродствах, т.к. механизм возникновения уродств может быть понят только на основе закономерностей эмбриогенеза.

Задачи эмбриологии человека вытекают из ее предмета и состоят в изучении общих закономерностей развития зародыша и плода человека для того, чтобы обеспечивать НОРМАЛЬНОЕ протекание беременности и родов, предотвращать и лечить врожденные уродства. Особое значение эмбриология имеет для такой врачебной специальности, как акушерство.

Эмбриогенез как часть онтогенеза человека включает время от момента оплодотворения яйцеклетки сперматозоидом и образования зиготы до рождения. Весь эмбриогенез подразделяется на 3 периода: *начальный* (1-2-я недели развития), *зародышевый (эмбриональный)* (3-8-я недели) и *плодный*, продолжающийся с 9-й недели внутриутробного развития до рождения ребенка. В начальном периоде организм называется *концептусом*, в зародышевом – *эмбрионом*, в плодном – *плодом*. Приведенное подразделение эмбриогенеза на периоды используется в клинике и определяется как *акушерская, клиническая периодизация эмбриогенеза*.

Существует также периодизация, основанная на учете основных процессов, происходящих в эмбриогенезе (*эмбриологическая периодизация*). Согласно этой периодизации в эмбриогенезе выделяют ряд стадий.

1. Стадия оплодотворения, в ходе которой образуется одноклеточный зародыш - **зигота**.

2. Стадия дробления. Во время этой стадии образуется многоклеточный зародыш - **бластула (бластоциста)**.

3. Стадия гастрюляции, в ходе которой образуются зародышевые листки, и зародыш, называемый **гаструлой**, приобретает многослойное строение.

4. Стадия дифференцировки зародышевых листков на эмбриональные зачатки (стадия нотогенеза). В эту стадию из зародышевых листков образуется **осевой комплекс зачатков** (эту стадию выделяют не все исследователи).

5. Стадия гистогенезов, органогенезов и системогенезов. На протяжении этого периода из тканевых зачатков образуются ткани и органы, идет становление систем организма.

Оплодотворение, дробление и 1 фаза гастрюляции соответствуют начальному периоду эмбриогенеза по акушерской периодизации; зародышевый период включает 2 фазы гастрюляции, нотогенез, гистогенез и органоге-

нез. В плодный период продолжают процессы гистогенеза, органогенеза, также осуществляется системогенез.

Многие эмбриологи относят к эмбриогенезу также процесс образования половых клеток - **прогенез**, или **гаметогенез**. Это оправдано, поскольку, несмотря на то, что образование половых клеток происходит в организме родителей полноценный прогенез является важнейшим условием развития нового организма.

ОСОБЕННОСТИ ЭМБРИОГЕНЕЗА ЧЕЛОВЕКА

Эмбриональное развитие млекопитающих и человека характеризуется теми же общими чертами, что и развитие других позвоночных, которые студентам известны из курса медицинской биологии. Вместе с тем, находясь на высшей ступени развития животного мира, млекопитающие в целом и человек в особенности характеризуются и специфическими чертами эмбриогенеза, присущими только им. Эти особенности следующие.

1. Наиболее важная особенность развития млекопитающих и человека заключается в том, что оно происходит внутриутробно при теснейшем взаимодействии организма зародыша и плода с материнским организмом. У приматов эта связь наиболее совершенная.

2. Большая продолжительность эмбрионального периода. У человека он является одним из наиболее продолжительных из всех млекопитающих и длится 280 дней (9 лунных, 10 акушерских месяцев, или 40 недель).

3. Развитие половых клеток в женском организме происходит в эмбриональном периоде. Яйцеклетки в связи с внутриутробным развитием млекопитающих не содержат больших запасов питательных веществ и являются вторично **олигоизолецитальными**: небольшое количество желтка в них распределено равномерно по ооплазме. Зрелые женские половые клетки выделяются из яичника примерно один раз в месяц в середине менструального цикла. Мужские половые клетки вырабатываются в семенниках постоянно, начиная с момента полового созревания.

4. Осеменение **внутреннее, полиспермное**, происходит во влагалище (у некоторых млекопитающих, например, многих грызунов, осеменение происходит в матке). Оплодотворение является **моноспермным**: свой геном в яйцеклетку при оплодотворении вносит только один сперматозоид. Оплодотворение происходит в яйцеводах и длится несколько часов.

5. Дробление зиготы **полное, неравномерное, асинхронное**.

6. На ранних этапах эмбриогенеза устанавливается тесная связь зародыша с материнским организмом. Это происходит во время **имплантации** (внедрения зародыша в слизистую оболочку матки) и **плацентации** (образования плаценты как связующего органа между организмом матери и плода). Имплантация у человека, в отличие от других млекопитающих, не поверхностная, а глубокая, **интерстициальная**: зародыш проникает глубоко

в эндометрий. При этом происходит разрушение кровеносных сосудов эндометрия для того, чтобы обеспечить доступ питательных веществ, содержащихся в материнской крови. В результате у человека в ходе раннего развития зародыша происходит двойная смена типов питания: от *аутоτροφного* (за счет потребления питательных запасов зиготы) через *гистотрофное* (использование для питания секрета эпителия яйцеводов, желез матки, продуктов распада тканей эндометрия) к *гемотрофному*.

7. Гастрюляция осуществляется в два этапа путем *деламинации, иммиграции* и *частичной инвагинации* клеток и их ассоциаций.

8. Гистогенезы и органогенезы начинаются с 17-20-х суток развития и включают *пресомитную, сомитную* стадии и *стадию дефинитивных гисто- и органогенезов*.

9. Эмбриогенез млекопитающих и человека характеризуется ранним развитием провизорных органов, характерных для других позвоночных, и появлением таких новых провизорных органов, как *хорион, плацента, пупочный канатик*. Плацента у приматов относится к типу *дискоидальных гемохориальных* плацент.

10. Весь эмбриогенез человека подразделяется на начальный, зародышевый и плодный периоды, которые характеризуются своими особенностями.

11. Стадия гистогенезов и органогенезов у человека очень продолжительная, занимает большую часть эмбриогенеза, однако полностью не завершается при рождении ребенка. В связи с этим новорожденные дети в целом являются относительно менее развитыми и более беспомощными, чем родившееся потомство некоторых других млекопитающих.

12. Для эмбриогенеза человека характерно бурное развитие головного мозга, что приводит к высокому *индексу цефализации* (отношение массы головного мозга к массе плода).

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПОЛОВЫХ КЛЕТОК

Половыми клетками являются мужская половая клетка - *сперматозоид* - и женская половая клетка - *яйцеклетка*. Половые клетки являются гаплоидными.

СПЕРМАТОЗОИД. Сперматозоид состоит из головки и хвостика и имеет длину 60-70 мкм, причем длина головки составляет всего 4 мкм, вся остальная длина приходится на хвостик. В последнем различают *связующий, промежуточный, главный* и *дистальный* отделы.

На обычных гистологических препаратах ядра сперматозоидов имеют вытянутую грушевидную форму и резко выраженную базофилию. Ядра характеризуются плотным расположением хроматина, в котором наряду с гистоновыми находятся простые негистоновые белки, обладающие положи-

тельным зарядом. ДНК в хроматине упакована параллельно, поэтому ядро имеет кристаллоподобную структуру и его объем сведен до минимума. В отношении наличия нуклеосомной организации хроматина существует два мнения: одни авторы отмечают ее отсутствие, другие допускают ее существование, но в особом варианте. Ядро сперматозоида гаплоидно, содержит 22 аутосомы и 1 половую хромосому, которая может быть либо X-, либо Y-хромосомой. Количество сперматозоидов с X- или Y-хромосомой примерно одинаковое. Ядерная оболочка сперматозоидов полностью лишена ядерных пор.

Схема электронномикроскопического строения сперматозоида представлена на рис. 43.1. В передней части ядра под плазмолеммой сперматозоида находится **акросома** - производное комплекса Гольджи и аналог лизосомы. Ее мембрана спереди прилежит к цитолемме, а сзади - к ядерной мембране. В акросоме содержится около 10-12 различных ферментов, расщепляющих компоненты прозрачной оболочки яйцеклетки: *гиалуронидаза, протеазы, гликозидазы, липазы, нейраминидаза, фосфатазы* и др.

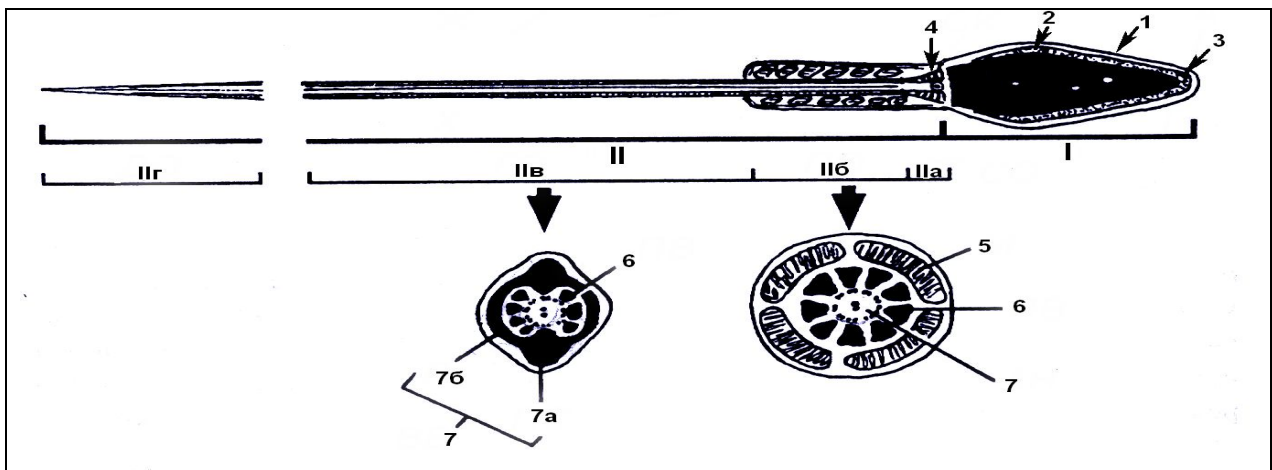


Рис. 4.1. Схема строения сперматозоида (по В.Л. Быкову, с небольшими изменениями):

I – головка: 1 – плазмолемма; 2 – ядро; 3 – акросома; II – хвостик: IIIa – связующий отдел; 4 – сегментированные колонны; IIIb – промежуточный отдел: 5 – митохондрии; 6 – плотные волокна; 7 – аксонема; IIIв – главный отдел: 6- плотные волокна; 7 – волокнистое влагалище: 7a – продольные столбы; 7б – ребра; - IIIг – дистальный отдел

Цитоплазма сперматозоида редуцирована до минимума и очень тонким слоем покрывает ядро. Вместе с тем, в ней достаточно хорошо развит цитоскелет, обеспечивающий поддержание формы головки и жгутика.

Связующий отдел хвостика (шейка) содержит проксимальную центриоль, которая прилежит к ядру, располагаясь в углублении ядерной оболочки. Здесь же находится дистальная центриоль. От нее отходит осевая нить - **аксонема**, имеющая структуру реснички и состоящая из 9 периферических

дуплетов микротрубочек и двух расположенных в центре одиночных микротрубочек. Аксонема продолжается во все отделы хвостика, редуцируясь в дистальном отделе. Снаружи и напротив каждого дуплета аксонемы в связующем отделе находится одна так называемая **сегментированная колонна (наружная фибрилла)**. Следовательно, всего количество сегментированных колонн равно 9.

В промежуточном отделе хвостика сегментированные колонны продолжают в 9 **плотных волокон**. В этом же отделе вокруг аксонемы и плотных волокон в виде спирали располагаются митохондрии. В главной части хвостика формируются два **продольных столба**, которые соединяются между собой **боковыми ребрами**. В результате формируется внешнее **волокнистое влагалище**, придающее жесткость и упругость хвосту.

В дистальном отделе хвостика количество микротрубочек сильно редуцируется. Снаружи хвостик покрыт плазмолеммой. Плазмолемма способна к формированию и проведению электрического импульса. Его инициация осуществляется ацетилхолином, который вырабатывается в самом жгутике и реализует свой эффект через ацетилхолиновые рецепторы, расположенные в плазмолемме. Благодаря движению хвостика сперматозоиды могут двигаться со скоростью 1 - 5 мм в минуту.

ЯЙЦЕКЛЕТКА. Женская половая клетка (**яйцеклетка, овоотида**) также содержит гаплоидный набор хромосом. В процессе овуляции из яичника выходит овоцит II порядка с незавершенным мейозом, заблокированным на метафазе II мейотического деления. Этот блок хромосомного аппарата овулировавших овоцитов II порядка достаточно стабильный, так что клетки могут длительно сохраняться в метафазе II мейоза. Блокада мейоза снимается лишь при оплодотворении, после которого он быстро завершается с образованием овотиды. Однако здесь требуется уточнение. Из вышесказанного следует, что яйцеклетка, или овоотида, как таковая **фактически не существует**: ооцит II порядка в процессе оплодотворения сразу превращается в зиготу, т.е. в одноклеточный зародыш, и, следовательно, стадия овотиды выпадает. Вместе с тем, термин «яйцеклетка» используется повсеместно. Поскольку зигота по строению отличается от овоцита прежде всего тем, что содержит структуры как овоцита, так и сперматозоида, а также диплоидностью, под термином «яйцеклетка» будет дано описание структуры овоцита II порядка.

Яйцеклетка человека имеет крупные размеры и округлую форму (Рис. 4.2). Ее диаметр равен около 130 мкм. Ядро яйцеклетки содержит 23 хромосомы, одна из которых является половой X-хромосомой. При электронномикроскопическом исследовании в цитоплазме яйцеклетки обнаруживаются митохондрии, комплекс Гольджи, хорошо развитые гранулярная и агранулярная эндоплазматическая сети, а также многочисленные включения: трофические (гранулы **вителлина**) и пигментные. Вителлин у млекопитающих синтезируется внутри овоцита (**эндогенный желток**), состоит из

липидов, аминокислот, белков, минеральных солей и красящих веществ - **липохромов**, растворимых в липидах и придающих желточным гранулам желтую окраску.

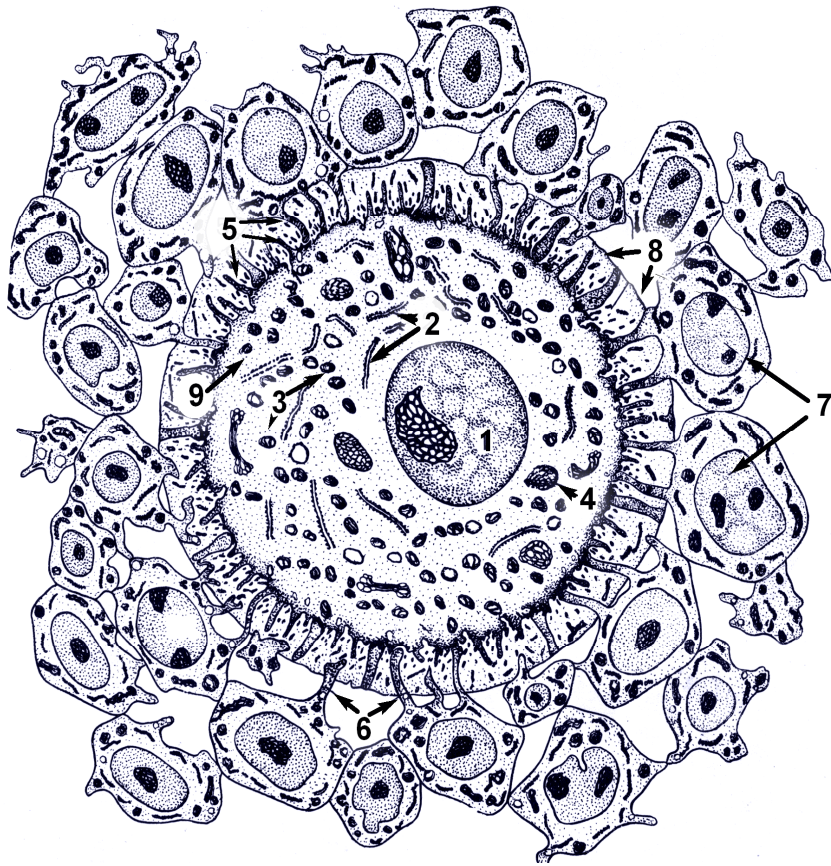


Рис. 4.2. Строение яйцеклетки человека: 1 – ядро; 2 – гранулярная ЭПС; 3 – митохондрии; 4 – вителлиновые гранулы; 5 – микроворсинки яйцеклетки; 6 – отростки фолликулярных клеток; 7 – тела фолликулярных клеток; 8 – блестящая оболочка; 9 - кортикальные гранулы в цитоплазме яйцеклетки

Снаружи яйцеклетка окружена плазмолеммой. Под ней располагается толстый слой цитоплазмы толщиной 2 -

3 мкм. Вместе с плазмолеммой его называют **кортикальным слоем**. В кортикальном слое находятся **кортикальные гранулы**, являющиеся производными лизосом и содержащие различные ферменты, в том числе и **овопероксидазу**, действие которой на блестящую оболочку после оплодотворения резко изменяет свойства последней.

Яйцеклетки имеют хорошо развитый и своеобразно организованный цитоскелет. Его компоненты связаны с плазмолеммой и вызывают постоянную модификацию поверхности клетки, в которой могут появляться и исчезать микроворсинки, меняться локализация рецепторов. Кроме того, элементы цитоскелета находятся и в кортикальном слое. С ними связаны **морфогены**, представляющие собой либо специальные белки, либо иРНК для их синтеза. Морфогены после оплодотворения яйцеклетки под действием цитоскелета изменяют свое местоположение в ооплазме кортикального слоя, что обуславливает **ооплазматическую сегрегацию** и в конечном итоге **оотипическую дифференцировку** (см. ниже). Таким образом, кортикальный слой играет важную роль в организации яйцеклетки, а также в оплодотворении.

Яйцеклетки окружены блестящей оболочкой и слоем фолликулярных клеток. Между блестящей зоной и плазмолеммой овоцита имеется небольшое **перивителлиновое пространство**, которое существенно увеличивает

ся после оплодотворения, поскольку в него выделяется содержимое кортикальных гранул. Фолликулярные клетки через отверстия в блестящей оболочке посылают к плазмолемме овоцита свои отростки, вступающие с ней в тесный контакт.

КЛАССИФИКАЦИЯ ЯЙЦЕКЛЕТОК. В ряду позвоночных яйцеклетки классифицируются в зависимости от наличия желтка, его количества и распределения. В зависимости от наличия желтка различают *алецитальные* (без желтка) и *лецитальные* (с желтком) яйцеклетки. По количеству желтка лецитальные клетки делятся на *олиголецитальные* (маложелтковые) и *полилецитальные* (многожелтковые). В зависимости от распределения желтка по ооплазме яйцеклетки делятся на *изолецитальные*, *умеренно телolecитальные* и *резко телolecитальные*.

В изолецитальных яйцеклетках желток распределен равномерно. В умеренно телolecитальных яйцеклетках он находится на одном полюсе, который называется *вегетативным*. На другом полюсе - *анимальном* - сосредоточены органеллы и ядро. В резко телolecитальных клетках вегетативный полюс выражен особенно сильно и занимает подавляющую часть цитоплазмы клетки.

Яйцеклетки млекопитающих, в том числе и человека, являются *олигоизолецитальными*, поскольку содержат очень незначительное количество желтка, равномерно распределенного по ооплазме.

РОЛЬ ЯДРА И ЦИТОПЛАЗМЫ В ПЕРЕДАЧЕ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ИНФОРМАЦИИ

В подавляющем объеме наследственная информация хранится в ядре половых клеток, в хромосомах. Она закодирована в триплетях ДНК - генах. Ядро половых клеток выполняет три основные функции, присущие ему и в других клетках:

1. Хранение и передача наследственной информации.
2. Реализация наследственной информации.
3. Контроль над синтетическими процессами, осуществляемыми в цитоплазме.

Первая функция ядра обеспечивается путем репликации молекул ДНК. Это позволяет при митозе двум дочерним клеткам получать одинаковые объемы генетической информации. Для сохранения генетической информации в неизменном виде в ядре имеются ферменты, удаляющие повреждения молекул ДНК. Генотип половых клеток содержит только половину программы развития, строения и функционирования индивидуума, полная же программа создается и реализуется только после оплодотворения.

Вторая и третья функции ядра обеспечиваются процессами транскрипции на молекулах ДНК различных информационных, транспортных и рибосомальных РНК. В ядре происходит также образование субъединиц рибосом

путем соединения синтезированных в ядрышке рибосомных РНК с рибосомными белками. Эти белки синтезируются в цитоплазме и переносятся в ядро. Субъединицы рибосом выходят в цитоплазму и соединяются с информационной РНК. После этого происходит синтез белков, необходимых для дифференцировки и специализации, а также выполнения клетками специфических функций.

Кроме ядра, некоторое количество ДНК содержится в цитоплазме, в частности, в митохондриях, которые могут самостоятельно синтезировать определенные белки для собственных нужд. В цитоплазме вырабатываются вещества (*триггерные белки*), способные проникать в ядро и регулировать активность генома клеток. Таким образом, цитоплазма и ядро тесно взаимосвязаны в выполнении функций по хранению и передаче наследственной информации.

Итак, программа эмбрионального развития индивидуума заключена в ДНК зиготы и реализуется на основе экспрессии и репрессии генов, дифференцировки клеток под влиянием эпигеномных стимулов и стимулов микроокружения.

ПРОГЕНЕЗ. СПЕРМАТОГЕНЕЗ И ОВОГЕНЕЗ

Прогенезом или *гаметогенезом* называется процесс образования половых клеток. В свою очередь, гаметогенез делится на *сперматогенез* (образование сперматозоидов) и *овогенез* (образование яйцеклеток). Развитие половых клеток в эмбриогенезе человека начинается довольно рано. Как полагали, они возникают во внезародышевой желточной энтодерме в конце 3-й недели эмбриогенеза. Однако по последним данным, впервые половые клетки появляются на 2-й неделе эмбриогенеза в эпибласте в области первичного (гензегльвского) узелка, откуда мигрируют в желточный мешок, где происходит их накопление. Позднее эти клетки, называемые гоноцитами, мигрируют в закладку половых желез на медиальной поверхности первичной почки и принимают участие в образовании половых желез - гонад.

СПЕРМАТОГЕНЕЗ. Процесс развития мужских половых клеток - сперматозоидов - называется *сперматогенезом* и протекает в мужских гонадах - семенниках, начиная с момента полового созревания мужчины. В сперматогенезе различают 4 фазы: *размножения, роста, созревания и формирования* (Рис. 4.3).

На протяжении фазы размножения мужские половые клетки представлены *сперматогониями*. Это мелкие округлые клетки, делящиеся митозом. Они подразделяются на **А-** и **В-** сперматогонии. В свою очередь, среди А-сперматогоний выделяют **темные** и **светлые** сперматогонии. Темные сперматогонии являются истинными стволовыми клетками, устойчивы к действию вредных факторов и способны совершать редкие митотические деле-

ния. Светлые А-сперматогонии являются полустволовыми клетками, способными к частым митотическим делениям. При делении каждой такой сперматогонии могут возникать либо две А-сперматогонии, либо одна А- и одна В-сперматогония. В-сперматогонии также способны митотически делиться, однако при этом не происходит цитотомии, и клетки оказываются связанными между собой цитоплазматическими мостиками. В результате возникают истинные синцитии, или **клоны (ассоциации)** клеток.

После некоторой паузы В-сперматогонии вступают в период роста, в течение которого превращаются в **сперматоциты первого порядка**. Для периода роста характерно значительное нарастание объемов ядра и цитоплазмы развивающихся клеток, причем их размеры увеличиваются в четыре и более раз.

Сперматоциты I порядка далее вступают в период созревания. Он включает два последовательных деления: **мейоз I (редукционное деление) и мейоз II (эквационное, уравнительное деление)**. В мейозе I наиболее сложной является профазы. Она состоит из 6 стадий.

1. Стадия прелептотены. В эту стадию в ядре клеток появляются выраженные скопления гетерохроматина, которые называют прохромосомами. Они связаны с ядрышком и ядерной оболочкой. Происходит удвоение ДНК, и плоидность сперматоцитов становится равной $2n4c$. В эту же стадию клон сперматоцитов перемещается из нижнего, базального, этажа в верхний, адлюминальный.

2. Стадия лептотены. В эту стадию в результате спирализации в клетках в виде тонких нитей становятся видны хромосомы. Каждая хромосома состоит из двух хроматид. Происходит набухание и ветвление митохондрий, что связано с их делением.

3. Стадия зиготены. Гомологичные хромосомы сближаются, располагаясь одна вдоль другой. Этот процесс называется **конъюгацией**, или **си-напсисом**. Перед конъюгацией каждая из гомологичных хромосом удваивается.

4. Стадия пахитены. В эту стадию хромосомы резко утолщаются и укорачиваются. В конце пахитены начинается **кроссинговер** - обмен участков гомологичных хромосом с образованием перекрестов - **хиазм**.

5. Стадия диплотены. Каждая из гомологичных хромосом расщепляется на две хроматиды, в результате чего образуются **тетрады**.

6. Стадия диакинеза. В эту стадию происходит максимальное укорочение и утолщение хроматид в результате их спирализации. Хромосомы несколько отходят друг от друга.

В **метафазу мейоза I** гомологичные хромосомы, каждая из которых удвоена, располагаются по обе стороны от экватора, причем распределение отцовских и материнских хромосом по ту или иную сторону от экватора случайное. Это наряду с кроссинговером обуславливает генетическую ин-

дивидуальность организмов. В *анафазу* к полюсам отходят целостные удвоенные гомологичные хромосомы, а в *телофазу* происходит цитотомия и образуются два сперматоцита II порядка с гаплоидным набором хромосом. Формула этих клеток равна $1n2c$, и, несмотря на редуцированный набор хромосом (гаплоидный), по содержанию ДНК они являются диплоидными.

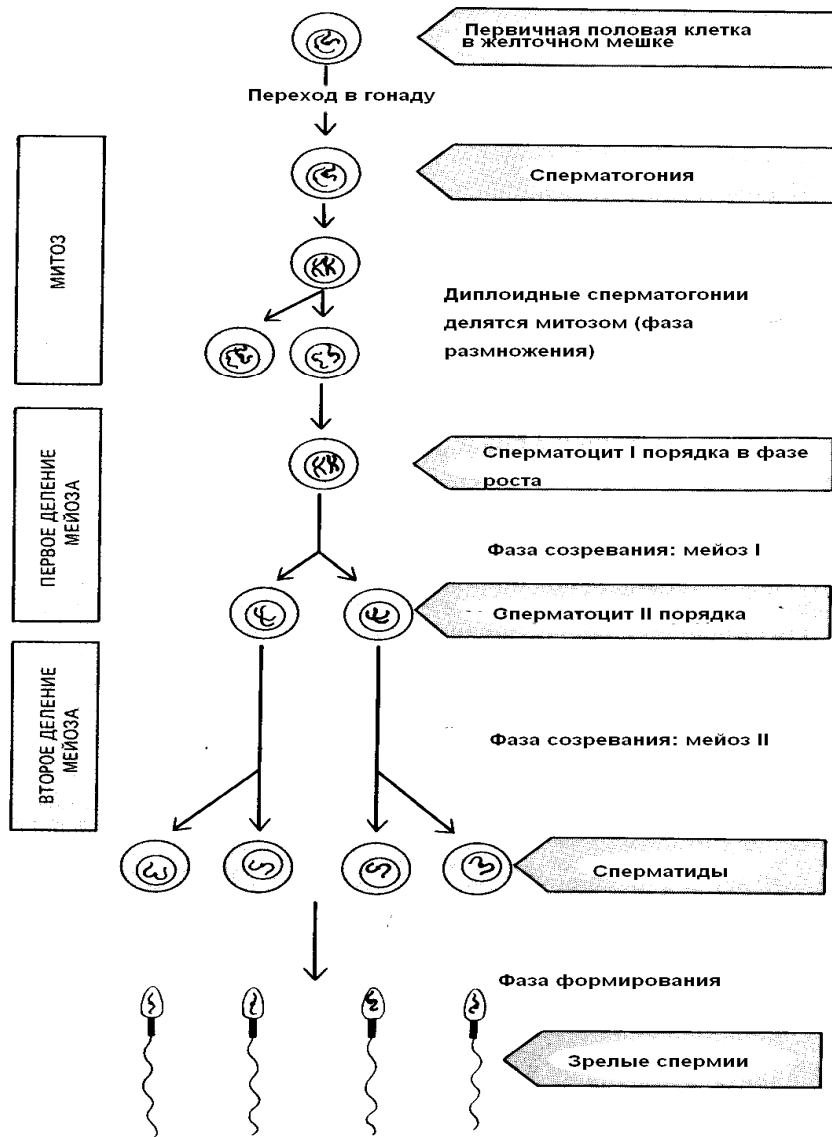


Рис. 4.3. Схема сперматогенеза

Второе деление мейоза (*мейоз II*) называется *эквационным*, или *уравнительным*. Оно начинается сразу после мейоза I и протекает по типу обычного митоза. В анафазу мейоза II к полюсам отходят хроматиды, а в результате телофазы образуются *сперматиды*, содержащие вместо хромосом хроматиды. Сперматиды содержат гаплоидный набор хромосом, каждая из

которых представлена одной хроматидой ($1n1c$).

Все образующиеся в процессе сперматогенеза клетки (В-сперматогонии, сперматоциты I и II порядка, а также сперматиды) остаются связанными между собой цитоплазматическими мостиками в *клеточные ассоциации*, или *клоны* (Рис. 4.4). Окончательное разделение клеток происходит в фазу формирования. Сохранение цитоплазматических мостиков между клетками имеет очень большой биологический смысл. Для полноценной дифференцировки сперматозоидов необходим весь диплоидный

геном и продукты его деятельности. Во-первых, потому, что в исходном диплоидном геноме могут содержаться дефектные, летальные аллели генов, и клетка, получившая их, погибнет, если не будет обеспечена продуктами нормального аллеля, находящегося в ядрах клеток, его получивших. Во-вторых, как известно, одни мужские половые клетки получают X-, другие - Y- половую хромосому. Каждая из них содержит много важных генов, необходимых для развития сперматозоидов. Поэтому благодаря цитоплазма-

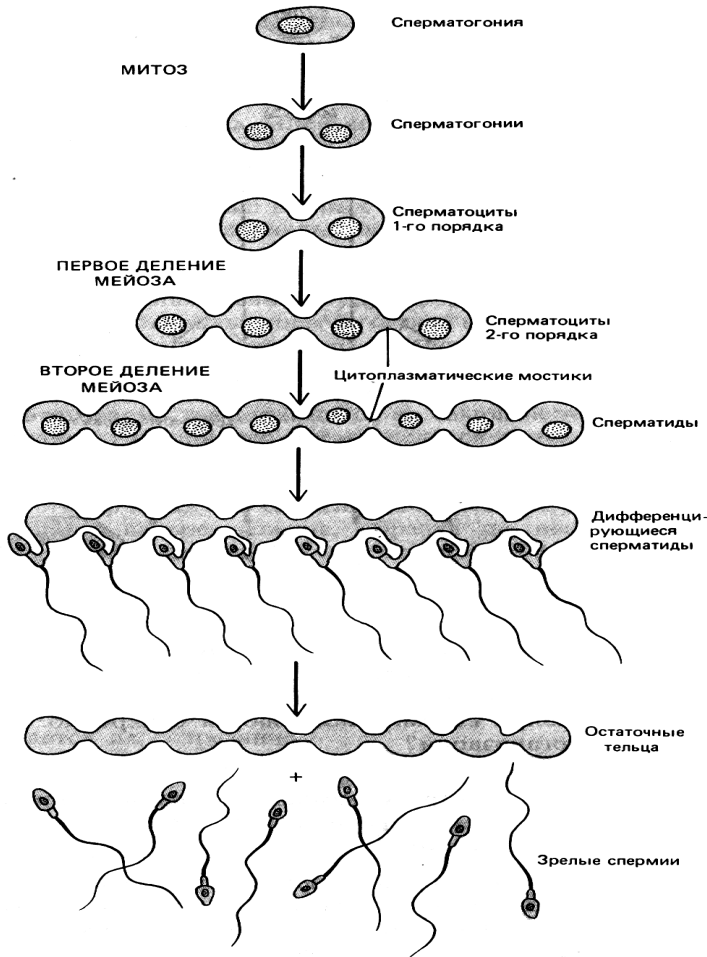


Рис. 4.4. Схема образования синцития (клона) в ходе сперматогенеза (по В. Блуму, Д. Фоусету)

тическим мостикам развивающиеся мужские половые клетки получают продукты деятельности всего генома.

Фаза формирования является самой продолжительной фазой сперматогенеза (Рис. 4.5). В процессе ее из сперматид образуются **сперматозоиды**. Часто эту фазу называют **спермиогенезом**. Она длится дольше всех остальных фаз (около 50 суток). Спермио-

генез начинается с образования из комплекса Гольджи вначале **акробласта**, а затем **акросомы**, содержащей ферменты для разрушения яйцевых оболочек. Центросома, состоящая из двух центриолей, перемещается в противоположный полюс. Проксимальная центриоль прилежит к ядру и остается неизменной. Она принимает участие в дроблении зиготы, т.к. яйцеклетка не содержит центросомы. Дистальная центриоль делится на две части. Из одной части образуется жгутик, который превращается в осевую нить хвостика. Вторая часть играет роль базального тельца. Образуются элементы цитоскелета: **сегментированные колонны, плотные волокна, продольные столбы с ребрами** (Рис. 4.6). Цитоплазма сперматозоида сильно редуцируется, а ядро становится вытянутым, компактным и гипербазафильным. На заключительных этапах формирования сперматозоиды отделяются от соединяющей их друг с другом общей цитоплазмы и становятся свободными. Оставшийся после отделения объем цитоплазмы (**остаточные тельца**)

подвергается фагоцитозу эпителиоцитами извитых семенных канальцев яичек (клетками Сертоли).

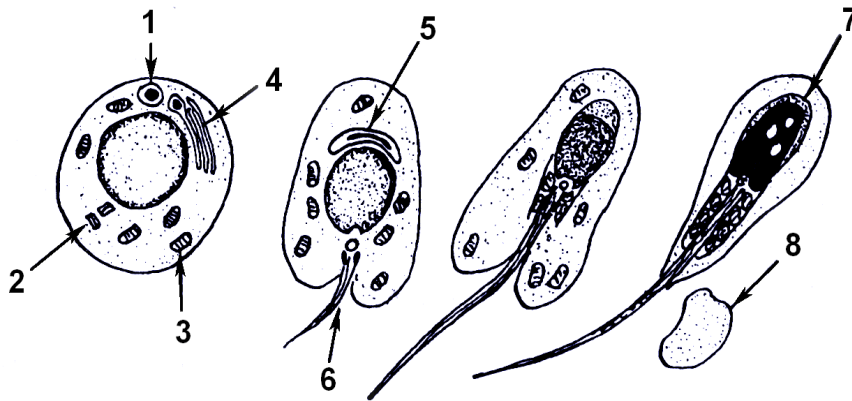


Рис. 4.5. Последовательные преобразования сперматид в процессе формирования (спермиогенеза, по В.Л. Быкову, 1997): 1 – акросомальная гранула; 2 – центриоли; 3 – митохондрия; 4 – комплекс Гольджи; 5 – акросомальный пузырек; 6 – жгутик; 7 - акросома; 8 – остаточное тельце

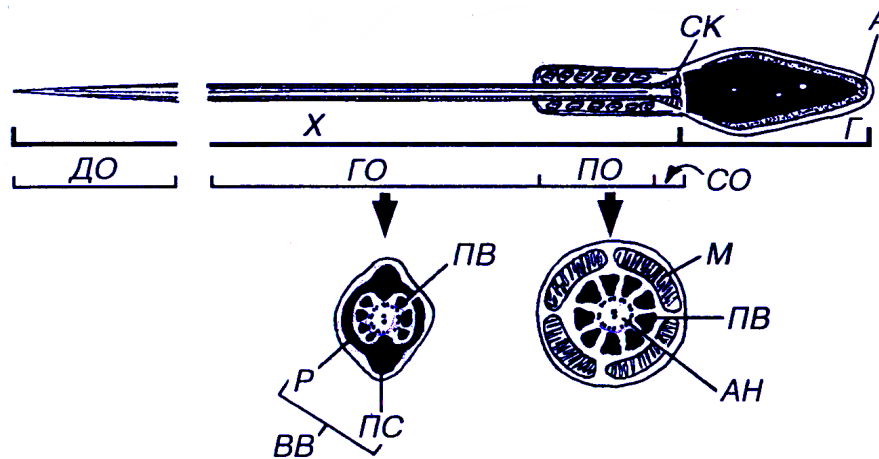


Рис. 4.5. Схема строения сперматозоида (по В.Л. Быкову, 1997).

А – акросома; СК – сегментированные колонны; СО – связующий отдел; ПО – промежуточный отдел; ГО – главный отдел; ДО – дистальный отдел; ПВ – плотные волокна; Р – ребра; РС – продольные столбы; ВВ – волокнистое влагалище; М – митохондрии; ПВ – плотные волокна; АН – аксонема.

А – акросома; СК – сегментированные колонны; СО – связующий отдел; ПО – промежуточный отдел; ГО – главный отдел; ДО – дистальный отдел; ПВ – плотные волокна; Р – ребра; РС – продольные столбы; ВВ – волокнистое влагалище; М – митохондрии; ПВ – плотные волокна; АН – аксонема.

ОВОГЕНЕЗ. Принципиально овогенез протекает сходно со сперматогенезом, но имеет ряд отличий (Рис. 4.6). Исходными клетками в овогенезе являются первичные половые клетки (*гоноциты*), развивающиеся в раннем эмбриональном периоде в женской половой железе - яичнике. Эти клетки входят в состав эпителия *индифферентной половой железы*. В дальнейшем данный эпителий вырастает в виде тяжей в мезенхиму первичной почки (*мезонефроса*), а затем распадается на отдельные островки (*шары Пфлюгера*). В составе этих островков находятся половые клетки и окружающие их эпителиоциты (в дальнейшем - *фолликулярные клетки*). Гоноциты превращаются в *овогонии*. Эти мелкие клетки вступают в фазу размножения и интенсивно делятся митозом. В результате к концу эмбрионального развития их число достигает 2-7 млн. Деление клеток не сопровождается цитотомией, в результате, как и при сперматогенезе, формируется истинный синцитий (*клон клеток*). К моменту рождения период размножения заканчива-

ется. Начиная с конца 3-го месяца эмбриогенеза и до рождения девочки, одни овогонии превращаются в **первичные овоциты**, другие же продолжают делиться. С 8-й по 14-ю неделю эмбриогенеза происходит разрушение цитоплазматических мостиков между овогониями, синцитий распадается, овогонии и овоциты окружаются уплощенными клетками целомического эпителия, которые называются фолликулярными клетками. Так возникают **примордиальные фолликулы**. После рождения размножение овогоний прекращается, все они превращаются в овоциты I порядка, которые блокируются на стадии диплотены первого мейотического деления.

Далее овоциты I порядка вступают в длительный период роста. Этот период делится на две части:

1) период *малого*, или *медленного* роста длится от рождения до полового созревания;

2) период *большого*, или *быстрого* роста происходит циклически на протяжении каждого менструального цикла. В период быстрого роста идет подготовка к мейозу. Таким образом, период роста может составлять 12 - 50 лет. Третья фаза овогенеза - созревание - начинается перед овуляцией. Происходит первое мейотическое деление и образуется овоцит II порядка, который вступает во второе мейотическое деление, но блокируется в метафазе. Второй клеткой является **редукционное тельце**. Далее следует мейоз II, который блокируется в метафазе второго деления мейоза.

ОТЛИЧИЯ СПЕРМАТОГЕНЕЗА ОТ ОВОГЕНЕЗА

СПЕРМАТОГЕНЕЗ	ОВОГЕНЕЗ
Фаза размножения осуществляется только наступлением полового созревания и продолжается в течение всей жизни мужчины	Фаза размножения происходит только в эмбриональном периоде и непродолжительное время после рождения
Фаза роста сразу следует за размножением, короткая	Фаза роста очень длительная, делится на малый рост и большой рост. Малый рост реализуется от момента рождения до полового созревания
Фаза созревания характеризуется равномерным делением сперматоцитов	Фаза созревания характеризуется неравномерным делением овоцитов: образуется одна яйцеклетка и три редукционных тельца
Есть фаза формирования	Фаза формирования отсутствует
“Экономичность” сперматогенеза: из одной сперматогонии образуется 4 сперматозоида	“Расточительность” овогенеза: из одной овогонии образуется одна крупная яйцеклетка и три мелких редукционных тельца
Сперматогенез продолжается в течение всей жизни мужчины, хотя интенсивность его постепенно снижается	Овогенез прекращается после менопаузы

При оплодотворении во вторичный овоцит проникает сперматозоид, и овоцит называется **пенетрированным овоцитом**. Проникновение спермато-

зоида стимулирует овоцит, и он завершает второе мейотическое деление. В результате образуется овоида и второе редукционное тельце. В конечном итоге в процессе овогенеза формируются одна **овоида** и три **редукционных тельца**, т.е. деление клеток в мейозе неравномерное. Таким образом, при овогенезе стадия зрелой яйцеклетки как таковая отсутствует, есть стадия овоиды, которая образуется при пенетрации сперматозоидом вторичного овоцита. Овоида млекопитающих характеризуется тем, что содержит два отдельных гаплоидных набора хромосом в форме мужского и женского пронуклеусов. Соединение этих наборов в единый диплоидный ведет к образованию зиготы. При отсутствии оплодотворения половая клетка дегенерирует на стадии вторичного овоцита.

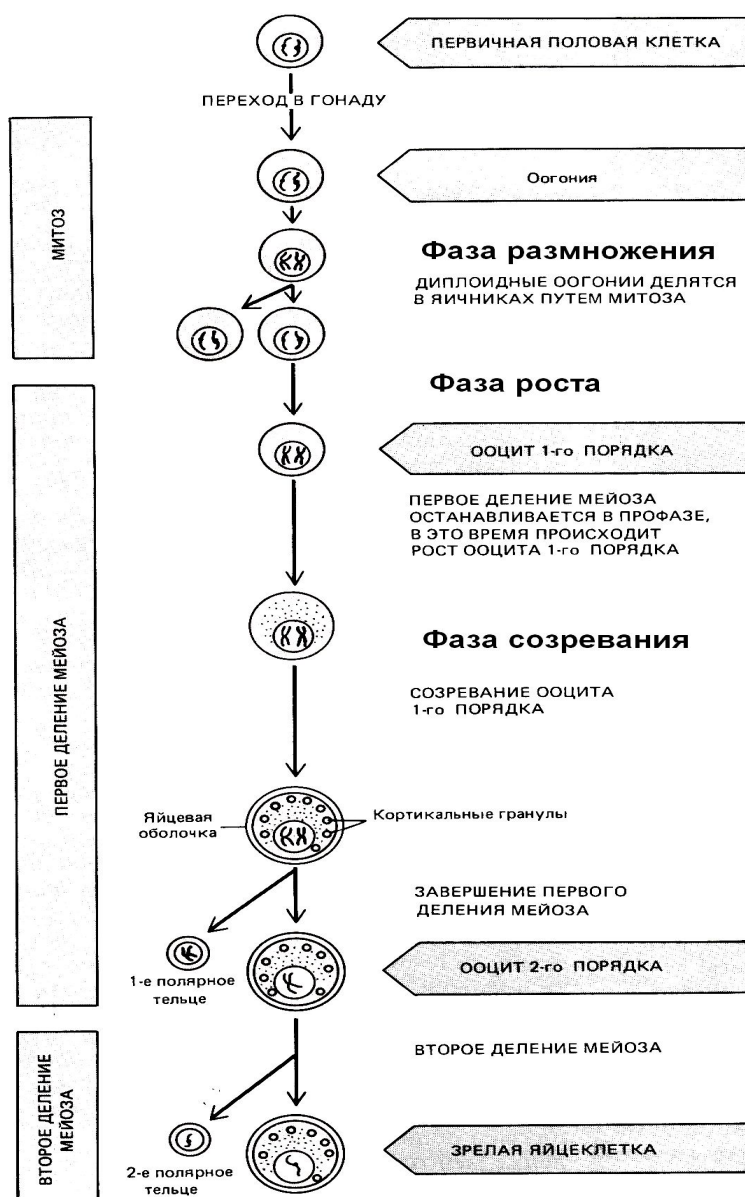


Рис.4.6. Схема овогенеза (по Б. Альбертсу и соавт., 1994)

В отличие от сперматогенеза возникающие в результате двух делений мейоза клетки не равны по размерам. Из овоцита I порядка образуется крупный овоцит II порядка и очень мелкое редукционное тельце, которое может делиться на два редукционных тельца. Из овоцита II порядка образуется ооцида и третье редукционное тельце. Следовательно, в результате двух делений образуется одна яйцеклетка и три редукционных тельца, которые вскоре погибают и фагоцитируются фолликулярными

клетками. Яйцеклетка теряет центриоли. Таким образом, яйцеклетка, или ооцида, как таковая **фактически не существует**: ооцит II порядка в процес-

се оплодотворения сразу превращается в зиготу, т.е. в одноклеточный зародыш, и стадия овотиды выпадает.

В таблице 5.1 суммированы отличительные признаки сперматогенеза и овогенеза.

ОСЕМЕНЕНИЕ И ОПЛОДОТВОРЕНИЕ

Оплодотворение - процесс слияния мужской и женской половых клеток, который приводит к образованию одноклеточного зародыша - зиготы. Оплодотворению предшествует *осеменение* – введение мужских половых клеток в женские половые пути (влагалище). Оно является полиспермным: в эякуляте мужчины содержится около 300 млн спермиев, которые сохраняют способность к оплодотворению в течение примерно 2 суток. По последним данным, эта цифра меньше (около 60 млн). Однако из них только около 200 клеток достигают воронковой части яйцеводов, где происходит оплодотворение. При низком содержании сперматозоидов в эякуляте (так называемая *олигозооспермия*) из-за их недостаточной литической активности оплодотворения не происходит.

Механизмы транспорта спермиев в половых путях женщины. В среднем до момента оплодотворения сперматозоид находится в женских половых путях в течение нескольких часов. Механизмы миграции спермиев в половых путях женщины остаются изученными не до конца. Как предполагается, значительная роль в этом процессе принадлежит слизи цервикального канала и простагландинам, содержащимся в большом количестве в сперме. Известно, что канал шейки матки заполнен слизью, консистенция которой к моменту овуляции становится жидкой. Одновременно слизь приобретает щелочную реакцию, что способствует выживанию сперматозоидов. Простагландины семенной жидкости вызывают сокращения миометрия, что приводит к частичному выдавливанию слизистой пробки из цервикального канала и выступанию ее в просвет влагалища. Сперматозоиды внедряются в слизистую пробку, которая при последующем расслаблении матки вместе со сперматозоидами втягивается в шейный канал. Дальнейшему перемещению сперматозоидов в цервикальном канале способствует своеобразная перестройка гликопротеинов цервикальной слизи, мицеллы которой формируют ходы, параллельные цервикальному каналу. После попадания спермиев в цервикальный канал в нем происходит своеобразный отбор сперматозоидов. При этом дефектные клетки фагоцитируются лейкоцитами. Часть спермиев депонируется в цервикальном канале и высвобождается позднее, что повышает вероятность оплодотворения, например, при задержке овуляции.

Перед оплодотворением сперматозоиды активируются под влиянием слизистого секрета яйцевода. При этом на сперматозоид действуют факторы женского организма (рН, слизь, прогестерон, хемоаттрактанты и др.),

поддерживающие способность к миграции и оплодотворению. Жизнеспособные подвижные сперматозоиды не могут оплодотворить яйцеклетку до тех пор, пока не пройдут окончательное созревание в женских половых путях. Процесс, при котором сперматозоид приобретает способность к оплодотворению яйцеклетки, называется **капацитацией**. Только после капацитации сперматозоиды приобретают способность связывания с прозрачной оболочкой и далее осуществить акросомную реакцию, проникнуть в яйцеклетку и оплодотворить её. Для эффективной капацитации сперматозоиды должны находиться в женских половых путях примерно 7 часов.

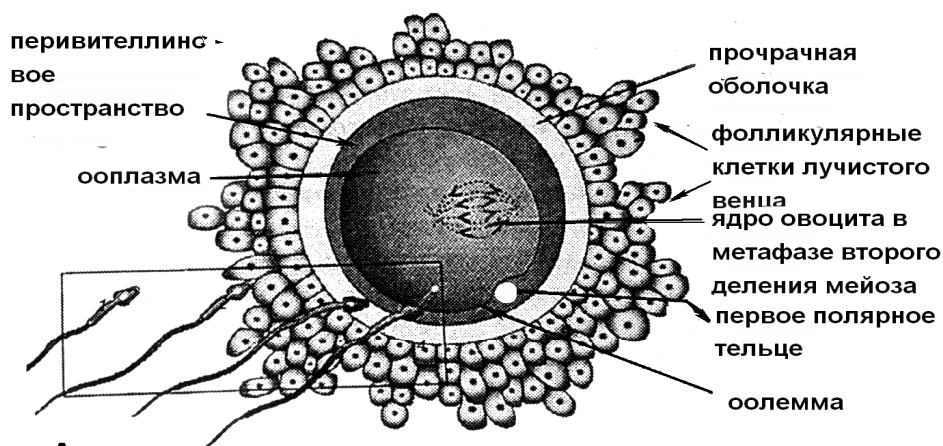
Во время капацитации происходят существенные изменения белковых компонентов плазмолеммы спермиев: некоторые вещества удаляются, другие белки существенно модифицируются. В частности, усиливается фосфорилирование остатков тирозина мембранных и цитоплазматических белков сперматозоида, благодаря чему повышается его двигательная активность и способность к акросомной реакции. Процесс фосфорилирования остатков тирозина инициируется прогестероном, который попадает в яйцеводы в составе фолликулярной жидкости. Последовательность событий при капацитации следующая: *прогестерон → образование супероксид аниона (O_2^-) и выход из плазмолеммы холестерина → активация аденилатциклазы → увеличение содержания цАМФ → активация протеинкиназы А → фосфорилирование остатков тирозина → капацитация*. Показано, что капацитации вначале одновременно подвергается лишь небольшая часть сперматозоидов, остальные вступают в нее поочередно. Поэтому на смену первой порции активированных сперматозоидов приходит другая и т.д., и тем самым поддерживается их постоянная высокая способность к оплодотворению. Изменения, происходящие при капацитации, играют важную роль в последующей акросомной реакции.

В сближении сперматозоидов и яйцеклетки большую роль играет хемотаксис. Как установлено, в мембране хвоста сперматозоида содержатся особые рецепторы, отвечающие за этот процесс. Они связаны с G-белками. Эти белки активируют аденилатциклазу, включающую цепь реакций (каскад), приводящих к увеличению содержания в цитоплазме хвостика сперматозоида концентрации ионов кальция. В результате увеличивается подвижность хвостика и возрастает скорость движения сперматозоида. Возбуждение рецепторов плазмолеммы хвостика вызывают **хемоттрактанты** – вещества, секретируемые яйцеклеткой и фолликулярными клетками лучистого венца. Они содержатся также в составе фолликулярной жидкости лопнувшего фолликула и попадают в маточную трубу вместе с овулировавшей яйцеклеткой. Поскольку некоторые из этих веществ имеют сильный запах (в частности, напоминающий запах лилии), они называются **пахучими веществами**, а воспринимающие их рецепторы сперматозоидов – «**обонятельными**» рецепторами. Двигательную активность спермиев повышает также

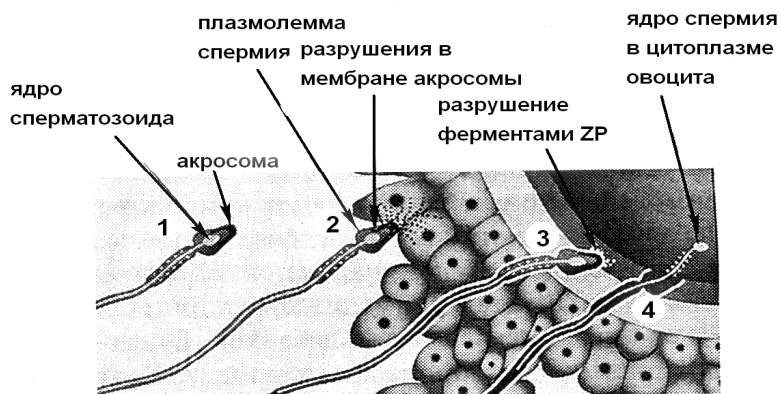
прогестерон, который вызывает увеличение концентрации кальция в сперматозоиде.

Для оплодотворения необходимо около 200 миллионов сперматозоидов. В эякуляте здорового молодого мужчины содержится примерно 300 миллионов сперматозоидов, которые сохраняют способность к оплодотворению в течение 2 суток. Сперматозоиды достигают яйцеклетки примерно через 2 часа после осеменения и окружают ее. За счет синхронного движения жгутиков сперматозоидов яйцеклетка начинает совершать вращательные движения. После вступления в контакт с фолликулярными клетками лучистого венца наступает **акросомальная реакция**.

Акросомальная реакция. Акросомальная реакция представляет



А



Б

Рис. 4.7.

Схема акросомальной реакции и проникновения сперматозоида в овоцит (по К.Л. Moor, 1998). Выделенная деталь на схеме А представлена на схеме Б.

1 – сперматозоид во время капацитации; 2 – выход ферментов из определенного количества акросом разрушает межклеточные контакты фолликулярных клеток; 3 – контакт ZP-рецепторов прозрачной оболочки с рецепторами сперматозоидов

приводит к развитию акросомальной реакции основной массы сперматозоидов; 4 – проникновение головки сперматозоида в овоцит

собой выделение из акросом сперматозоидов ферментов (рис. 4.7). Морфологическим проявлением акросомной реакции является слияние акросомной мембраны с плазмолеммой спермия в передней части головки. Для акросомной реакции большую роль играет быстрое поступление внутрь головки спермия ионов кальция, который запускает синтез циклических нуклеотидов и повышает активность АТФазы. Это приводит к увеличению

внутриклеточного рН и включению акросомной реакции. Ее инициирует взаимодействие гликопротеина ZP3 (аббревиатура от *Zona Pellucida – прозрачная оболочка*) прозрачной оболочки с рецептором-ферментом в плазмолемме головки сперматозоида β 1,4-галактозилтрансферазой I.

Из ферментов акросомы наибольшее значение имеют *гиалуронидаза* и трипсиноподобный фермент **акрозин**. Они воздействуют на лучистый венец и разрыхляют его: расщепляют связи между клетками, в результате чего последние диссоциируют, создавая возможность проникновения спермиев к блестящей зоне. Важную роль играет также *денудация* яйцеклетки в яйцеводах - частичное или даже полное освобождение яйцеклетки от клеток лучистого венца. При полной денудации спермии сразу взаимодействуют с блестящей зоной.

Блестящая зона является более существенным барьером на пути сперматозоидов. Вначале спермии связываются со специфическими рецепторами на блестящей зоне. Наиболее известными рецепторными белками прозрачной оболочки для сперматозоидов являются гликопротеины **ZP1**, **ZP2** и **ZP3** (Рис. 4.8). Прикрепление сперматозоидов к блестящей оболочке является видоспецифическим. После прикрепления к блестящей оболочке спермия ферменты, связанные с внутренней акросомной мембраной, растворяют тот небольшой участок зоны, к которому прикрепился спермий. Активные движения хвостика позволяют сперматозоиду мигрировать через блестящую оболочку за 5-10 мин.

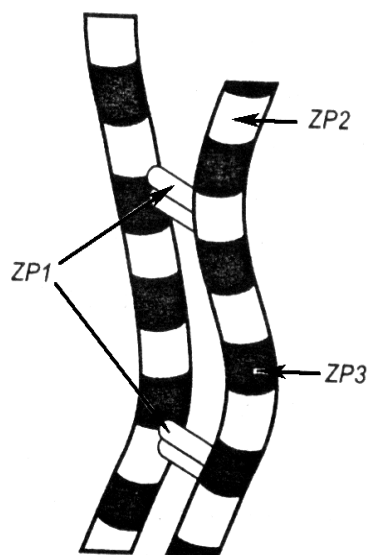


Рис. 4.8. Строение ZP- гликопротеиновых молекул блестящей оболочки (из Э.Г. Улумбеков и соавт., 1997)

Касание одного из сперматозоидов оолецеллы яйцеклетки приводит к образованию на поверхности **воспринимающего бугорка**. Оолецелла содержит систему рецепторов для взаимодействия с комплементарными рецепторами спермия. После взаимодействия и слияния плазматических мембран спермия и яйцеклетки мембраны спермия включаются в состав ооплазматической мембраны, а головка спермия внедряется в ооплазму.

МЕХАНИЗМЫ БЛОКАДЫ ПОЛИСПЕРМИИ. Несмотря на прикрепление к яйцеклетке одновременно большого числа спермиев только один из них вносит в нее свой геном. В случае проникновения ядер двух сперматозоидов (**диспермия**) образуется триплоидный зародыш с 69 хромосомами. При дроблении таких зигот образуются дополнительные веретена деления, что приводит к аномальному расхождению хромосом, появлению много-

численных аномалий и прекращению дальнейшего развития зародыша. Иногда триплоидные плоды рождаются, но быстро погибают. Для предотвращения полиспермии существует несколько механизмов.

1. Одновременно с началом взаимодействия двух гамет в яйцеклетке происходит **кортикальная реакция**, запускаемая быстрым повышением в яйцеклетке концентрации ионов кальция. При этом кортикальные гранулы быстро перемещаются под цитолемму, и их содержимое выделяется в **перивителлиновое пространство** под блестящую оболочку. В результате из блестящей оболочки формируется твердая **оболочка оплодотворения**, непреодолимая для спермиев. Эта оболочка важна и в том отношении, что без нее невозможно дробление зиготы.

2. Кортикальные гранулы содержат ферменты, в том числе различные гидролазы. Данные ферменты расщепляют рецепторы ZP2 и модифицируют рецепторы ZP3 блестящей оболочки, которая в связи с этим теряет способность связывать другие спермии. Это препятствует развитию полиспермии. Одновременно содержимое кортикальных гранул блокирует акросомную реакцию в других спермиях. Все эти опосредованные через блестящую оболочку изменения обеспечивают **позднюю блокаду полиспермии**.

3. Одновременно с модификацией ZP содержимое кортикальных гранул изменяет молекулярную организацию оолеммы, которая приобретает новые свойства, в том числе и положительный заряд (+20 мВ), отталкивающий положительно заряженные спермии (**ранний блок полиспермии**, развертывающийся в течение 0,1 секунды).

СИНКАРИОН. Ядра сперматозоида и яйцеклетки, которые с этого момента называются мужским и женским **пронуклеусами**, набухают. В них обнаруживаются ядрышки. Набухание мужского пронуклеуса происходит вследствие замены в хроматине **протаминов** на **гистоны**. Пронуклеусы приближаются друг к другу, теряют ядерные оболочки и сливаются. Процесс слияния пронуклеусов называется **синкарионом**. При этом их геномы перемешиваются и восстанавливается диплоидный набор хромосом. В результате образуется одноклеточный зародыш - **зигота**.

Изменения, происходящие в яйцеклетке после оплодотворения. Сперматозоид вносит в яйцеклетку: 1. Свой гаплоидный набор хромосом. 2. Сигнальный белок дробления. 3. Проксимальную центриоль (яйцеклетка центриолей не содержит). 4. Собственную часть митохондрий. Оплодотворение активизирует яйцеклетку, в цитоплазме повышается концентрация Ca^{2+} , что служит сигналом для второго деления мейоза. Оплодотворенный овоцит второго порядка после метафазы мейоза II завершает мейоз с образованием гаплоидной зрелой яйцеклетки и второго полярного тельца. Оно располагается рядом с первым между прозрачной оболочкой и плазмолеммой. Иногда это тельце не подвергается элиминации и даже может

включаться в состав генома зиготы. Это приводит к образованию опухоли, именуемой *овариальной тератомой*.

Оплодотворение яйцеклетки приводит к быстрой активации в ней многочисленных биологических процессов. 1. В течение первых 10 минут после оплодотворения в зиготе усиливается углеводный обмен, активируется распад гликогена, что свидетельствует о потреблении энергии. 2. В большинстве случаев резко повышается потребление кислорода. 3. В первые минуты увеличивается содержание нуклеиновых кислот, что является признаком усиления диссимиляционных процессов. 4. Резко (в 100 и более раз) возрастает обмен фосфатов, в 10 и более раз - калиевый и кальциевый обмен. 5. Резко возрастает проницаемость мембраны для фосфатов, изменяются ее электрические свойства. 6. Повышается активность протеолитических ферментов. 7. Запускается синтез ДНК, и-РНК и белка.

Достижения современной эмбриологии позволяют решать целый ряд практических вопросов, связанных с женским и мужским бесплодием, исправления генетических дефектов. Одними из таких достижений являются искусственная инсеминация и экстракорпоральное оплодотворение.

Искусственная инсеминация - это введение в половые пути женщины семенной жидкости мужчины, полученной ранее во время эякуляции. Для этого эякулят замораживается в жидком азоте при температуре -196°C , где может сохраняться в течение длительного времени. В настоящее время искусственная инсеминация широко используется при мужском бесплодии (**олиго-** или **азооспермия**, т.е. существенное снижение количества полноценных активных сперматозоидов или их полное отсутствие в эякуляте). В данных случаях женщинам, желающим иметь детей, но из-за бесплодия мужа, не имеющим таких возможностей, искусственным путем вводят в половые пути сперматозоиды мужчин-доноров. В настоящее время во многих странах благодаря технике криоконсервации создаются банки спермы.

Экстракорпоральное оплодотворение, или оплодотворение *in vitro*, применяют в следующих случаях. 1. При женском бесплодии, не связанном с нарушением образования женских гамет (например, при непроходимости маточных труб). 2. После менопаузы. В последнем случае экстракорпоральное оплодотворение применяется тогда, когда в яичнике женщины еще имеются примордиальные фолликулы, но развитие их до уровня зрелых яйцеклеток и оплодотворение последних в естественных условиях невозможно. 3. Может быть использована имплантация зародыша, полученного из родительских половых клеток, в матку приемной матери (так называемое **“суррогатное материнство”**, которое необходимо тогда, когда у “генетической” матери отсутствует или недоразвита собственная матка при полноценной функции яичников).

Экстракорпоральное оплодотворение включает следующие этапы: 1. **Гормональная стимуляция фолликулогенеза**. Применяют препараты, представляющие смесь фоллитропина и лютропина. Их введение позволяет

получить в яичнике большое число синхронно развивающихся зрелых фолликулов. **2. Извлечение из яичника (под контролем ультразвукового исследования) яйцеклеток путем пункции фолликулов.** **3. Оплодотворение яйцеклеток специально подготовленными сперматозоидами (размороженными или свежими).** Для этого сперматозоиды отделяют от семенной жидкости путем центрифугирования, отмывания, а затем вызывают капацитацию инкубацией в атмосфере углекислого газа. **4. Имплантация зародыша в матку женщины.** Для этого зародыш вначале выращивают на питательных средах до стадии 4-8 бластомеров. Для повышения эффективности метода имплантируют не один, а несколько зародышей. При этом эндометрий матки должен быть подготовлен к имплантации при помощи введения определенных гормонов.

Метод экстракорпорального оплодотворения, очевидно, позволит в дальнейшем исправлять генные аномалии: в настоящее время на эмбрионах животных разработан метод микроинъекции генов в пронуклеусы. После детальной диагностики генных нарушений подбираются аналогичные здоровые гены, определяющие желательный признак. Так, на мышах проведены опыты по инъекции в оплодотворенную яйцеклетку гена белка мышц миозина. Это проявилось в сильном развитии мышц у потомства.

ДРОБЛЕНИЕ. ЗНАЧЕНИЕ И МЕХАНИЗМЫ. СТРОЕНИЕ МО- РУЛЫ И БЛАСТОЦИСТЫ. ИМПЛАНТАЦИЯ

После короткого периода покоя зигота вступает в новый период эмбриогенеза - **период дробления.**

Значение дробления состоит в том, что в ходе его происходит превращение одноклеточной зиготы в многоклеточный зародыш, который до 2-недельного возраста называется *концептусом*. Это происходит в результате последовательных митотических делений. ***Отличительной особенностью дробления является отсутствие G₁-периода, в результате чего клетки не успевают увеличиваться в размерах. Поэтому с каждым делением размеры клеток уменьшаются, что послужило основанием для названия данного периода эмбриогенеза дроблением.*** Кроме того, общий объем зародыша в ходе дробления не только не увеличивается, а напротив, уменьшается на 20-40%. Это свидетельствует о том, что в ходе дробления теряются какие-то вещества, и эти потери не компенсируются синтезом новых белков. Вместе с тем, в результате дробления зародыш достигает определенного критического уровня развития, необходимого для включения последующих стадий развития, в частности, гастрюляции. Образующиеся в результате дробления клетки называются ***бластомерами***.

КЛАССИФИКАЦИЯ ДРОБЛЕНИЯ. Дробление зависит от количества желтка в яйцеклетке и с учетом ряда признаков подразделяется на такие виды:

1. По полноте охвата процессом дробления материала зиготы:

- а) полное (голобластическое);
- б) неполное (меробластическое);

2. По соотношению размеров образующихся бластомеров:

- а) равномерное;
- б) неравномерное;

3. По согласованности делений бластомеров:

- а) синхронное;
- б) асинхронное.

У млекопитающих, в том числе и у человека, дробление *полное* (делится весь материал зиготы), *неравномерное* (образуются бластомеры разной величины), *асинхронное* (бластомеры делятся неодновременно: за стадией двух бластомеров наступает стадия трех бластомеров, так как один из них вступает в деление позже второго, и т.д., рис. 4.9). Асинхронность и неравномерность дробления проявляются не сразу, а начиная со второго деления. Первые два бластомера имеют примерно одинаковые размеры или один несколько больше другого.

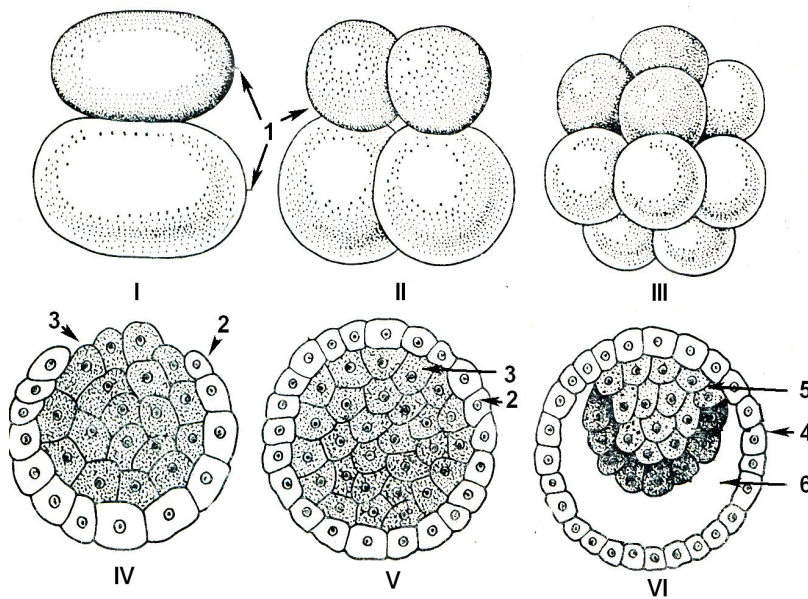


Рис. 4.9. Начальные стадии развития зародыша млекопитающего:

I – стадия двух бластомеров; II – стадия четырех бластомеров; III – увеличение количества бластомеров за счет делений; IV – обрастание светлыми мелкими бластомерами 2 темных крупных бластомеров 3; V – морула: 2 – мелкие светлые бластомеры 2 формируют трофобласт, а темные крупные 3 – эмбриобласт; VI – бластоциста и первая фаза гастрюляции: 4 – трофобласт; 5 – эмбриобласт, расщепившийся на эпибласт и гипобласт; 6 – бластоцель

руют трофобласт, а темные крупные 3 – эмбриобласт; VI – бластоциста и первая фаза гастрюляции: 4 – трофобласт; 5 – эмбриобласт, расщепившийся на эпибласт и гипобласт; 6 – бластоцель

В результате дробления образуются бластомеры разной величины: крупные темные и мелкие светлые. Светлые бластомеры дробятся быстрее и в результате окружают снаружи крупные темные бластомеры, занимающие внутреннее положение. Светлые бластомеры формируют **трофобласт**, который в дальнейшем послужит источником развития эпителия **хориона** (см. ниже). Из темных бластомеров (**эмбриобласт**) образуются тело и провизорные органы зародыша, за исключением хориона.

Зародыш, состоящий из плотного скопления клеток эмбриобласта и трофобласта, у млекопитающих называется *морулой*. Она образуется на 3-и

сутки эмбриогенеза. Морулу часто отождествляют с бластулой у других животных. Между клетками морулы устанавливаются тесные межклеточные щелевые и плотные контакты (компактизация зародыша), чему способствует адгезионный белок *увоморулин (кадгерин E)*, а также ряд других адгезионных белков, встраивающихся в плазмолеммы бластомеров. При этом клетки эмбриобласта связываются друг с другом при помощи щелевых контактов (нексусов), обеспечивающих информационные взаимодействия, тогда как в трофобласте обнаруживаются в основном плотные контакты, отвечающие за его барьерные свойства. Кроме того, вплоть до стадии бластоцисты зародыш окружен прозрачной оболочкой. Ее функции до оплодотворения и после него очень важны.

1. Входя до момента овуляции в состав *гемато-овариального барьера*, она и в дальнейшем вплоть до своего разрушения при образовании бластоцисты выполняет барьерные функции, защищая половую клетку от вредных факторов.

2. Участвует в оплодотворении, обеспечивая его видоспецифичность, т.к. несет комплементарные рецепторы к спермиям.

3. Благодаря блестящей оболочке бластомеры дробящегося зародыша располагаются компактно в ограниченном трехмерном пространстве, что играет важную роль для установления межклеточных контактов в моруле. Если удалить в это время блестящую оболочку, то компактизация нарушается, бластомеры располагаются в виде цепочки, что приводит к резкому нарушению эмбриогенеза.

4. Блестящая оболочка препятствует прилипанию зародыша к эпителию слизистой оболочки яйцевода, клетки которого имеют выраженную адгезивность. Это предотвращает внематочную (трубную) беременность.

5. При многоплодной беременности блестящая оболочка препятствует слипанию соседних зародышей и образованию так называемых **агрегационных химер**.

К 4-м суткам развития клетки трофобласта начинают секретировать жидкость, которая накапливается внутри морулы и приводит к образованию полости и смещению эмбриобласта на один из полюсов. Так образуется **бластоциста**. Она состоит из *бластодермы (трофобласт)*, *бластоцеля* (полость внутри) и *эмбриобласта*, или *внутренней клеточной массы*. От бластулы других животных бластоциста отличается тем, что ее клетки не однородны, а уже дифференцированы на трофобласт и эмбриобласт. При образовании бластоцисты прозрачная оболочка разрушается и сбрасывается. Для того, чтобы сформировалась бластоциста, необходимо сочетание двух процессов: выработки бластомерами жидкости и создания прочной стенки зародыша. Последнее условие обеспечивается плотными контактами между клетками трофобласта. Его клетки принимают полигональную фор-

му, в них соответствующим образом ориентируется цитоскелет и организуются плазмолеммы.

Дробление у человека происходит в течение первой недели эмбриогенеза. За это время зародыш попадает в полость тела матки и начинает имплантироваться.

Имплантация - процесс проникновения зародыша в слизистую оболочку стенки матки (эндометрий) и установления тесных связей с ее кровеносными сосудами (Рис. 4.10). Имплантация состоит из двух фаз: **адгезии**, или прилипания трофобласта к слизистой оболочке матки, и **инвазии**. Перед имплантацией трофобласт разделяется на два слоя: **клеточный трофобласт**, или **цитотрофобласт** (внутренний листок), и **симпластотрофобласт** (синонимы: **плазмодиотрофобласт**, **синцитиотрофобласт**, **синтрофобласт**) - наружный листок. Симпластотрофобласт приобретает выраженные адгезивные свойства, благодаря которым способен прилипнуть к эпителию эндометрия. Наиболее важными молекулами клеточной адгезии (МКА) при имплантации являются **кадгерины**, **интегрины**, в меньшей степени **селектины**, а также белки **трофинин**, **тасцин** и **бисцин**. Последние белки связаны с цитоскелетом. Экспрессия МКА контролируется прогестероном, а их качественный состав модулируется концептусом.

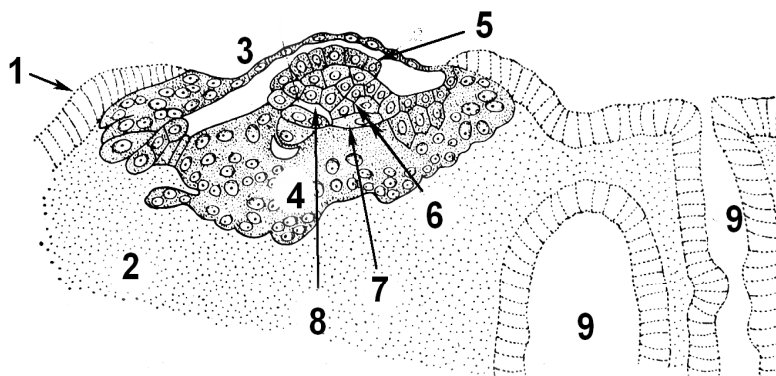


Рис. 4.10. Имплантация (фаза инвазии, 7,5 сут беременности) человеческого зародыша в слизистую оболочку матки (эндометрий):

1 - эпителий эндометрия; 2 - соединительнотканная пластинка эндометрия; 3 - цитотрофобласт; 4 - симпластотрофобласт; 5 - гипобласт (первичная энтодерма); 6 - эктодерма зародыша; 7 - внезародышевая эктодерма амниона; 8 - полость амниона; 9 - маточные железы

Обычно имплантация происходит в эндометрий задней стенки матки, причем в том его участке, где залегают достаточно крупные кровеносные сосуды. Вместе с тем, она может происходить и в любой другой участок эндометрия. Все зависит от того, насколько выраженные адгезивные свойства приобретает трофобласт к моменту попадания зародыша в матку, а это тесно связано с длиной яйцеводов. При относительно коротких яйцеводах эти свойства не успевают проявиться, и имплантация осуществляется не в области дна матки, а ниже, иногда в непосредственной близости от внутреннего зева. В таком случае формирующаяся из трофобласта плацента также на-

ходится вблизи от внутреннего зева (низкое предлежание плаценты) и при раскрытии шейки матки во время родов может отслаиваться и давать кровотечение. При удлинённых яйцеводах адгезивные свойства трофобласта проявляются уже во время нахождения зародыша в этих органах, что создает угрозу внематочной (трубной) беременности.

Перед имплантацией существенно изменяется эндометрий матки. Под влиянием прогестерона желтого тела он претерпевает качества, благоприятные для успешной имплантации и **вступает в секреторную фазу** менструального цикла. Происходит его существенное утолщение, гипертрофируются покровный эпителий и маточные железы. Резко возрастают синтез и секреция слизи, в состав которой входят гликопротеины, гликоген, липиды. Все эти вещества на ранних этапах развития концептуса являются источником его питания. Резко усиливается кровоснабжение эндометрия. В соединительнотканых клетках собственной пластинки накапливается гликоген.

Симпластотрофобласт, который во время имплантации начинает формировать **первичные ворсины** (см. ниже), синтезирует и выделяет ферменты, которые лизируют ткани эндометрия. За счет этого происходит **инвазия** - внедрение зародыша в слизистую оболочку. По мере нарастания инвазии на симпластотрофобласте происходит смена репертуара адгезионных молекул, (в частности, интегриновых МАК), которые прикрепляют его последовательно к эпителию, затем к соединительной ткани эндометрия и стенке его сосудов. Это, в свою очередь, ведет к последовательному появлению ферментов, необходимых для разрушения тканей эндометрия, оказывающихся на пути трофобласта.

После разрушения трофобластом стенок кровеносных сосудов эндометрия из них изливается кровь, омывая зародыш. Далее края слизистой оболочки над зародышем срываются. Таким образом, у человека имплантация является глубокой, **интерстициальной**, поскольку зародыш глубоко проникает в эндометрий, разрушая его сосуды.

Имплантация длится около 40 часов. В ходе имплантации происходит смена типа питания концептуса. В течение короткого времени после оплодотворения он использует для питания небольшие запасы питательных веществ, содержащихся в яйцеклетке (**аутоτροφный тип питания**). После расходования материала желточных включений зародыш переходит на **гистотрофный тип питания**, используя для этого секрет слизистых клеток покровного эпителия яйцевода, матки, маточных желез, а также продукты распада тканей в начальные фазы имплантации. После разрушения сосудов эндометрия устанавливается **гемотрофный** тип питания зародыша, когда питательные вещества к зародышу поступают из материнской крови.

Имплантация может быть ингибирована высокими дозами эстрогенов, которые нарушают процессы предимплантационной подготовки эндометрия. Эти процессы, как отмечалось, обусловлены прогестероном желтого

тела. В связи с этим эстрогены достаточно широко используются для контрацепции.

ГАСТРУЛЯЦИЯ. ЕЕ ХАРАКТЕРИСТИКА И ЗНАЧЕНИЕ

Гастрюляция - процесс образования зародышевых листков и в их составе тканевых зачатков - тесно связана с появлением у клеток зародыша способности к совершению миграционных процессов.

У животных существует несколько способов гастрюляции (Рис. 4.11).

1. Инвагинация характеризуется впячиванием части однослойной бластодермы внутрь бластоцеля. Грубую модель такого типа гастрюляции можно получить при впячивании стенки дырявого резинового мяча в результате надавливания на нее. Этот тип гастрюляции характерен для ланцетника, первичноротых (черви, моллюски, членистоногие и др.).

2. Иммиграция свойственна многим кишечноплостным. Она заключается в активном выселении части клеток стенки бластулы, выходе их в бластоцель, а затем организации во внутренний зародышевый листок - энтодерму.

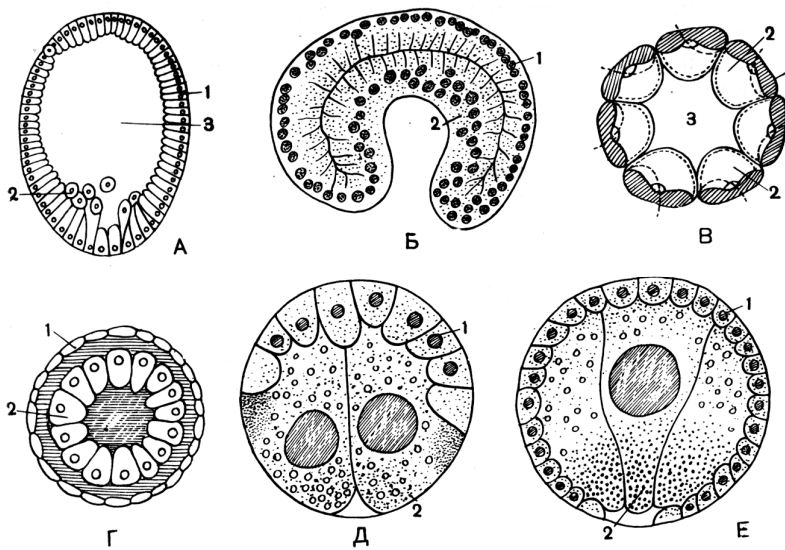


Рис. 4.11. Способы гастрюляции:

А – миграция; Б – инвагинация (впячивание); В, Г - деламинация (расслаивание); Д, Е – эпиболия (обрастание) 1 – эктодерма; 2 – энтодерма; 3 – бластоцель

3. Деламинация - разделение зародыша на два листка: **эпибласт** и

гипобласт. Это происходит в результате того, что в определенный момент дробление blastомеров зародыша начинает протекать в плоскости, параллельной поверхности зародыша. При этом один слой его клеток расщепляется на два. В ходе такой гастрюляции зародыш превращается в шар, состоящий из наружного слоя плоских клеток - эктодермы и внутреннего слоя более высоких клеток - энтодермы. В таком варианте деламинация существует у некоторых кишечноплостных. У животных, для которых характерна типичная морула, процесс деламинации заключается в том, что клетки, лежащие на периферии, принимают строение, отличное от других клеток, и в результате зародыш также оказывается разделенным на два листка - эпи-

бласт и гипобласт. Такой вариант деламинации имеет место у млекопитающих.

4. Эпиболия как тип гастрюляции протекает у животных с выраженным телолецитальным строением яйцеклеток, например, у амфибий. В этом случае перегруженные желтком бластомеры неспособны к перемещениям. Их обрастают (или наползают на них) мелкие, быстро делящиеся лежащие поверхностно бластомеры. Они формируют эктодерму, тогда как крупные бластомеры, постепенно дробясь, формируют энтодерму.

У многих животных, однако, наблюдается сочетание различных типов гастрюляции, что имеет место у млекопитающих, в том числе и у человека. Поэтому некоторые исследователи (например, Б.П. Токин, 1987) выделяют так называемый *смешанный тип* гастрюляции.

У человека и других млекопитающих гастрюляция идет в две фазы и заканчивается образованием зародышевых листков, содержащих зачатки различных тканей. Ее с полным основанием можно назвать смешанной гастрюляцией.

Первая фаза гастрюляции начинается на 7-е сутки эмбриогенеза и протекает одновременно с имплантацией. Эта фаза осуществляется путем деламинации - расщепления эмбриобласта на два листка: *эпибласт*, или *первичную эктодерму*, и *гипобласт*, или *первичную энтодерму*. Эти листки формируют двуслойный *зародышевый диск*. Клетки эпибласта имеют цилиндрическую форму, гипобласта - кубическую либо плоскую форму. Эпибласт служит источником развития всего зародыша, а также амниотической эктодермы, тогда как морфогенетические потенциалы гипобласта резко ограничены: его клетки перемещаются по внутренней поверхности трофобласта и участвуют в образовании стенки желточного мешка, которая плотно прилежит к трофобласту, и аллантаоиса. На этом первая фаза гастрюляции заканчивается, и процесс гастрюляции временно останавливается для того, чтобы смогли образоваться *провизорные органы: желточный мешок, амнион и хорион*, призванные обеспечить дальнейшее развитие зародыша (Рис. 4.12). Их образование происходит примерно в течение одной недели.

Закладка провизорных органов. Амнион и желточный мешок вначале образуются как два тесно прилегающие друг к другу пузырьки: амниотический и желточный. Первым образуется амниотический пузырек. Он формируется в результате расслоения клеток эпибласта и формирования небольших полостей, которые, сливаясь, формируют *амниотическую полость*. Клетки амниона подразделяются на два вида: **1. Обращенные к гипобласту клетки (дно амниотического пузырька)** являются основными в зародыше, так как дадут в последующем зародышевые листки и все эмбриональные зачатки. **2. Обращенные к трофобласту клетки** образуют стенку собственно амниона (внезародышевая амниотическая эктодерма). Вначале эти клетки в верхней части амниотической полости отсутствуют, и ее стенку здесь формируют клетки трофобласта. Однако в последующем в результате

разрастания и миграции клеток второй группы происходит полное покрытие ими трофобласта и формирование эпибластической выстилки амниотической полости.

Далее идет формирование желточного пузырька, который возникает в результате размножения клеток гипобласта (внезародышевая энтодерма) и обрастания ими изнутри цитотрофобласта. Из эпибласта выселяются клетки, заполняющие полость зародыша. Они разрастаются и между трофобластом и внезародышевой энтодермой желточного пузырька, а также подстилают внезародышевую эктодерму амниотического пузырька. Эти клетки образуют *первичную внезародышевую мезенхиму (первичную мезодерму)*. Таким образом, стенки амниотического и желточного пузырьков становятся двуслойными: амниотический пузырек состоит из внезародышевой эктодермы и внезародышевой мезенхимы, желточный мешок – из внезародышевой энтодермы и внезародышевой мезенхимы. Трофобласт вместе с контактирующей с ним мезенхимой образует третий провизорный орган - *хорион*.

СТРОЕНИЕ 2-НЕДЕЛЬНОГО ЗАРОДЫША. Вторая фаза гаструляции начинается на 14 - 15-е сутки эмбриогенеза. К ее началу зародыш имеет следующее строение (Рис. 4.12).

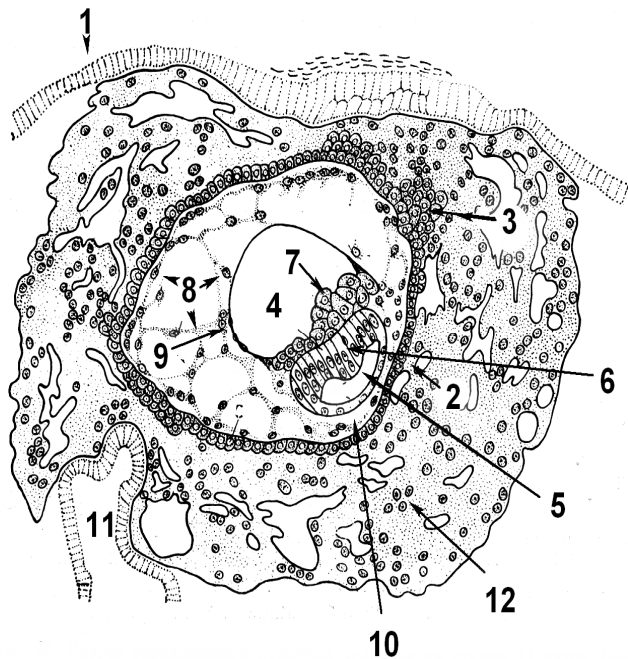


Рис. 4.12. Образование провизорных органов у зародыша человека (11 сут):

1 – эпителий эндометрия; 2 – цитотрофобласт; 3 – цитотрофобласт; вместе с внезародышевой мезенхимой 8 трофобласт формирует хорион; полость желточного мешка; 5 – полость амниона; 6 – эктодерма зародыша; 7 – гипобласт, который вместе с внезародышевой мезенхимой 8 формирует стенку желточного мешка 9; 10 – стенка амниона, сформированная внезародышевой эктодермой и внезародышевой мезенхимой; 11 –

маточная железа в собственной пластинке эндометрия; 12 – материнская кровь в лакунах

Снаружи находится хорион. Он состоит из двух слоев: трофобласта и внезародышевой мезенхимы. В свою очередь, трофобласт разделен на два листка: наружный симпластотрофобласт и внутренний цитотрофобласт. Хорион формирует вторичные ворсины. Полость зародыша заполнена внезародышевой мезенхимой. В ней находятся два пузырька: амнион, состоя-

щий из внезародышевой эктодермы и внезародышевой мезенхимы, и желточный мешок, образованный внезародышевой энтодермой и внезародышевой мезенхимой. Пузырьки прилежат друг к другу и прикрепляются к хориону с помощью *амниотической ножки*, образованной внезародышевой мезенхимой. Тело зародыша образовано клетками дна амниотического пузырька и клетками крыши желточного мешка и называется **зародышевым диском**. Он состоит из первичной эктодермы (эпибласт) и первичной энтодермы (гипобласт). Однако гипобласт только формально образует тело зародыша, поскольку в ходе дальнейшего развития смещается в стороны, уступая место мигрирующим из эпибласта клеткам зародышевой энтодермы, становясь внезародышевой энтодермой желточного мешка. Задняя стенка желточного мешка врастает в амниотическую ножку и формирует четвертый провизорный орган – *аллантоис*.

Вторая фаза гаструляции осуществляется путем миграции клеток и их частичной инвагинации (Рис. 4.13). При этом основные процессы происходят в эпибласте. Клетки эпибласта усиленно размножаются и передвигаются из переднего в задний конец тела зародыша. Их перемещение идет с обоих краев эпибласта в два потока. Часть клеток поворачивает к центру эпибласта раньше других, остальные доходят до заднего конца зародышевого щитка. Здесь два клеточных потока встречаются и, поворачивая, начинают двигаться в противоположном направлении, к переднему концу зародыша. В результате таких миграционных процессов в центре эпибласта образуется скопление клеток, которое называется *первичной полоской*. Впереди

от первичной полоски формируется *первичный*, или *гензеновский, узелок*.

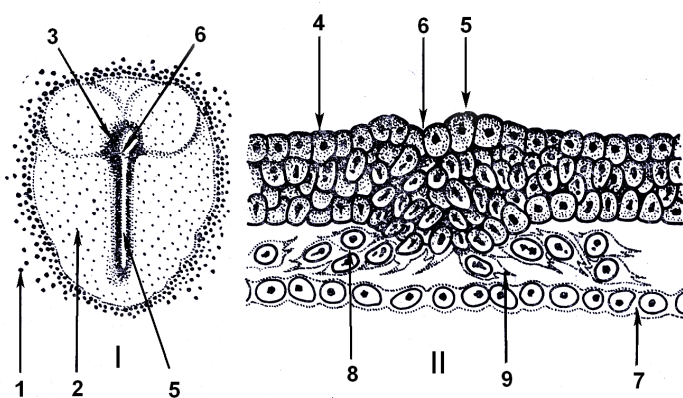


Рис. 4.13. Вторая фаза гаструляции у птиц:

I – вид зародышевого диска сверху; II – поперечное сечение зародышевого диска; 1 – желток; 2 – зародышевый диск; 3 – гензеновский узелок;

4 – кожная эктодерма; 5 – первичная полоска и в ней 6 – первичная бороздка (ямка); 7 – внезародышевая энтодерма желточного мешка; 8 – клетки формирующейся мезодермы, распространяющиеся между кожной эктодермой и внезародышевой энтодермой; 9 – клетки кишечной энтодермы, которые, раздвигая клетки внезародышевой энтодермы, займут центральное положение

Первичная полоска является тем участком, через который происходит миграция клеточного материала под эпибласт с формированием мезодермы и зародышевой энтодермы, а первичный узелок – участком, через который

под эпибласт мигрируют клетки, формирующие *хордальный отросток (хорду)*. Эти клетки находятся в эпибласте впереди гензеновского узелка.

В результате “прорыва” клетками первичной полоски эпибласта и миграции их в два потока между ним и гипобластом образуется третий зародышевый листок - *мезодерма*. Зародыш становится трехслойным. Центральные клетки эпибласта, расположенные впереди гензеновского узелка, после их миграции под эпибласт образует хорду. Часть клеточного материала первичной полоски мигрирует к гипобласту и встраивается в него, занимая центральное положение. Из этого материала формируется кишечная энтодерма, а первичная энтодерма смещается на периферию, участвуя в образовании стенки желточного мешка. Из всех зародышевых листков, но в наибольшей степени из мезодермы, выселяются клетки, которые заполняют все пространство между зародышевыми листками. Так формируется *вторичная мезенхима*, которая в дальнейшем, после отделения материала зародыша от внезародышевых органов, подразделяется на *зародышевую и внезародышевую мезенхиму*.

ДИФФЕРЕНЦИРОВКА ЗАРОДЫШЕВЫХ ЛИСТКОВ И ОБРАЗОВАНИЕ ОСЕВОГО КОМПЛЕКСА ЗАЧАТКОВ (НОТОГЕНЕЗ)

После образования трех зародышевых листков (эктодермы, энтодермы и мезодермы) начинается их дифференцировка. Это происходит на 3-й неделе эмбриогенеза. Проследим дифференцировку каждого из зародышевых листков.

ЭКТОДЕРМА. Вначале она называется *первичной эктодермой* (эпибластом), так как в ее составе находятся материалы многих закладок: *кожной эктодермы, нейроэктодермы, хордального отростка, кишечной энтодермы, мезенхимы*. В ходе второй фазы гастрюляции из эпибласта выселяются материалы мезодермы, хордального отростка, кишечной энтодермы. На 16-е эмбриогенеза в эктодерме образуется *нервная пластинка*, которая вначале превращается в *нервный желоб*, а затем постепенно обособляется от остальной эктодермы, погружается под нее и замыкается в *нервную трубку*. Одновременно из части эктодермы, находящейся между нейроэктодермой и кожной эктодермой, образуются *ганглиозные пластинки (нервный гребень)*, которые ложатся по бокам от нервной трубки. Процесс образования нервной трубки и нервного гребня называется *нейруляцией*.

Нервная трубка служит источником развития нервной ткани головного и спинного мозга, задней доли гипофиза, черепных нервов, двигательных корешков спинальных нервов, сетчатки и зрительного нерва. Из ганглиозных пластинок образуется нервная ткань спинальных (задние корешки), краниальных и вегетативных нервных ганглиев и нервов, мозговое вещество надпочечников. Часть нервного гребня превращается в *нейромезенхиму*

(*эктомезенхиму*), из которой образуются соединительные ткани головы, кости черепа и висцеральных дуг, дентин зубов, наружные оболочки глаза.

Как отмечалось, часть клеток эктодермы еще в момент образования мезодермы мигрирует к первичной энтодерме и встраивается между ее клетками. Из этих клеток формируется кишечная энтодерма, а вся первичная энтодерма становится внезародышевой энтодермой желточного мешка.

После выселения из нее всех указанных зачатков первичная эктодерма становится *вторичной*, или *кожной эктодермой*. Она служит источником развития многослойных эпителиев: эпидермиса кожи и его производных (волос, желез, ногтей); эпителия ротовой полости и анального отдела прямой кишки; многослойного эпителия нижней части влагалища; зубной эмали; эпителия передней и промежуточной долей гипофиза; переднего эпителия роговицы, эпителия конъюнктивы глаза; хрусталика; эпителия внутреннего уха.

МЕЗОДЕРМА. Мезодерма подвергается дифференцировке начиная с 20-х суток эмбриогенеза. Она дифференцируется следующим образом. Представляя собой вначале более или менее рыхлое скопление клеток (*пресомитная мезодерма*), мезодерма затем разделяется на *дорзальную* и *вентральную* мезодерму. Дорзальная мезодерма по длине зародыша разделяется на сегменты - *сомиты*. Сегментация дорзальной мезодермы начинается на переднем конце и быстро распространяется в каудальном направлении. Количество сомитов нарастает во времени: на 22-е сутки их 7 пар, 25-е - 14, 30-е - 30, 35-е - 43-44 пары. Образование сомитов - настолько важный этап эмбриогенеза, что его часто выделяют как *сомитный период* в отличие от предшествующего ему *пресомитного периода*.

Каждый сомит, в свою очередь, дифференцируется на 3 части: наружную - *дерматом*, среднюю - *миотом*, внутреннюю - *склеротом*. Вначале обособляется склеротом, а в дальнейшем из оставшейся части сомитов формируются миотом и дерматом. Из дерматома в дальнейшем сформируется *дерматомная мезенхима*, дающая начало дерме кожи. Миотом послужит источником для образования скелетной (*локомоторной*) поперечнополосатой мышечной *ткани и нелокомоторной* (не участвующей в формировании опорно-двигательного аппарата) поперечнополосатой мышечной ткани языка, щек, губ, мимических мышц, глотки, мягкого неба, части пищевода, анального отдела прямой кишки, влагалища. Из склеротома образуется *склеротомная мезенхима*, которая идет на образование костных и хрящевых тканей.

Между дорзальной и вентральной мезодермой находится промежуточная мезодерма, или *нефротом*. В передних отделах тела зародыша он сегментируется, в задних же сегментации не подвергается. Из сегментированных отделов нефротомы последовательно развиваются предпочка и первичная почка, а в мужском организме - и выносящие канальцы придатка яичка. Несегментированная часть нефротомы называется *нефрогенной тканью*.

Она служит источником для формирования эпителия всех отделов нефрона окончательной почки.

Вентральная мезодерма (**спланхнотом**) не подвергается сегментации. Она разделяется на два листка - **висцеральный** и **париентальный** листки. Между ними находится вторичная полость тела - **целом**. Из листков спланхнотомы развиваются: мезотелий серозных оболочек, поперечнополосатая сердечная мышечная ткань, корковое вещество надпочечников, эпителий гонад. Из висцерального листка спланхнотомы выселяются клетки, формирующие **спланхнотомную** мезенхиму, из которой образуются соединительные и гладкая мышечная ткани внутренних органов и сосудов.

ЭНТОДЕРМА. С 20-го дня эмбриогенеза начинается очень важный процесс - отделение зародыша от внезародышевых органов. В результате образования **туловищных складок** тело зародыша приподнимается над провизорными органами и отделяется от них. При этом зародыш сворачивается в трубку. Одновременно это приводит к образованию из кишечной энтодермы **кишечной трубки**, которая отделяется от внезародышевой энтодермы желточного мешка. Кишечная трубка является источником для образования эпителия желудка, кишечника, печени, желчного пузыря и поджелудочной железы.

ОБРАЗОВАНИЕ ОСЕВОГО КОМПЛЕКСА ЗАЧАТКОВ. Образовавшиеся из зародышевых листков эмбриональные зачатки располагаются вдоль длинной, сагиттальной оси тела, поэтому комплекс этих зачатков называется осевым комплексом. В основе образования осевого комплекса зачатков лежат три важных тесно взаимосвязанных процесса, происходящие в основном в течение 3-й недели эмбриогенеза, подробно рассмотренные выше:

1. Нейруляция. 2. Дифференцировка мезодермы. 3. Образование туловищных складок с отделением зародыша от внезародышевых органов и формированием кишечной трубки.

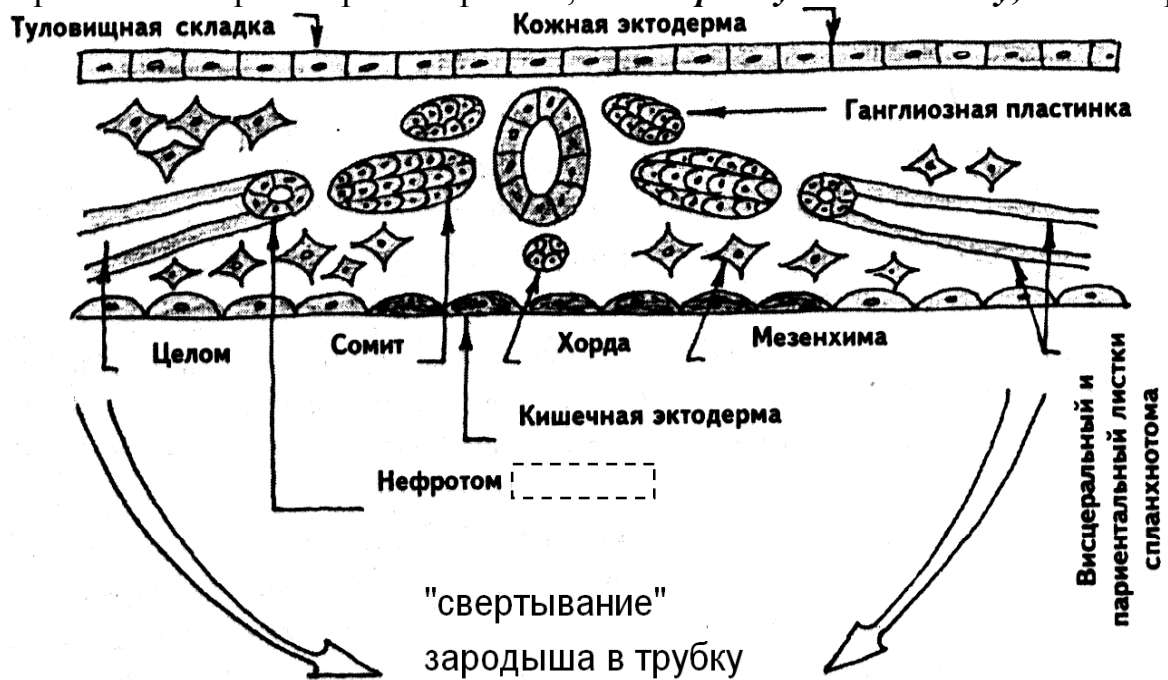
Осевой комплекс состоит из следующих зачатков (Рис. 4.14):

1. Кожная эктодерма.
2. Нервная трубка и ганглиозные пластинки.
3. Сомиты, состоящие из дерматомов, миотомов и склеротомов.
4. Нефротомы.
5. Спланхнотом.
6. Хордальный отросток (у млекопитающих из него формируются пульпозные ядра межпозвоночных дисков).
7. Кишечная трубка.
8. Мезенхима.

Каждый из указанных зачатков является источником развития одного или нескольких видов тканей.

МЕЗЕНХИМА. В эмбриогенезе мезенхима образуется очень рано. Следует различать *первичную мезенхиму (внезародышевую мезодерму)*,

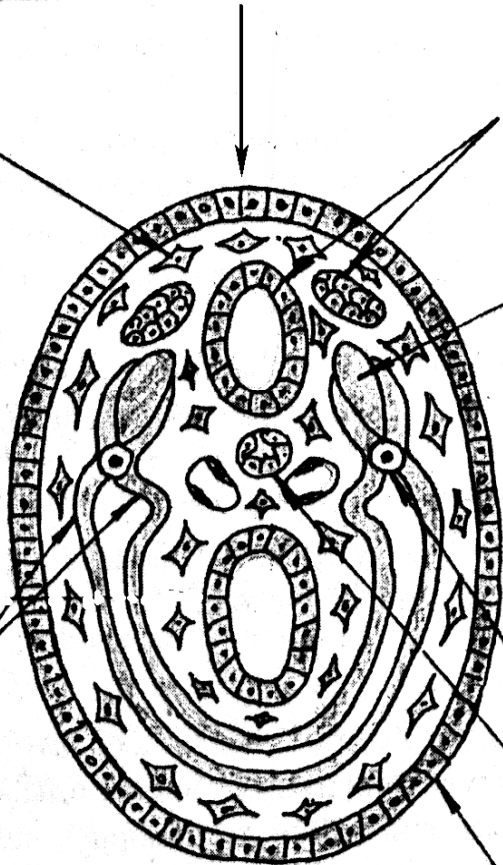
выселяющуюся из эпибласта на 2-й неделе эмбриогенеза, и участвующую в образовании провизорных органов, и *вторичную мезенхиму*, из которой



Мезенхима — источник развития крови, лимфы, соединительной ткани, гладкой мышечной ткани.

Кишечная трубка — источник развития эпителия желудка, кишечника, печени, поджелудочной железы, железы желчного пузыря.

Спланхнотом — источник развития мезотелия серозных оболочек, миокарда, эпителия надпочечников и гонад.



Нервная трубка и ганглиозные пластинки — источник развития нервной ткани.

Сомит: внутри — склеротом — источник развития костных и хрящевых тканей; в центре — миотом — источник развития поперечнополосатой мышечной ткани; снаружи — дерматом — источник развития соединительной ткани кожи.

Нефротом — источник развития эпителия почек.

Хорда — источник развития пульпозного ядра межпозвоночных дисков.

Кожная эктодерма — источник развития многослойных эпителиев.

Результатом нотогенеза является формирование осевого комплекса зачатков

Рис. 4.14. Образование осевого комплекса зачатков

формируются ткани внутренней среды и гладкая мышечная ткань тела зародыша. Источником развития вторичной мезенхимы являются все три зародыша.

дышевых листка, однако наибольшее значение имеет мезодерма. Из дерматомы мезодермы образуется *дерматомная мезенхима*, которая служит источником развития соединительной ткани кожи. Склеротом служит для образования *склеротомной мезенхимы* - источника костных и хрящевых тканей. Наконец, из спланхнотома образуется *спланхнотомная мезенхима*, которая является источником развития целого ряда тканей внутренней Среды и гладкой мышечной ткани. Мезенхима, развивающаяся из частей мезодермы, называется *мезодермальной мезенхимой*. Часть мезенхимы образуется из наружного зародышевого листка - эктодермы, или нейроэктодермы (нервный гребень). Эта мезенхима называется *эктомезенхимой*, или *нейромезенхимой*. Наконец, источником мезенхимы является энтодерма передней части кишечной трубки. Это *энтомезенхима*. Мезенхимные клетки мигрируют между тремя зародышевыми листками и занимают все пространство между ними.

Мезенхима образована отростчатыми клетками, соединенными друг с другом межклеточными контактами и формирующими функциональный (ложный) синцитий. Между клетками находится межклеточное вещество. Оно образовано тонкими мезенхимными фибриллами и тканевой жидкостью.

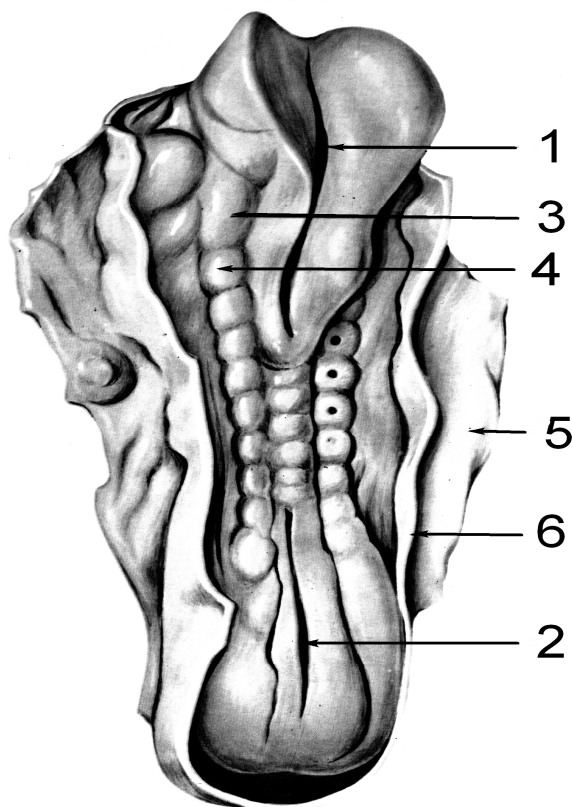


Рис. 4.15. 22-дневный зародыш человека. Вид сверху после вскрытия хориона и амниона: 1 – краниальная нейральная бухта; 2 – каудальная нейральная бухта; 3 – зрительная плакода; 4 – первый сомит; 5 – желточный мешок; 6 – стенка амниона

Функции мезенхимы в зародыше разнообразны. Она играет роль эмбриональной соединительной ткани: ее клетки синтезируют первичное (примитивное) межклеточное вещество; мезенхима выполняет трофическую, опорную, регуляторную, барьерно-защитную, морфогенетическую функции. Одновременно мезенхима является важным эмбриональным зачатком (ее часто называют четвертым зародышевым листком): из нее образуются многочисленные ткани (соединительные ткани, кровь и лимфа, гладкая мышечная ткань и др.).

соединительные ткани, кровь и лимфа, гладкая мышечная ткань и др.).

ГИСТОГЕНЕЗ И ОРГАНОГЕНЕЗ

Гистогенез. Источником развития тканей, как отмечалось, являются эмбриональные зачатки. В свою очередь, эмбриональные зачатки развиваются из зародышевых листков в процессе их дифференцировки. В результате формируется осевой комплекс зачатков. Процесс образования тканей в эмбриогенезе из тканевых зачатков называется **эмбриональным гистогенезом**. Механизмы гистогенеза достаточно сложны и включают следующие компоненты:

1. Деление клеток. В результате деления клеток зачатка происходит нарастание клеточного материала, объема зачатка, достижение им критической массы, что запускает дальнейшие гистогенетические процессы. Единственным способом деления клеток в ходе гистогенеза является митоз. Он может быть **стволовым, ассиметричным и дифференцирующим**, или **квантальным**. При стволовом митозе из одной материнской стволовой клетки образуются две дочерние стволовые клетки. Для ассиметричного митоза характерно то, что из двух дочерних клеток одна является стволовой, а вторая вступает на путь дифференцировки. При квантальном митозе обе дочерние клетки отличаются от стволовых, поскольку приступили к дифференцировке уже в процессе митоза.

2. Рост клеток. Наряду с митозом рост клеток приводит к увеличению общей массы зачатка ткани. В его основе лежат гипертрофия и гиперплазия клеточных органелл, накопление включений.

3. Запрограммированная гибель клеток, или апоптоз. По своему значению клеточная гибель не менее важна для гистогенетических процессов, чем деление клеток. В результате апоптоза регулируется число клеток в развивающейся ткани, происходит ее перестройка, исчезают рудиментарные зачатки, элиминируются мутировавшие и дефектные клетки. Любопытно, что во многих случаях в ходе гистогенеза сразу образуется заведомо больше клеток, чем их необходимо для развития ткани, и это создает определенный материальный базис гистогенеза. В последующем лишние клетки погибают, причем уничтожаются менее полноценные или дефектные клетки. Особенно это явление выражено в нервной ткани, где в ходе гистогенеза гибнет от 50 до 85 % всех нейронов.

4. Миграция клеток. Различают пассивную и активную миграцию клеток. Пассивная миграция - миграция в результате давления соседних клеток. Активная миграция клеток происходит за счет работы внутриклеточных сократительных структур, связанных через подмембранный слой с поверхностными рецепторами.

5. Адгезия клеток и межклеточные взаимодействия (механизмы клеточной адгезии см. в разделе Цитология). Эти два процесса тесно связаны с миграцией клеток. Для образования ткани необходимо, чтобы клетки зачатка совершили миграционные процессы, а затем сформировали клеточные

ансамбли. Инициация миграции связана с потерей клетками зачатка адгезионных молекул. Эта ситуация определяется как **“конец адгезии - начало миграции”**. После начала миграции клеточная адгезия контролирует миграцию клеток: мигрирующие в ходе гистогенеза клетки узнают на поверхности других клеток или во внеклеточном матриксе адгезионные молекулы, что обеспечивает целенаправленность миграции. После завершения миграции начинается процесс формирования нужных клеточных ансамблей. При этом в завершивших миграцию клетках вновь появляются молекулы адгезии, клетки закрепляются на новом месте, и между ними устанавливаются новые взаимодействия (**“конец миграции - начало адгезии”**).

6. Детерминация. Это процесс определения пути, программы развития эмбриональных зачатков в направлении той или иной дефинитивной ткани. Механизм детерминации связан со стойкой репрессией одних и дерепрессией других генов, необходимых для развития клеток будущей ткани в нужном направлении.

7. Дифференцировка - стойкое структурно-функциональное изменение ранее однородных клеток, приобретение ими специфических черт строения для выполнения специфических функций. **Молекулярно-генетическими основами дифференцировки являются транскрипция, сплайсинг РНК, ее процессинг, трансляция, т.е. синтез специфических и-РНК и на них - специфических белков. Морфологической основой дифференцировки является образование из специфических белков специфических клеточных органелл.**

8. Эмбриональная индукция. Эмбриональная индукция - это направление гистогенетических процессов в нужное русло путем выделения одним зачатком веществ - **индукторов**, действующих на другой зачаток. В качестве эмбриональных индукторов могут выступать не только химические индукторы (биологически активные вещества и гормоны, именуемые **вторичными индукторами**), но и самые обычные факторы, играющие роль в эмбриогенезе: питательные вещества, уровень рН, концентрация электролитов, кислорода и др. (**первичные индукторы**).

9. Избирательная сортировка клеток (сегрегация). В ходе гистогенеза клетки движутся не с абсолютной точностью, возможны ошибки, и тогда **“наводится”** порядок путем сортировки. Явления клеточной сортировки определяются контактными взаимодействиями клеток через посредство рецепторов. Эти же механизмы поддерживают структуру тканей в дефинитивных органах, а их потеря приводит к злокачественному росту.

Органогенез - процесс образования органов и систем органов из эмбриональных зачатков. Этот процесс протекает обычно параллельно с гистогенезом, т.е. с образованием тканей в составе будущих органов, и отделить два процесса друг от друга невозможно. В процессе органогенеза организм зародыша разделяется на относительно независимо развивающиеся

местные системы, дающие органы. Многие механизмы гистогенеза и органогенеза являются общими.

ОБЩИЕ МЕХАНИЗМЫ ОРГАНОГЕНЕЗА

А. Клеточные процессы.

1. Клеточное размножение - неременная предпосылка органогенеза.
2. Апоптоз клеток. Клеточная гибель играет формообразующую роль в органогенезе. Например, пальцевые фаланги разъединяются потому, что клетки в промежутках между ними гибнут. Гибель клеток лежит и в основе **кавитации** - образования полостей в полых органах и канальцах.
3. Миграция клеток и клеточных масс. В органогенетических процессах участвуют всевозможные типы клеточных движений. За счет перемещения клеток поставляется клеточный материал в те или иные отделы зародыша, что приводит к утолщениям и изгибам клеточных пластов, необходимым в процессе формирования органов.
4. Избирательная сортировка клеток (**сегрегация**). См. Гистогенез.

Б. Морфогенетические преобразования в зачатках.

Клеточные процессы приводят к следующим морфологическим преобразованиям в зачатках:

1. Изгиб клеточного пласта. Имеет место при развитии органов из эпителиальных пластов. Все формообразование в ЦНС, органах пищеварения и ряде других органов в первую очередь сводится к последовательным изгибам.
2. Утолщение некоторого участка эпителиального пласта. По такому механизму (из утолщения эпителия - **плакод**) развиваются органы обоняния, слуха, хрусталик, некоторые органы полости рта. В мезенхимных закладках наблюдается аналогичный процесс сгущения клеток, предшествующий, например, закладке хряща или кости.
4. Противоположный предыдущему процесс - разрежение клеток, или **кавитация**, что лежит, как упоминалось, в основе образования полых органов.

В. Межзачатковые индукционные взаимодействия.

В развитии органов важную роль играют межзачатковые индукционные взаимодействия. Например, зачаток глазного бокала, влияя на эктодерму, стимулирует образование из нее хрусталика как части будущего органа зрения. На более поздних стадиях развития глазной бокал индуцирует преобразование кожи в роговицу. Осуществляются межзачатковые индукционные взаимодействия при помощи первичных и вторичных индукторов.

Г. Межтканевые взаимодействия. Осуществляются на основе индукционных взаимодействий при помощи **третичных индукторов**, воздействующих на уже детерминированный клеточный материал.

Наиболее частыми являются взаимодействия типа **энтодерма-мезенхима** и **эктодерма-мезенхима**. Именно эти пары зародышевых листов дают ткани, которые, тесно взаимодействуя друг с другом, дают большинство органов.

Д. Нервные, эндокринные и иммунные влияния.

На определенном этапе органогенеза образование органов становится невозможным без участия регуляторных механизмов. Таковыми являются нервные, эндокринные и иммунные регуляторные влияния.

РАЗВИТИЕ ОСНОВНЫХ ОРГАНЫХ СИСТЕМ НА 4-8 НЕДЕЛЯХ ЭМБРИОГЕНЕЗА

Образование основных закладок органов происходит с 4-й по 8-ю неделю эмбриогенеза. В это время из нервной трубки формируются головной и спинной мозг. При развитии головного мозга передняя часть нервной трубки превращается вначале в три мозговых пузыря, а затем формируются пять мозговых пузырей, из которых образуются пять отделов головного мозга. Мозговые пузыри просвечиваются через кожу. На 6-й неделе эмбриогенеза наибольшего развития достигают передний и промежуточный мозг.

Происходит закладка глаз и дифференцировка нейронного слоя сетчатки. Зачатки глаз видны в виде небольших круглых пятнышек. Позади них располагаются зачатки трех пар жаберных карманов. Просвечивается закладка щитовидной железы.

На 5-й неделе эмбриогенеза происходит дальнейшая дифференцировка и усложнение строения органов сердечно-сосудистой системы. Закладка сердца и сосудов образуется на 3-й неделе эмбриогенеза, но формирование основных оболочек сердца и сосудов, усложнение их строения, дифференцировка кардиомиоцитов и формирование проводящей системы сердца происходит в течение второго месяца эмбриогенеза. В это же время идет формирование основных эндокринных органов. На 4-6-й неделях закладываются все органы желудочно-кишечного тракта, а печень и поджелудочная железа, которые начали образовываться в конце третьей недели эмбриогенеза, подвергаются дальнейшему развитию. На втором месяце эмбриогенеза закладывается вторичная почка, а затем происходит ее дальнейшее развитие. К 8-й неделе завершается дифференцировка гонад. Органы иммунной системы и кроветворения начинают закладываться несколько позднее, чем другие органы. Так, лимфоузлы впервые появляются только к концу восьмой недели, селезенка формируется к концу пятой недели. Тимус закладывается в конце первого месяца эмбриогенеза, но лимфоцитами заселяется только к концу 2-го месяца.

Для того чтобы оценить, какие изменения происходят с зародышем с 4-й по 8-ю неделю эмбриогенеза, рассмотрим основные черты его анатомического строения в эти сроки

В конце 4-й - начале 5-й недели эмбриогенеза зародыш человека с трудом отличим от зародышей других высших млекопитающих, находящихся на аналогичных стадиях развития. Его тело имеет длину 3,5 мм, зародыш находится на стадии 35 пар сомитов. Тело зародыша изогнуто в вентральном направлении, особенно в области головы и хвоста. На границе между головой и телом постепенно обозначается резкий шейный изгиб. Благодаря этому головной конец постепенно приближается к резко выраженному сердечному выступу и упирается в него. Хорошо видны зачатки рук в виде плавников, а зачатки ног только начинают развиваться. Головной конец значительно больше хвостового, шея не выражена. Имеется хвост.

К концу 8-й недели эмбриогенеза зародыш приобретает несомненные человеческие черты. Полностью формируются черты лица, редуцируется хвост. Конечности удлиняются, сформированы все их отделы. 8-недельный зародыш имеет длину около 40 мм и вес около 5 г. К этому времени происходит уплощение висцеральных дуг и обособляется шея. Голова становится круглой. Образуются наружное ухо и наружные части носа. Глаза смещаются кпереди и сближаются. Хорошо развиты пальцы. В переднем отделе

мозга начинается усиленный рост больших полушарий. Сформированы все внутренние органы. Изменения зародыша и плода в течение первых 4 месяцев эмбриогенеза представлены на рис. 4.15.

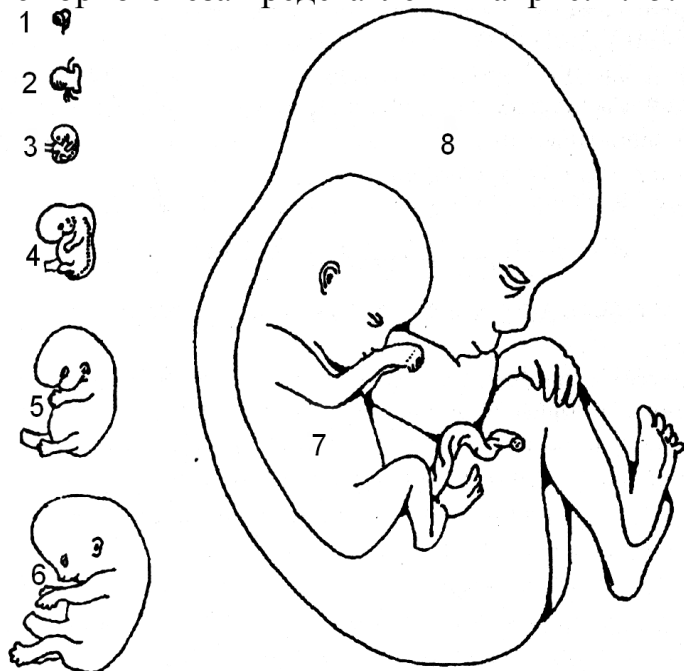


Рис. 4.16. Человеческие зародыши и плоды различного возраста в натуральную величину (по И. Станеку, 1970):

1 – зародыш в возрасте около 18 сут; 2 – 24-дневный зародыш; 3 – четырехнедельный зародыш; 4 – семинедельный зародыш; 5 – восьминедельный зародыш; 6 – девятинедельный плод; 7 – трехмесячный плод; 8 – четырехмесячный плод

Таким образом, к концу восьмой недели эмбриогенеза завершается форми-

рование основных органных систем зародыша. К этому моменту завершается **ЗАРОДЫШЕВЫЙ ПЕРИОД** эмбриогенеза и начинается **ПЛОДНЫЙ ПЕРИОД**, который длится до конца беременности.

ПРОВИЗОРНЫЕ ОРГАНЫ. ОБРАЗОВАНИЕ, СТРОЕНИЕ, ФУНКЦИИ

Провизорные органы - это временные органы зародыша и плода, обеспечивающие его нормальное развитие. Эти органы выполняют следующие фундаментальные функции:

1. Трофическая.
2. Дыхательная.
3. Барьерно-защитная.
4. Гомеостатическая.

Кроме этих основных функций существуют и другие, которые будут рассмотрены при описании конкретного провизорного органа.

Источниками развития провизорных органов являются внезародышевые части зародышевых листков. Некоторые провизорные органы (аллантаис, желточный мешок) существуют непродолжительное время и после выполнения своих функций подвергаются редукции. Другие (хорион и образующаяся из него плацента, амнион, пупочный канатик) существуют и выполняют свои функции до момента рождения.

Первыми из провизорных органов образуются амнион и желточный мешок. Как уже отмечалось (см. выше), вначале из эпибласта выселяются клетки, которые заполняют всю полость бластоцисты и образуют первичную мезенхиму. В первичной мезенхиме образуются две полости: над эпибластом и под гипобластом. За счет размножения клеток эпибласта и гипобласта эти полости обрастают клетками первичной эктодермы и первичной энтодермы. В результате формируются два пузырька: амниотический и желточный. Их стенки образуют амнион и желточный мешок.

АМНИОН. Амнион образуется из первичной внезародышевой эктодермы и первичной мезенхимы, из которых на ранних этапах эмбриогенеза и состоит его стенка. Внезародышевая эктодерма превращается в амниотический эпителий - однослойный плоский, затем призматический, местами многорядный эпителий. Эпителиоциты лежат на базальной мембране и на апикальной поверхности имеют микроворсинки. Внезародышевая мезодерма превращается в соединительнотканную основу амниона, которая делится на два слоя: **компактный**, образованный плотной соединительной тканью, находится сразу под эпителием, и **губчатый**, представленный студенистой соединительной тканью, лежащий глубже и обращенный к хориальной пластинке.

ФУНКЦИИ. 1. Амнион выделяет жидкость и формирует водную оболочку вокруг зародыша, которая защищает его от неблагоприятных воздействий внешней среды, в первую очередь, от механических (**защитно-механическая и секреторная функции**). 2. **Всасывательная функция** - обратное всасывание околоплодных вод. Постоянные уравновешенные процессы секреции и всасывания обеспечивают обмен околоплодных вод. 3. **Регуляторная функция.** Плод постоянно заглатывает определенное количество секретируемых амнионом околоплодных вод, которые стимулируют

эмбриогенез и деятельность желудочно-кишечного тракта плода. 4. **Выделительная функция.** В околоплодные воды плод выделяет мочу и с ней конечные продукты обмена. Эти же продукты выделяются и с поверхности кожи. 5. **Эндокринная функция.** На поздних этапах эмбриогенеза амнион вырабатывает **простагландины**, стимулирующие родовую деятельность. Прием беременной женщиной накануне родов салицилатов и некоторых других нестероидных противовоспалительных препаратов, угнетающих синтез простагландинов, иногда приводит к удлинению беременности (перенашивание плода).

ЖЕЛТОЧНЫЙ МЕШОК. Желточный мешок полностью формируется на 11-е сутки эмбриогенеза. Источником его развития являются внезародышевая энтодерма и внезародышевая эктодерма. Иногда желточный мешок рассматривают как вынесенную за пределы зародыша часть первичной кишки.

После образования туловищной складки желточный мешок отделяется от кишечной трубки, но остается связанным с ней **желточным стебельком**. В дальнейшем желточный мешок смещается в пространство между хорионом и амнионом и включается в состав пупочного канатика, где сохраняется в виде узкой трубки. Функционирует до 7-8-й недель эмбриогенеза, а затем подвергается обратному развитию.

ФУНКЦИИ. 1. **Трофическая функция.** У человека желточный мешок не содержит, как это наблюдается, например, у птиц, больших запасов питательных веществ, однако определенное их количество в нем имеется. Поэтому на ранних этапах эмбриогенеза желточный мешок обеспечивает питание зародыша. Его клетки содержат ферменты, расщепляющие желточные массы, содержащиеся в цитоплазме. Кроме того, желточный мешок на ранних этапах эмбриогенеза способен активно всасывать питательные вещества из расположенных близко к нему сосудов матки до развития хориона. 2. **Дыхательная функция.** Кроме питательных веществ, желточный мешок поглощает из сосудов матки кислород. 3. **Депонирование первичных половых клеток.** В энтодерме желточного мешка на 3-й неделе эмбриогенеза накапливаются первичные половые клетки (**гоноциты**), которые в последующем мигрируют в закладки гонад. Впервые гоноциты появляются в эпибласте в области гензеновского узелка, а в энтодерме желточного мешка происходит их депонирование. 4. **Кроветворная функция.** На 3-й неделе эмбрионального развития в мезенхиме желточного мешка образуются первичные клетки крови. Кроветворную функцию желточный мешок выполняет в промежуток времени с 3-й по 7-8-ю недели эмбриогенеза (**внезародышевый период эмбрионального гемопоэза**).

5. **Первичный ангиогенез.** Первые кровеносные сосуды образуются в желточном мешке на 3-й неделе эмбриогенеза. Их образование тесно связано с внезародышевым желточным гемопоэзом.

АЛЛАНТОИС. Этот провизорный орган образуется как колбасовидное выпячивание вентральной стенки энтодермы задней кишки в амниотическую ножку на 16-е сутки эмбриогенеза, т.е. после гастрულიции. Снаружи он покрывается внезародышевой мезенхимой амниотической ножки. Таким образом, аллантаис состоит из двух слоев: внезародышевой энтодермы и внезародышевой мезенхимы. Дистальная часть аллантаиса быстро растет и превращается в соединенный с кишкой при помощи ножки мешок. У человека аллантаис не достигает крупных размеров и существует до 2-го месяца эмбриогенеза. При формировании пупочного канатика аллантаис включается в его состав, где затем подвергается редукции.

ФУНКЦИИ. 1. **Ангиокондукторная функция** - участие в формировании сосудистой сети плаценты. Аллантаис является проводником кровеносных сосудов из желточного мешка во вторичные ворсины хориона. 2. **Гистогенетическая функция** - проксимальная часть аллантаиса, как полагают, сформирована зародышевой энтодермой, которая используется для образования части переходного эпителия мочевого пузыря, и нарушение развития аллантаиса может приводить к аномалиям этого органа.

ПУПОЧНЫЙ КАНАТИК. Главным источником развития пупочного канатика является мезенхима амниотической ножки, а также желточного мешка (стебелька). В пупочный канатик включаются аллантаис и растущие по нему сосуды. После образования туловищных складок пупочный канатик оказывается покрытым с поверхности амниотической оболочкой. В последующем желточный мешок и аллантаис постепенно редуцируются.

В пупочном канатике проходят две пупочные артерии и одна пупочная вена. Основу его составляет **слизистая (студенистая) ткань (вартонов студень)**, относящаяся к **соединительным тканям со специальными свойствами**. В основном веществе этой ткани содержится большое количество гиалуроновой кислоты, обладающей гидрофильными свойствами. Поэтому наблюдается аккумуляция воды студенистой тканью, в связи с чем эта ткань имеет выраженные упругие свойства и практически не сжимается. Снаружи пупочный канатик покрыт амниотической оболочкой, соединительная ткань которой срастается со студенистой тканью.

ФУНКЦИИ. 1. **Связь эмбриона с плацентой и проведение из нее к телу эмбриона кровеносных сосудов.** 2. **Защитно-механическая функция.** Студенистая ткань препятствует пережатию кровеносных сосудов пупочного канатика при механических воздействиях. 3. **Барьерно-защитная функция:** студенистая ткань препятствует проникновению из плаценты к эмбриону внесосудистым путем повреждающих веществ.

ХОРИОН. Часть внезародышевой мезенхимы, которая заполняет полость зародыша, вступает в тесный контакт с трофобластом и вместе с ним образует третий провизорный орган - **хорион** (в переводе с греческого “хорион” означает “укрепленное место”).

В дальнейшем хорион претерпевает ряд изменений. В его развитии выделяют три периода.

1. Предворсинчатый период (7-8-е сутки развития).

2. Период образования первичных, вторичных и третичных ворсин (9-50-е сутки эмбриогенеза).

3. Период формирования котиледонов (50-90-е сутки развития).

В предворсинчатом периоде на поверхности хориона практически отсутствуют выпячивания. Во второй период происходит образование ворсин. Вначале **первая генерация** симпластотрофобласта хориона разрушается, а клетки цитотрофобласта в отдельных участках делятся и образуют выпячивания. На поверхности этих выпячиваний образуется **вторая генерация** симпластотрофобласта. Так формируются **первичные ворсины** (9-10-е сутки). Затем в эти ворсины прорастает внезародышевая мезенхима и формируются **вторичные ворсины** (11-13-е сутки). Наконец, после образования первичных кровеносных сосудов в желточном мешке и образования аллантаоиса сосуды по аллантаоису доходят до вторичных ворсин и врастают в них. Так формируются **третичные ворсины** (3-я неделя эмбриогенеза).

Указанные изменения происходят с той частью хориона, которая обращена в сторону стенки матки. Он называется **ворсинчатым хорионом (ch. frondosum)**. Напротив, та часть хориона, которая обращена в сторону полости матки, теряет ворсины. Это **гладкий хорион (“лысый”, “голый” хорион, ch. laeve)**. Ворсинчатый хорион разрушает сосуды слизистой оболочки матки, из которых изливается кровь, и ворсины хориона непосредственно контактируют с материнской кровью.

ФУНКЦИИ хориона: 1. Трофическая функция. 2. Дыхательная функция. 3. Регуляторная и гомеостатическая функции. 4. Образование плодной части плаценты. Образование провизорных органов приведено на рис. 4.16.

СВЯЗЬ ЗАРОДЫША С ОРГАНИЗМОМ МАТЕРИ. ПЛАЦЕНТА

Тесная связь зародыша с организмом матери начинает формироваться с момента имплантации, т.е. на 7-е сутки эмбрионального развития. В последующем эта связь укрепляется с момента образования плаценты (**плацентация**) и перехода к **гемотрофному** (из крови матери) типу питания. **ПЛАЦЕНТА**. Плацента человека (Рис. является гемохориальной дискоидальной (имеет форму диска). Ее диаметр достигает 20 см, а толщина – 3 см. Масса плаценты достигает 500 г, а общая поверхность ворсин составляет около 20 м².

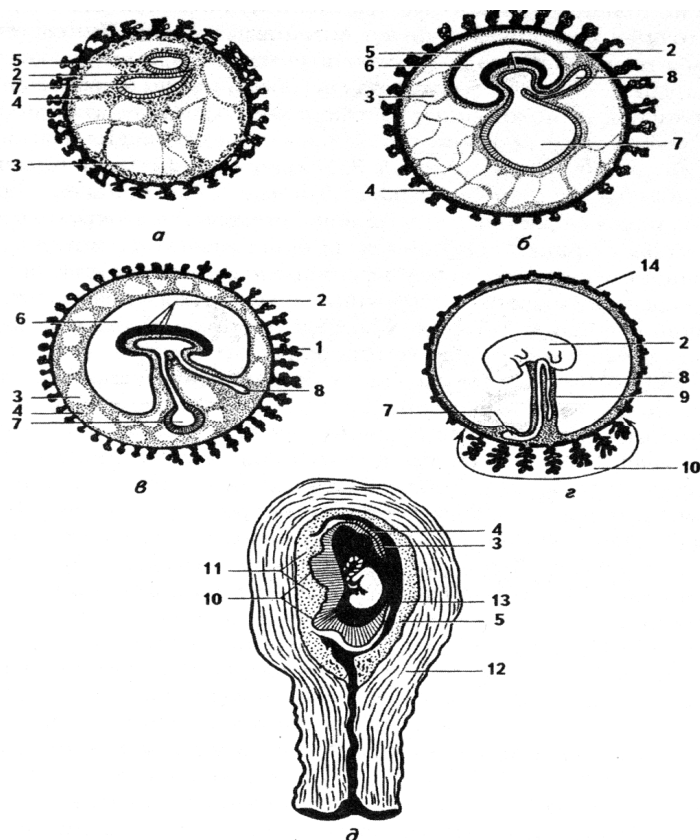


Рис. 4.17. Схема последовательных стадий развития человеческого зародыша (по Л.С. Алмазову, И.В. Сутулову, 1978):

а – разрез плодного пузыря в ранней стадии развития; б – развитие зародышевых оболочек и провизорных органов; в – то же на более поздней стадии; г - пуповина и плацента (еще более поздняя стадия); д – полусхематический разрез беременной матки в конце 2 месяца беременности. 1 – хорион с ворсинками; 2 - зародыш; 3

– полость плодного пузыря; 4 – внезародышевая мезенхима; 5 – амнион; 6 – полость амниона; 7 – желточный мешок; 8 – аллантоис; 9 – пупочный канатик; 10 – плодная часть плаценты, ворсинчатый хорион; 11 – материнская часть плаценты (отпадающая часть отпадающей оболочки; 12 – миометрий матки; 13 – полость матки; 14 – безворсинчатый (гладкий) хорион

ФУНКЦИИ ПЛАЦЕНТЫ. Плацента выполняет такие функции:

1. **Связующая, интегративная функция.** Плацента связывает в единую систему два организма - материнский и зародышевый (плодный). Эта система, называемая **Функциональной Системой «Мать-Плацента-Плод»** (ФСМПШ), направлена на обеспечение оптимального развития зародыша и плода в материнском организме (см. ниже). Связующая функция определяет практически все другие, перечисленные ниже функции.

2. **Трофическая функция.** Через плаценту поступают все необходимые для развития зародыша питательные вещества: сахара, аминокислоты, продукты распада липидов, витамины, минеральные вещества.

3. **Депонирующая функция.** В плаценте депонируются многие необходимые для организма соединения: липиды, макро- и микроэлементы, витамины С, А, D, Е и др.

4. **Дыхательная функция.** Плацента является органом дыхания плода. Через нее из крови матери к плоду поступает кислород, в противоположном направлении выделяется углекислый газ. В 1 минуту плод получает из материнской крови до 30 мл кислорода, и даже кратковременное прекращение этого процесса может привести к его смерти.

5. **Экскреторная функция.** Плацента осуществляет выделение из организма плода в кровь матери конечных продуктов обмена. Далее эти продукты экскретируются материнскими почками. В связи с возрастанием нагрузки на почки беременной женщины достаточно часто возникают тяжелые осложнения – *токсикозы беременности* (в частности, *водянка беременных, нефропатия, почечная преэклампсия и эклампсия*). Эти патологические состояния являются стадиями одного заболевания, именуемого *поздним токсикозом беременных* и проявляющегося отеками, артериальной гипертензией, судорогами и другими признаками.

6. **Эндокринная функция.** Начиная с 4-го месяца эмбриогенеза функции желтого тела снижаются, и выработку многих гормонов, регулирующих развитие плода и протекание беременности, берет на себя плацента. Эти гормоны такие:

- прогестерон и релаксин;
- эстрогены;
- хориогонический гонадотропин. Хориогонический гонадотропин способствует сохранению беременности за счет стимуляции желтого тела. Вторая важная роль этого гормона - подавление функций лимфоцитов материнской крови. В результате в норме отсутствует иммунологическая реакция на ткани плода со стороны материнского организма;
- соматомаммотропин, или **плацентарный лактоген**. Этот гормон стимулирует рост ацинусов молочной железы матери, а также рост и развитие плода;
- фактор роста фибробластов, который стимулирует развитие соединительных тканей плода;
- трансферрин, связывающий необходимое для нормального эмбриогенеза железо, а также участвующий в предотвращении иммунологического конфликта (см. ниже). С другой стороны, он входит в состав системы естественного иммунитета организма плода и материнского организма, поскольку, связывая железо, ограничивает его доступ для бактерий и опухолевых клеток и тем самым подавляет их размножение. Трансферрин участвует также в гемопоэзе плодного организма, поскольку передает железо развивающимся эритроцитам для биосинтеза гемоглобина;
- кортиколиберин. Предполагают, что этот гормон может предопределять срок наступления родов;
- плацента синтезирует (а, возможно, просто депонирует) ряд гормонов типа гипофизарных: тиротропин, адренкортикотропин, меланотропин. Очевидно, эти гормоны участвуют в регуляции развития собственного гипофиза плода;
- плацента синтезирует андрогены и кортикостероиды.

Местом синтеза плацентарных гормонов является трофобласт. Кроме того, эндокринную функцию выполняют децидуальные клетки плаценты.

7. **Регуляторная функция** заключается в регуляции развития зародыша и плода и всех процессов, происходящих в организме эмбриона. Эта функция осуществляется с помощью синтезируемых плацентой гормонов и биологически активных веществ. К этой функции относится также функция регуляции процессов свертывания и фибринолиза крови, которая омывает ворсины.

8. **Барьерно-защитная, детоксикационная и иммунологическая функции.**

Ряд веществ не проходит через плаценту из крови матери к плоду. Однако барьерная функция плаценты не абсолютна, зависит от свойства повреждающего вещества, срока беременности и состояния организма матери. Хорошо известно, что в течение всей беременности мать и плод отличаются друг от друга по антигенам. При этом между ними возникают иммунологические взаимоотношения (**иммунологическая толерантность**), которые не переходят в иммунный конфликт. Таким образом, плацента формирует иммунный барьер между организмом матери и организмом плода. Механизмы этого барьера будут рассмотрены позднее.

РАЗВИТИЕ ПЛАЦЕНТЫ. Источниками развития плаценты являются: 1) хорион. Из него образуется **плодная часть плаценты**. 2) в образовании плаценты участвует часть эндометрия, которая является источником развития **материнской части** плаценты. Хорион, или **ворсинчатая оболочка**, развивается из трофобласта и внезародышевой мезенхимы. Его развитие подробно описано выше.

Материнская часть плаценты формируется из **децидуальной оболочки**. При наступлении беременности эндометрий резко утолщается. Особенно сильно утолщается его функциональный слой, формирующий **децидуальную (отпадающую) оболочку**. По мере увеличения размеров зародыша децидуальная оболочка разделяется на три неравные части. Расположенная непосредственно под эмбрионом часть называется **базальной частью (decidua basalis)**. Она формирует материнскую часть плаценты. В базальной части содержится множество маточных желез, исчезающих только после 6-го месяца беременности. Расположенная над эмбрионом часть децидуальной оболочки является **капсулярной частью (decidua capsularis)**. По мере развития плода она выпячивается в полость матки и в конце концов срастается с пристеночной, или **париетальной частью децидуальной оболочки (decidua parietalis)**. Эта часть покрывает всю незанятую плодом часть полости матки. В пристеночной и капсулярной частях децидуальной оболочки постепенно исчезают железы и **децидуальные клетки**. Напротив, в базальной части эти клетки увеличиваются в количестве и размерах.

Базальная часть децидуальной оболочки дифференцируется на два слоя: **наружный губчатый** и **внутренний компактный**. Третичные ворсины хориона, сильно ветвясь, образуют в большом количестве протеоли-

тические ферменты, которые разрушают вначале компактный, затем губчатый слой базальной отпадающей оболочки и спиралевидные артерии, из которых изливается кровь, омывающая ворсины хориона и формирующая **гемохориальное пространство**, или **лакуны**. Это происходит на 6-й неделе беременности. Базальная децидуальная оболочка подвергается разрушению на различную глубину: та ее часть, которая находится между ворсинами, разрушается незначительно и формирует соединительнотканые **септы**. Неразрушенный глубокий слой базальной децидуальной оболочки эндометрия (**базальная пластинка**) и септы формируют материнскую часть плаценты.

Котиледоны как структурно-функциональные единицы плаценты начинают формироваться после 50-го дня беременности. Их образование заканчивается к 4-му месяцу, когда в плаценте имеется 10-12 больших, 40-50 мелких и до 150 рудиментарных котиледонов. Котиледон представляет собой одну стволую ворсину со всеми ее ветвями, окруженную со всех сторон септами.

СТРОЕНИЕ ПЛАЦЕНТЫ. В зависимости от строения у млекопитающих различают четыре типа плацент (Рис. 4.17):

- **эпителиохориальные;**
- **десмохориальные;**
- **эндотелиохориальные;**
- **гемохориальные.**

В плацентах первого типа слизистая оболочка матки не разрушается. Трофобласт тесно прилегает к эпителию эндометрия. Питательные вещества поступают к плоду через стенку капилляров, перикапиллярное пространство из РВНСТ и неповрежденный эпителий эндометрия. Такие плаценты имеют место у лошадей, свиней, верблюдов.

В плаценте десмохориального типа ворсины хориона полностью разрушают эпителий слизистой оболочки матки и частично - ее соединительную ткань. Такой тип плацент обнаруживается у коров, овец, оленей. В плацентах эпителиохориального и десмохориального типа хорион осуществляет расщепление белков, поступающих из крови матери, до аминокислот. Биосинтез белков, специфических для эмбриона, происходит в его печени.

В эндотелиохориальных плацентах происходит разрушение всех оболочек сосудов эндометрия, за исключением эндотелиального слоя. Эти плаценты встречаются у кроликов, кошек, собак.

В гемохориальных плацентах разрушается и эндотелиальный слой, в результате чего ворсины вступают в непосредственный контакт с кровью матери. Такие плаценты характерны для приматов, в том числе и для человека. Поскольку в эндотелиохориальных и особенно в гемохориальных плацентах возможно непосредственное усвоение аминокислот из материнской крови, в этих плацентах хорион не выполняет протеолитическую функцию, однако он осуществляет биосинтез эмбрионспецифических белков.

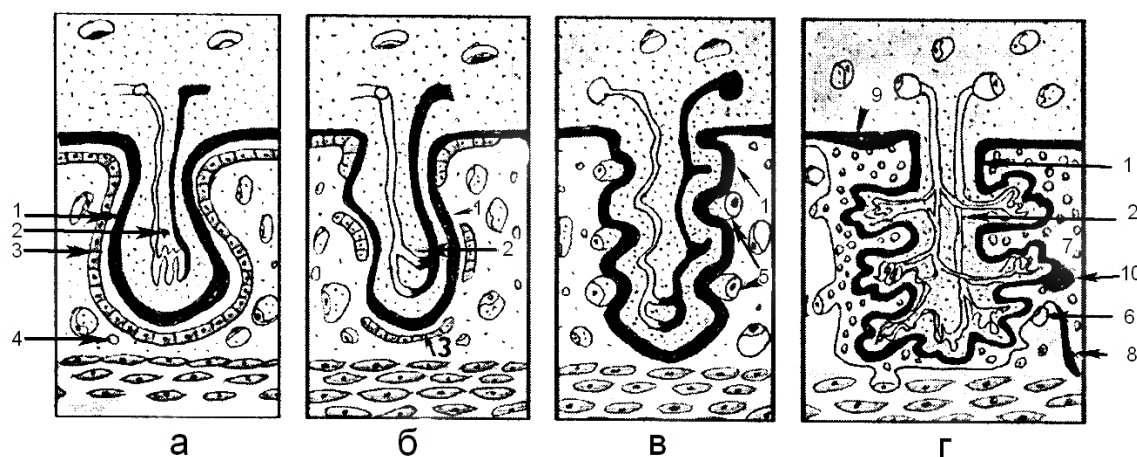


Рис. 4.18. Типы плацент: а – эпителиохориальная; б – десмохориальная; в – эндотелиохориальная; г – гемохориальная; 1 – трофобласт; 2 – эмбриональная соединительная ткань; 3 – эпителий эндометрия; 4 – соединительная ткань эндометрия; 5 – сосуды матки; 6 – сосуды матки, открывающиеся в лакуны; 7 – лакуны (гемохориальное пространство; 8 – фибриноид Рора; 9 – фибриноид Лангханса на поверхности хориальной пластинки; 10 – фибриноид Лангханса на поверхности ворсинки хориона

Таким образом, в ходе эволюции трансплацентарная связь организмов матери и плода становилась все более тесной.

ПЛОДНАЯ ЧАСТЬ ПЛАЦЕНТЫ. Эта часть представлена хориальной пластинкой, от которой отходят ворсины. Хориальная пластинка образована РВНСТ, в которой находятся кровеносные сосуды и многочисленные *клетки Гофбауэра - Кащенко*. Функция этих клеток изучена недостаточно. Предполагают, что они являются макрофагами и обладают способностью к презентации антигенов. Возможно также, что они участвуют в перестройке соединительной ткани ворсин, т.к. показано увеличение их количества параллельно с увеличением срока беременности.

Снаружи хориальная пластинка покрыта трофобластом, разделенным на цито- и симпластотрофобласт. Цитотрофобласт представлен однослойным эпителием. Со второго месяца эмбриогенеза он начинает редуцироваться и быстро исчезает. Во второй половине беременности истончается и в отдельных участках исчезает и симпластотрофобласт. В этих участках из фибрина и компонентов распада трофобласта образуется **фибриноид (фибриноидная полоса Лангханса)**, слой которого в некоторых случаях очень выражен, причем фибриноид может пропитывать на значительную глубину соединительную ткань хориальной пластинки. Достаточно часто в хориальной пластинке встречаются децидуальные клетки, мигрировавшие сюда по септам и ворсинкам хориона из базальной пластинки.

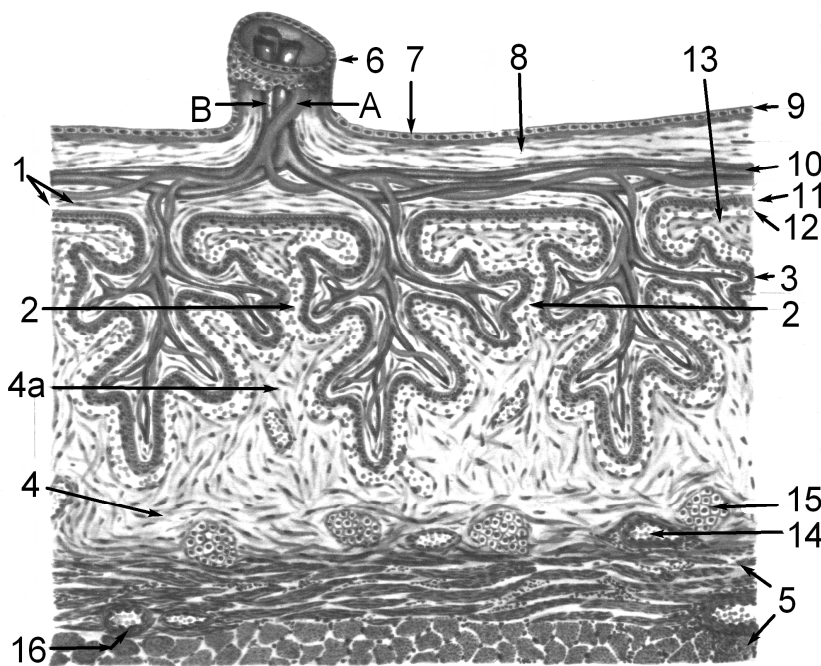


Рис. 4.19. Схема строения плаценты. Плодная часть плаценты: 1 – хориальная пластинка; 2 – гемохориальное пространство; 3 – ворсина хориона; материнская часть плаценты: 4 – базальная пластинка; 4а – соединительнотканная септа; 5 – миометрий матки; 6 – пупочный канатик; 7 – эпителий амниона; 8 – собственная пластинка амниона; 9 – амниотическая оболочка; 10 – соединительная ткань

хориона с кровеносными сосудами; 11 – цитотрофобласт; 12 – симпластотрофобласт; 13 – фибриноид на поверхности хориальной пластинки; 14 – кровеносный сосуд в базальной пластинке; 15 – децидуальные клетки; 16 – кровеносный сосуд в миометрии

Отходящие от хориальной пластинки **ворсины** имеют древовидную форму. Часть ворсин доходит до базальной пластинки материнской части плаценты и прикрепляется к ней. Это **якорные ворсины**, фиксирующие хорион к матке. Ворсины, как и хориальная пластинка, покрыты снаружи трофобластом, а внутри содержат соединительную ткань с макрофагами Гофбауэра - Кащенко. Со второго месяца эмбриогенеза цитотрофобласт ворсин начинает постепенно исчезать, а во второй половине беременности истончается и в отдельных участках может исчезать и симпластотрофобласт. Такие участки ворсин, лишенные трофобласта, также покрываются фибриноидом. Этот фибриноид называется **фибриноидом Лангханса**. Ворсина хориона вместе с ее многочисленными ветвлениями, ограниченная септами, формирует структурно-функциональную единицу плаценты, которая называется **котиледоном**.

Лакуны (гемохориальное пространство) содержат в целом до 150 мл постоянно обновляющейся материнской крови, омывающей ворсины и поставляющей к плаценте питательные и регуляторные вещества, а также кислород. Из гемохориального пространства кровь оттекает в краевой синус, а затем в маточные вены. Общая поверхность ворсин, на которой происходит контакт с кровью, составляет около 14 м².

МАТЕРИНСКАЯ ЧАСТЬ ПЛАЦЕНТЫ. Эта часть плаценты представлена базальной пластинкой и соединительнотканными септами, отделяющими котиледоны друг от друга. Базальная пластинка представляет собой глубокий (губчатый) слой отпадающей оболочки эндометрия. В местах контакта базальной пластинки с якорными ворсинами трофобласт с ворсин

мигрирует на базальную пластинку и септы. Этот трофобласт называется **периферическим трофобластом**. В краевой зоне плаценты он переходит в трофобласт хориальной пластики. Таким образом, гемохориальное пространство окружено замкнутым слоем трофобласта, и кровь из лакун не поступает в полость матки.

Периферический трофобласт формирует также **клеточные колонны (столбы)**, которые соединяют поверхность якорных ворсин с базальной пластинкой материнской части плаценты. Клетки колонн несколько похожи на децидуальные клетки базальной пластинки, отличаются от них меньшими размерами и базофилией цитоплазмы. В месте контакта периферического трофобласта и базальной пластинки формируется **фибриноидная полоса Рора**. Глубже ее находится **фибриноидная полоса Нитабух**. Эти полосы имеют разную толщину и могут сливаться, пропитывая базальную пластинку на значительную ширину. Периферический трофобласт может проникать на определенную глубину в кровеносные сосуды (артерии, но не в вены) базальной пластинки через их устья. При этом он разрушает ткани артерий, которые в последующем замещаются фибриноидом. Как полагают, измененные таким образом артерии лишаются способности к сужению, что обеспечивает беспрепятственное поступление крови в лакуны.

Таким образом, в плаценте в разных участках формируется фибриноид, площадь которого к моменту родов может достигать 10%. Полагают, что он может служить проявлением различных процессов, происходящих в ней и различаться по химическому составу.

В базальной пластинке в большом количестве содержатся **децидуальные клетки**. Это крупные, богатые гликогеном клетки с оксифильной цитоплазмой и крупными ядрами. Они могут мигрировать по септам в хориальную пластинку. Считают, что часть этих клеток имеет костномозговое происхождение и является макрофагами, участвующими в иммунных реакциях. По мере дифференцировки плаценты децидуальные клетки претерпевают изменения. Вначале они резко увеличены и сходны с фибробластами. Затем их размеры еще более увеличиваются, клетки приобретают округлую форму, ядра становятся более светлыми, клетки располагаются очень плотно. К 4-6-й неделям эмбриогенеза количество клеток несколько уменьшается. Все децидуальные клетки по морфологическому принципу разделяют на **большие и малые**, а по функциональному - на **макрофаги, эндокриноциты (анудоциты) и натуральные киллеры (НК-клетки)**.

Функции децидуальных клеток следующие: 1) ограничивают разрастание трофобласта. С нарушением этой функции может быть связано истинное приращение плаценты; 2) принимают участие в образовании фибриноида; 3) появились данные, что часть этих клеток являются эндокринными, вырабатывающими ряд гормонов: простагландины, лактотропин, гормон, подобный прогестерону, биогенные амины; 4) вырабатывают вещества типа тромбопластина. 5) оказывают иммуносупрессивное действие на мате-

ринские иммунокомпетентные клетки. б) формируют вблизи устьев кровеносных сосудов базальной пластинки своеобразную гемостатическую среду, препятствующую кровотечениям во время инвазивного роста трофобласта.

Септы, отходящие от базальной пластинки, не доходят до хориальной пластинки, поэтому лакуны сообщаются друг с другом, образуя единое гемохориальное пространство. Его объем составляет около 150 мл. Плацентарная кровь постоянно обновляется с частотой 3-4 раза в минуту. Новые порции крови поступают в это пространство из устьев примерно 100 спиральных артерий. Отток крови осуществляется в маточные вены и в краевой венозный синус плаценты.

ПЛАЦЕНТАРНЫЙ БАРЬЕР. Это барьер между кровью матери в лакунах и кровью плода в сосудах ворсин и хориальной пластинки. В состав этого барьера на разных этапах эмбриогенеза входят разные структуры. В первую половину беременности его образуют следующие компоненты:

1. Эндотелий капилляров ворсин непрерывного типа.
2. Непрерывная базальная мембрана капилляра.
3. Перикапиллярное пространство из РВНСТ с макрофагами Гофбауэра - Кашенко.
4. Базальная мембрана трофобласта.
5. Цитотрофобласт.
6. Симпластотрофобласт.

Во вторую половину беременности цитотрофобласт и симпластотрофобласт подвергаются редукции, и тогда вместо них в состав барьера входит фибриноид Лангханса.

Со стороны хориальной пластинки в состав плацентарного барьера входят похожие структуры: компоненты стенки гемокapилляра, соединительная ткань, цитотрофобласт и замещающий его в последующем фибриноид Нитабух.

Плацентарный барьер препятствует проникновению в кровь плода ряда токсических веществ, бактерий. Однако он не является идеальным барьером, так как пропускает вирусы (в том числе и вирус коревой краснухи, играющий большую роль в возникновении аномалий развития), алкоголь, никотин и ряд других веществ, которые могут вызвать нарушение эмбрионального развития и уродства. Через барьер проходят даже некоторые клетки, в частности, лимфоциты как материнской, так и плодной крови.

ПЛОДНЫЕ ОБОЛОЧКИ. Развивающийся зародыш и плод окружаются плодными оболочками. К ним относятся амниотическая, хориальная и капсулярная децидуальная оболочки.

Наиболее внутреннее положение занимает *амниотическая оболочка*. По мере роста плода она все более приближается к хориону, а затем ее соединительнотканый слой неплотно срастается с соединительной тканью хориальной пластинки. Снаружи от хориона располагается *decidua capsularis*, которая при доношенной беременности хорошо различима толь-

ко в нижнем полюсе. В капсулярной децидуальной оболочке отсутствует поверхностный эпителий. К капсулярной децидуальной оболочке тесно прилежит и даже срастается с ней **безворсинчатый хорион**. Таким образом, амниотическая, хориальная и капсулярная децидуальные оболочки тесно со-

прикасаются друг с другом.

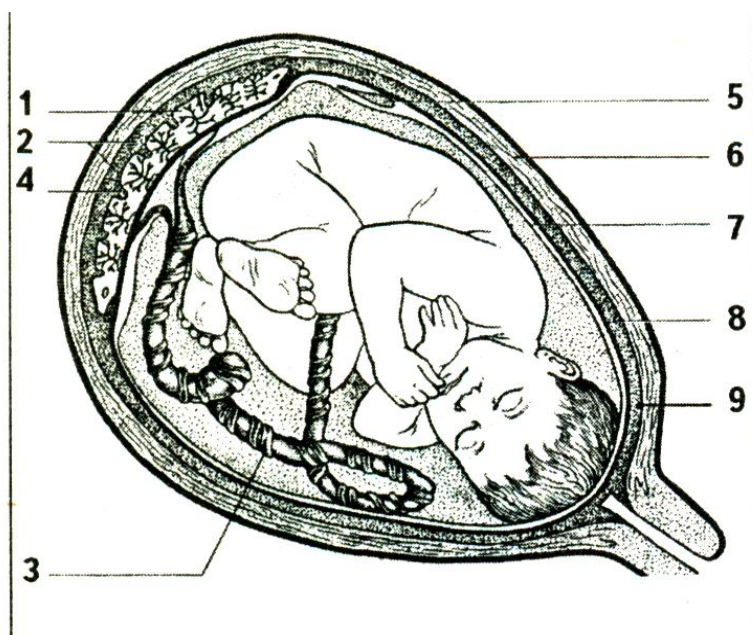


Рис. 4.20. Взаимоотношения материнского и плодного организма. Плодные оболочки (по И.В. Алмазову, Л.С. Сутулову, 1978): 1 – гемохориальное пространство; 2 – decidua basalis; 4 – септа; 5 – желточный мешок; 6 – миометрий матки; 7 – амнион; 8 – безворсинчатый хорион; 9 – decidua parietalis, сросшаяся с decidua capsularis

ФУНКЦИЯ плодных оболочек заключается в

ограничении амниотического пространства и поддержании гомеостаза амниотической жидкости. Накануне родов плодные оболочки естественно или искусственно разрываются. Это ведет к отхождению околоплодных вод, что является одним из пусковых моментов родов.

ПОНЯТИЕ О ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ СИСТЕМЕ "МАТЬ - ПЛОД"

Основным результатом нормально протекающей беременности является рождение здорового жизнеспособного ребенка. Следовательно, вся деятельность женского организма во время беременности направлена на обеспечение нормального развития плода. Эта деятельность определяется постоянной координацией функций двух организмов: матери и плода. Главным связующим звеном между ними является плацента. Так формируется функциональная система "мать-плацента-плод" или "функциональная система "мать-плод", ФСМП. Разработка представлений о ФСМП полностью является заслугой советских ученых: А.А. Логинова, Н.А. Гармашевой и их учеников.

ФСМП состоит из двух подсистем: *функциональной подсистемы мать (ФСМ)* и *функциональной подсистемы плод (ФСП)*. Каждая из подсистем включает *рецепторные, регуляторные и исполнительные звенья*, между которыми происходят постоянные взаимодействия, в том числе и по принципу обратной связи.

Основными физиологическими параметрами, регулируемые ФСМП, являются: частота сердцебиений плода, величина артериального давления, концентрация в крови кислорода и углекислого газа, величина осмотического давления плазмы, показатели рН, концентрация питательных и биологически активных веществ, интенсивность двигательной активности плода и др.

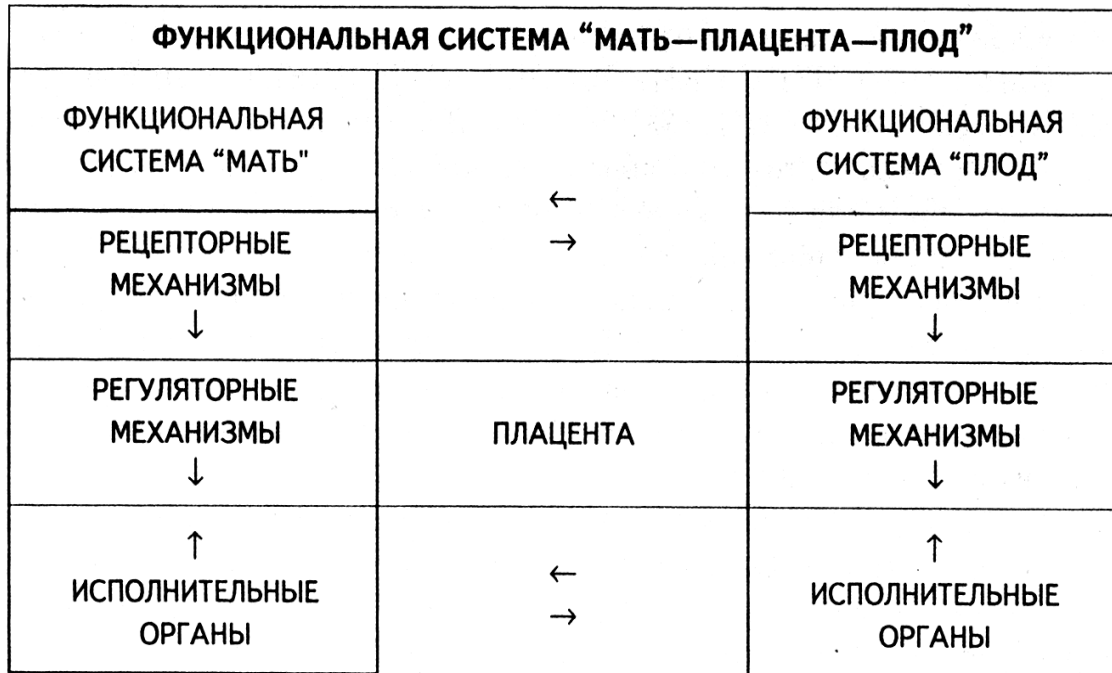


Рис. 4.21. Функциональная система «Мать-плацента-плод»

Рецепторы в материнском организме располагаются в матке, кровеносных сосудах, а в организме плода - в пупочных сосудах, коже, легких и кишечнике.

Регуляторные механизмы включают нервную, эндокринную и иммунную системы как организма матери, так и организма плода.

Исполнительные механизмы обеспечиваются различными специфическими органами материнского и плодного организмов. Между одноименными системами органов и органами матери и плода устанавливаются тесные связи.

При нарушениях в деятельности ФСМП происходят отклонения от нормального развития плода. Так, если мать страдает сахарным диабетом, то повышается продукция инсулина островковым аппаратом поджелудочной железы плода, что приводит к увеличению массы плода. Рождение ребенка с массой 4 кг и более является одним из признаков скрытого сахарного диабета у матери и показанием для детального ее обследования. При поражении печени у матери патологические изменения в этом органе наблюдаются и у плода, а при резекциях части материнской печени в печени плода в легких случаях отмечается полная потеря гликогена, в тяжелых случаях

- некроз участков паренхимы. В экспериментах по охлаждению матки беременных животных наблюдались существенные изменения многих функциональных параметров как матери, так и плода.

Взаимоотношения в ФСПМ можно проиллюстрировать и на примере иммунологических взаимоотношений.

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ВЗАИМООТНОШЕНИЯ В ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ СИСТЕМЕ “МАТЬ-ПЛОД”

Плод является своего рода семиаллотрансплантатом в организме матери, потому что на 50% состоит из чужеродных для организма матери антигенов. Однако в норме иммунная реакция отторжения не происходит, а наоборот, возникает иммунологическая терпимость (толерантность). Механизмы ареактивности организма матери по отношению к организму плода достаточно сложны и обеспечиваются рядом факторов. Эти факторы могут:

А. Определяться плацентой; Б. Формироваться в организме матери; В. Синтезироваться в организме зародыша и плода.

А. Факторы, связанные с плацентой. 1. Симпластотрофобласт содержит несколько факторов, блокирующих иммунную систему матери:

а) блокирующее действие фибриноида. В нем много сиаломуцинов, которые формируют отрицательный заряд, препятствующий взаимодействию симпластотрофобласта с лимфоцитами крови матери;

б) симпластотрофобласт синтезирует белки, блокирующие иммунную систему матери. В первую очередь к ним относится трансферрин;

в) в симпластотрофобласте вырабатываются гормоны с выраженным иммуносупрессивным действием: хориогонический гонадотропин, прогестерон, эстрогены, а также кортизолсвязывающий глобулин.

г) полная изоляция друг от друга кровеносных систем плода и матери за счет плацентарного барьера;

д) утрата симпластотрофобластом способности синтезировать антигены в иммуногенной форме. Установлено, что в симпластотрофобласте отсутствуют HLA-антигены, тогда как другие клетки ворсинок несут эти антигены. Кроме того, имеющиеся антигены трофобласта маскируются блокирующими антителами, а также упоминавшимся трансферрином и фибриноидом.

е) в трофобласте вырабатываются лизины - факторы, разрушающие Т-лимфоциты и NK-клетки материнского организма.

ж) в материнской плаценте часть децидуальных клеток, а также NK-клетки вырабатывают белки с иммуносупрессивным действием.

Б. Факторы, продуцируемые в организме матери:

а) повышенный синтез надпочечниками глюкокортикоидов, обладающих иммуносупрессивным действием;

б) синтез **фактора ранней беременности (ФРБ)**. Этот фактор впервые обнаруживается в крови матери через 6-72 ч после оплодотворения. Место

синтеза ФРБ в организме матери не установлено. ФРБ является одним из наиболее ранних иммуносупрессивных факторов. Механизм его действия заключается в супрессии Т-лимфоцитов и натуральных киллеров организма матери. При нарушении продукции ФРБ наступает самопроизвольный выкидыш. Определение ФРБ в сыворотке крови женщины может быть использовано для ранней диагностики беременности. Предполагается, что помимо материнского организма источником ФРБ может явиться зигота;

в) синтез блокирующих антител, в том числе и антител, подавляющих созревание цитотоксических Т-лимфоцитов против антигенов плода;

г) образование в большом количестве Т-супрессоров. Они формируются в регионарных маточных лимфоузлах.

В. Факторы, синтезируемые в организме зародыша и плода:

а) Т-супрессоры;

б) лимфокины;

в) α -фетопротеин;

г) фактор ранней беременности (?).

д) в амниотической жидкости накапливаются разнообразные иммуносупрессивные факторы.

Кроме указанных факторов, определенную роль играет блестящая зона (ЗР), существующая до стадии бластоцисты. Она, во-первых, аналогична по антигенному составу материнскому организму, во-вторых, препятствует проникновению к зародышу Т-лимфоцитов матери. Вместе с тем, показано, что блестящая зона содержит антигены, воспринимаемые иммунной системой матери как чужеродные. У страдающих бесплодием женщин в крови обнаруживают антитела к ЗР.

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ В ряде случаев указанных механизмов защиты плода недостаточно, и антигенная несовместимость матери и плода может привести к иммунологическому конфликту. К наиболее частым его вариантам относятся: **гемолитическая болезнь новорожденных (при несовместимости по резус-фактору); аутоиммунная нейтрофилоцитопения, при которой в тяжелых случаях возникают воспалительные процессы, бактериемия, заканчивающиеся летально; тромбоцитопеническая пурпура; привычное невынашивание беременности и самопроизвольный аборт.** В последнем случае раньше иногда использовали трансплантацию женщине кусочков кожи супруга для выработки толерантности. Изменения и нарушения нормальных иммунологических взаимоотношений в системе “мать-плод” могут также привести аномалиям, уродствам, различным болезням потомства, смерти зародыша или плода.

Могут быть проявления конфликта и со стороны женского организма. К ним относятся *бесплодие, поздние токсикозы беременных.*

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К РЕГУЛЯЦИИ ФЕРТИЛЬНОСТИ

Существует два аспекта регуляции фертильности:

- 1) борьба с бесплодием, обусловленным иммунологическим конфликтом;
- 2) использование иммунологических методов для контрацепции.

Примером решения вопросов, связанных с первым аспектом, является предупреждение резус-конфликта, иммунотерапия спонтанных аборт, блокада антиспермальных антител и т.д.

Иммунологические методы контрацепции могут быть различными.

1. Иммунизация антигенами спермы;
2. Иммунизация антигенами блестящей оболочки;
3. Иммунизация стадиоспецифическими антигенами (т.е. антигенами, появляющимися у зародыша на определенных стадиях развития);
4. Иммунизация гормонами, отвечающими за нормальное протекание беременности;
5. Иммунизация ФРБ.

В настоящее время уже получены вакцины против хориогонического гонадотропина, люлиберина, белков спермы, антигенов ZP. Для их клинического применения необходимо решить проблемы, связанные с безопасностью использования и побочными эффектами.

ОСНОВНЫЕ КОМПОНЕНТЫ ЭМБРИОНАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ

Нормальный эмбриогенез обеспечивается целым рядом механизмов, которые называются *компонентами эмбриогенеза*. Эти компоненты уже рассматривались при освещении гистогенеза:

- 1. Размножение клеток.**
- 2. Рост клеток.**

Эти два явления приводят к увеличению количества клеток и их размеров, а в целом - к увеличению размеров зародыша.

3. Детерминация. Детерминация представляет собой выбор пути развития, дифференцировки клетки. Этот путь закрепляется в геноме клеток путем активации одних и репрессии других генов. Детерминированные клетки похожи друг на друга по морфологии, но различаются набором активных генов. Детерминация инициируется многими внутриядерными, внутриклеточными и внеклеточными веществами. В геноме имеются участки, включающие данный ген (**энхансеры**) и участки, выключающие его (**сайленсеры**). Различные химические вещества (лиганды) способны отделять от генов-операторов либо **белок-репрессор**, либо **белок-активатор**. Единственным морфологическим признаком детерминации является появ-

ление деконденсации хроматина, увеличение содержания эухроматина, однако этот признак практически невозможно определить.

4. Дифференцировка - это появление специфических черт строения у клеток, приобретение первоначально одинаковыми по строению клетками различных черт строения, отвечающих выполняемой функции. Различают несколько этапов дифференцировки.

1. Геномно-молекулярный этап заключается в транскрипции экспрессированных генов, сплайсинге и процессинге и-РНК.

2. Молекулярно-цитоплазматический этап соответствует трансляции - синтезу специфических белков под контролем активированных генов.

3. Клеточный, или микроскопический этап - образование из специфических белков соответствующих функции органелл и циторецепторов.

Кроме того, в зависимости от того, на каком уровне появляются различия между частями эмбриона, в дифференцировке выделяют четыре уровня:

- **оотипический** - возникновение различий в строении разных зон яйцеклетки;

- **бластомерный** - появление различий у бластомеров;

- **зачатковый** - появление зародышевых листков и эмбриональных зачатков, различных по строению;

- **гистогенетический** - появление в одном зародышевом листке зачатков разных тканей.

5. Избирательная сортировка, или сегрегация клеток. Благодаря этому процессу однотипные клетки эмбриона способны кооперироваться и формировать клеточные ансамбли различных уровней организации. Так, установлено, что если смешать клетки различных зародышевых листков, то вначале они располагаются в беспорядке. Однако затем клетки, принадлежащие к одному зародышевому листку, сортируются и вступают в контакт только с клетками из этого же листка. В результате клеточный беспорядочный агрегат вновь разделяется на зародышевые листки. Таким образом, клеточная сегрегация имеет большое значение в эмбриогенезе, прежде всего для образования зародышевых листков и их производных, т.е. тканей. Определяющую роль в сегрегации играют межклеточные взаимодействия, опосредованные рецепторным аппаратом клеток, в том числе и молекулами клеточной адгезии.

6. Адгезия клеток, или их склеивание. Благодаря адгезии зародыш не распадается на отдельные клетки, а существует как отдельный организм. Адгезия осуществляется при помощи молекул клеточной адгезии.

7. Закономерное перемещение клеток - миграция. Без миграции были бы невозможны такие процессы, как гастрюляция, нейруляция и образование органов, а также множество других процессов.

8. Эмбриональная индукция. Это явление регуляции развития одних зачатков другими зачатками при помощи растворимых веществ - индукто-

ров. Например, хордомезодерма индуцирует превращение нервной пластинки в нервную трубку и т.д. Различают первичные, вторичные и третичные индукторы (см. выше).

9. Гибель клеток путем апоптоза. В эмбриогенезе происходит не только деление, но и гибель клеток. Это ведет к исчезновению ненужных органов, частей органов. Например, в эмбриогенезе формируется хвост, который затем редуцируется.

ПОНЯТИЕ О КРИТИЧЕСКИХ ПЕРИОДАХ ЭМБРИОГЕНЕЗА И ПОСТНАТАЛЬНОГО ОНТОГЕНЕЗА

Начало развитию учения о критических периодах развития животных организмов положил в 1907 г. У.Р. Стоккард. Он представлял онтогенез как ряд последовательных этапов, различающихся скоростью развития. Критические периоды по У. Стоккарду характеризуются наибольшей скоростью развития организма, поэтому он становится чувствительным к различным вредным воздействиям. Внешние факторы, к которым особенно велика чувствительность в эти периоды, могут ускорять, замедлять или приостанавливать развитие организма. В развитие представлений о критических периодах внесли вклад также Г. Грегг (1944), В.М. Коровина (1953).

Оригинальную гипотезу критических периодов предложил в 1960 г. советский эмбриолог П.Г. Светлов. Он различал три группы воздействий внешней среды: **1) повреждающие воздействия, приводящие к смерти или патологии; 2) модифицирующие воздействия, вызывающие отклонения непатологического характера, которые назвал морфозами, или мутациями;**

3) закономерное действие среды, обеспечивающее нормальное развитие. Эти воздействия (наличие или недостаток кислорода, питание, температура и т.д.) не бросаются в глаза, но представляют большой интерес, т.к. влияют на последующую устойчивость организма и нормальное развитие.

Критические периоды онтогенеза связаны со следующими событиями:

1. В эти периоды происходит включение в действие определенной новой части наследственной информации, которая обеспечивает развитие организма на следующем этапе.

2. В результате детерминации организм вступает в новый этап развития.

3. Происходит смена типа питания и в связи с этим интенсифицируется обмен веществ.

4. Временно снижается регуляторная деятельность развивающегося организма.

5. Временно замедляется рост структур организма, возрастает его энтропия.

Все критические периоды можно разделить на несколько видов.

1. Периоды, критические для всего организма, когда вредные воздействия могут привести к гибели зародыша. Наиболее частая гибель зародышей происходит в первый лунный месяц эмбриогенеза.

2. Частные критические периоды (различные для каждого органа и ткани).

3. Критические периоды для клетки.

4. Появляются сообщения о критических периодах для отдельных органов.

Критическими периодами для организма в целом являются:

1. Развитие половых клеток - прогенез. Половые клетки во время развития могут быть подвержены самым разнообразным мутациям.

2. Оплодотворение. В этот период происходит сегрегация цитоплазмы и активируются обменные процессы, происходят ранние детерминация и дифференцировка, которые чувствительны к различным воздействиям.

3. Гастрюляция. В эту стадию происходит образование стадийспецифических и тканеспецифических антигенов.

4. Имплантация, при которой происходит смена типов питания зародыша.

5. Плацентация. Также характеризуется сменой типа питания, а также образованием органоспецифических антигенов.

6. Развитие осевых зачатков (нотогенез), гистогенез и органогенез. Вредные факторы среды в это время могут вызвать различные аномалии развития. В дальнейшем для каждого органа определяются свои критические периоды.

6. Рождение. Оно связано с резким изменением для новорожденного окружающей среды и представляет собой сильную стресс-реакцию. Одновременно начинается функционирование дыхательной системы и малого круга кровообращения, в связи с этим идет перестройка сердечно-сосудистой системы, возрастает нагрузка на сердце.

В **постнатальном развитии** критическими периодами являются период новорожденности и период полового созревания. В период новорожденности происходит адаптация ребенка к новым условиям существования, резко возросшему объему информации и антигенов внешней среды и др. В период полового созревания включаются новые регуляторные механизмы, идет становление репродуктивной системы, активизируется рост, происходит перестройка многих органов, изменяется психика и др.

Проблема критических периодов онтогенеза имеет большое значение для практического врача, который должен решать, например, такие важные вопросы, как определение дозировок лекарственных препаратов пациентам, особенно беременным женщинам, возможность назначения им различных методов физиотерапевтических процедур и др.

ВЛИЯНИЕ ЭКЗО- И ЭНДОГЕННЫХ ФАКТОРОВ НА ЭМБРИОГЕНЕЗ

Каждый эмбриональный зачаток и развивающийся из него орган имеют период повышенной чувствительности к повреждающим факторам (свой критический период), и их действие нарушает нормальный ход эмбриогенеза. Причины, которые вызывают нарушение нормального хода эмбриогенеза, могут быть **эндогенными** (наследственные факторы) и **экзогенными** (действие алкоголя, никотина, токсических веществ, вирусов и т.д.). В 10% случаев аномалии вызываются наследственными факторами, в 10% - влиянием экзогенных факторов, а в 80% наблюдается сочетание эндо- и экзогенных факторов. Непосредственной причиной аномалий в критические периоды может быть или остановка развития органа, или нарушение скорости его развития. Различают **эмбриопатии**, или **фетопатии** - нарушение развития всего плода, **пороки развития** и **уродства** - нарушение развития одного органа или системы органов. Весьма тяжелые изменения плода может вызвать алкоголь, который легко проникает через плацентарный барьер. Описан **алкогольный синдром плода** у женщин-алкоголиков. Он проявляется задержкой развития плода, уменьшением размеров мозга, аномалиями костей, развитием пороков сердца и другими аномалиями. Очень чувствителен плод и к действию никотина, радиации. Тяжелые поражения вызывают многие вирусы и бактерии. Так, вирус краснушной инфекции вызывает иногда несовместимые с жизнью изменения в организме плода или тяжелые пороки развития.

РЕГУЛЯТОРНЫЕ ФАКТОРЫ ЭМБРИОГЕНЕЗА

Эмбриогенез человека находится под жестким контролем, осуществляющемся на разных уровнях.

1. **Генетический уровень регуляции.** В первую очередь, эмбриогенез находится под контролем генетических факторов. Они определяют все последовательности процессов развития, а также определяют остальные регуляторные механизмы, служат их основой. Зигота, бластомеры и все клетки зародыша содержат гены-регуляторы, которые принимают участие в управлении процессами развития. Эти гены именуют **гомеозисными**. Они обладают способностью регулировать активность других генов. Выявлены также гены, определяющие сегментацию тела зародыша. Эти гены называются **генами-гомеобоксами**. Есть также **хроногены**, т.е. гены, от действия которых зависит время наступления дифференцировки тех или иных клеток зародыша. Деятельность этих генов включается при достижении клеткой определенной пространственно-временной позиции. В то же время, в самих генах имеются особые участки, включающие их (**энхансеры**) и участки, по-

давливающие экспрессию данного гена (**сайленсеры**). Все указанные молекулярно-генетические факторы и процессы определяют такие компоненты эмбриогенеза, как размножение, рост и запрограммированную гибель клеток, детерминацию, дифференцировку, адгезию и миграцию клеток, эмбриональную индукцию.

2. Внутриклеточный уровень регуляции. Он состоит в том, что в клетках синтезируются регуляторные вещества, которые способны регулировать активность генома этих же клеток. Примером таких факторов являются **триггерные белки**.

2. Эпигенетический уровень регуляции. Включает все регуляторные факторы, являющиеся внешними по отношению к любой клетке развивающегося организма. Эпигенетические регуляторные факторы включают: **межклеточные (гомотипические) и межтканевые (гетеротипические) взаимодействия**. Межклеточные взаимодействия могут заключаться в механических контактах, восприятии лучевых, химических и других сигналов, которые в конечном итоге изменяют направление дифференцировки клеток. К межклеточным механизмам регуляции относится также **кейлонная регуляция**. Межтканевые взаимодействия могут сводиться к: 1. Индукционным взаимодействиям; 2. Появлению градиентов (**организационных центров**) в тканях и органах - участков с наибольшей активностью физиологических процессов.

3. Организменный уровень регуляции. На этом уровне регуляция обеспечивается нервной, эндокринной и иммунной системами материнского организма, а в последующем - и организма плода.

Нервная регуляция. Поскольку между организмами матери и плода отсутствуют анатомические нервные связи, то влияние нервной системы матери на эмбрион опосредуется нейромедиаторами, которые после синтеза их нервными образованиями материнского организма проникают через плацентарный барьер и влияют на развитие эмбриона (**прямое влияние**). Кроме того, они могут изменять кровоток в плаценте и тем самым - эмбриогенез (**непрямое влияние**). После достижения собственной нервной системой необходимого уровня развития она включается в регуляцию эмбриогенеза. Ее роль заключается в инициации дифференцировки формирующихся **морфофункциональных единиц органа**, в нервно-трофическом влиянии на них.

Эндокринная регуляция. На развитие зародыша оказывает выраженное влияние эндокринная система матери. Это влияние имеет место во все периоды эмбриогенеза. Нарушение гормонального статуса материнского организма, равно как и прием гормональных лекарственных веществ, может приводить к нарушению развития плода вплоть до развития уродств. После становления плаценты она также включается в регуляцию развития плода. Наконец, с момента становления эндокринной системы плода она начинает влиять на эмбриогенез: рост организма плода, отдельных его органов, раз-

витие функций этих органов. При этом устанавливается строгое согласование между функцией тождественных эндокринных органов матери и плода.

Иммунная регуляция. В настоящее время установлено, что для нормального эмбриогенеза необходимы нормальные иммунологические взаимоотношения между материнским организмом и организмом зародыша или плода. Иммунная система матери, обладая толерантностью к антигенам зародыша (плода), способна оказывать регулирующее воздействие на клетки эмбриона. Собственная иммунная система плода после ее развития определяет регуляцию качественной и количественной сторон происходящих в эмбриогенезе процессов.

Включение вышеназванных механизмов регуляции происходит в строго определенном порядке. Новый механизм регуляции начинает действовать тогда, когда организм эмбриона подготовлен к его восприятию, при этом действие предыдущего регулирующего фактора либо заканчивается, либо происходит наложение одного фактора на другой. Момент смены регулирующих факторов относится к критическим периодам.

Таким образом, медицинская эмбриология имеет отчетливо выраженную клиническую направленность. Она выражается в следующем.

1. Регуляция фертильности (рождаемости, численности человеческой популяции). Знание эмбриологии позволяет успешно применять как контрацепцию для предотвращения беременности, так и бороться с бесплодием.

2. Большое клиническое значение имеет знание врачом-акушером критических периодов эмбриогенеза и последствий действия на организм зародыша тератогенных факторов. Это лежит в основе профилактики врожденных аномалий и уродств.

3. Знание закономерностей эмбриогенеза позволяет акушерам-гинекологам правильно оценивать течение беременности, определять режим жизнедеятельности беременной женщины.

4. **Клонирование человека.** В последние годы благодаря достижениям клеточной инженерии ученые вплотную подошли к получению клонов человека, т.е. совершенно идентичных его копий. В настоящее время уже получены клоны домашних животных путем пересадки соматических ядер в яйцеклетку. Существуют и другие подходы. Они основаны на определенной идентичности бластомеров на ранних этапах эмбриогенеза. Для получения клонов животных в этом случае путем экстракорпорального оплодотворения вскрывают блестящую оболочку и разделяют зародыш на части, которые подсаживают на новые *z. pellucida*. Эти части после имплантации в полость матки дают развитие совершенно идентичных индивидуумов (клонов). Вначале эмбриологи, проводя такие исследования, манипулировали на эмбрионах, находящихся на стадии 2-8 бластомеров, а в последующем положительные результаты были получены также с морулами и бластоцистами. Дальнейшее развитие исследований в этом направлении может сделать реальностью и клонирование человека. Это наряду с положительными мо-

ментами может создать целый ряд проблем морально-этического, криминального плана (появление людей-двойников и др). и т.д.

ГЛАВА 5

ОСНОВЫ УЧЕНИЯ О ТКАНЯХ (ВВЕДЕНИЕ В ОБЩУЮ ГИСТОЛОГИЮ)

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОНЯТИЯ "ТКАНЬ"

Изучение тканей началось на макроскопическом уровне задолго до изобретения микроскопа. В этот (домикроскопический) период, анатомы использовали визуальные, механические и другие признаки при описании частей организма. Термин "ткань" впервые применил английский ученый Н.Грю в 1671 г. в книге "Начала анатомии растений". При препарировании растений он обнаружил, что их структура напоминает структуру текстильной ткани. Иногда нечто похожее обнаруживалось и при препаровке животного организма. Поэтому в период оформления гистологии как самостоятельной науки понятие "ткань" стало использоваться как представление об одной из составных частей организма. С этого времени начал формироваться новый уровень микроскопического изучения организма - **тканевой**. Раздел гистологии, изучающий развитие, строение и функции тканей животного организма, называется *общей гистологией*.

За более чем 200-летний период изучения тканей было предложено огромное количество определений понятия "ткань". Одно из первых научных определений было дано в 1852 году Р. Келликером: **"Ткань - это комплекс элементарных составных частей, объединенных в одно морфологическое и физиологическое целое"**. В понятие "части" он включал клетки, синцитии, симпласты.

В последнее время интенсивно изучается так называемый **дифференциальный принцип** организации тканей. Поэтому существует ряд современных определений ткани, основанных на представлениях о дифферонах.

ПОНЯТИЕ О КЛЕТОЧНЫХ ПОПУЛЯЦИЯХ И ДИФФЕРОНАХ

Популяция клеток, клеточный дифферон - это совокупность клеток одного гистогенетического типа, **линия их дифференцировки от стволовых до терминально дифференцированных клеток**. Начальной клеткой клеточного дифферона является **стволовая клетка**. Совокупность стволовых клеток образует **камбий ткани**, который обеспечивает тканевой гомеостаз, т.е. поддержание в обновляющихся тканях (см. ниже) постоянного количества клеточных элементов. Следующую стадию гистологического ряда образуют **полустволовые, или коммитированные (ограниченные в потенциях)** клетки, которые в отличие от стволовых могут дифференциро-

ваться только в каком-то одном направлении. Третьей и самой многочисленной частью дифферона являются **дифференцированные**, функционально активные клетки. Наконец, четвертым компонентом являются старые, функционально неактивные клетки и **постклеточные структуры** (см. ниже). В качестве примера можно рассмотреть дифферон эпителиоцитов эпидермиса - **кератиноцитов**. Он включает в себя такие клетки на последовательных стадиях развития, расположенных на разных уровнях эпидермального пласта:

базальный кератиноцит (стволовая и полустволовая клетки) → шиповатый кератиноцит → зернистый кератиноцит → блестящий кератиноцит → роговая чешуйка (корнеоцит, являющийся постклеточной структурой).

Современные определения ткани в большинстве своем учитывают дифферонный принцип организации тканей. Одно из таких определений сделано А.А.Клишовым (1981): "**Ткани представляют собой мозаичную морфофункциональную систему взаимодействующих клеточных дифферонов, различающихся по генезу, направлению и уровню дифференцировки клеток**". В этом достаточно удачном определении, однако, не учитывается то обстоятельство, что в состав многих тканей помимо клеток входят и их производные.

В зависимости от количества клеточных дифферонов, образующих ткань, различают **монодифферонные**, состоящие из одного дифферона, и **полидифферонные** ткани, образованные несколькими дифферонами. К первым относятся, например, сердечная мышечная ткань, состоящая из одного дифферона (дифферона кардиомиоцитов), гладкая мышечная ткань (в ней имеется только дифферон гладких миоцитов). Примером второго вида тканей является рыхлая волокнистая неоформленная соединительная ткань (РВНСТ), которая содержит диффероны фибробластов, макрофагов, тканевых базофилов, плазмоцитов, жировых клеток и др. Роль каждого из дифферонов в организации полидифферонных тканей неодинакова, поэтому выделяют **основной дифферон** (в РВНСТ, например, это дифферон фибробластов) и **второстепенные диффероны**.

В некоторых работах ставится знак равенства между понятиями «клеточная популяция», «клеточный дифферон», с одной стороны, и «ткань» - с другой стороны. Однако это представление является ошибочным, поскольку применимо лишь к монодифферонным тканям, образованным только клетками. Многие же ткани представляют собой не простую сумму клеток, а состоят из разнообразных клеток или клеток и неклеточных структур. В таких тканях выделяется основной дифферон (популяция) клеток, который, однако, является только частью ткани. Для понимания процессов, происходящих в дефинитивных тканях, необходимо рассмотреть типы клеточных популяций и механизмы регуляции их гомеостаза.

ТИПЫ КЛЕТОЧНЫХ ПОПУЛЯЦИЙ. МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ ГОМЕОСТАЗА В РАЗЛИЧНЫХ ТИПАХ КЛЕТОЧНЫХ ПОПУЛЯЦИЙ

В многоклеточном организме численность любой клеточной популяции жестко регулируется. Механизмы тканевого гомеостаза сложны и многогранны. На их полюсах находятся митоз и апоптоз.

Как отмечалось, существует три вида соматических клеток в зависимости от их жизненного цикла: стволовые; постмитотически обратимые; постмитотически необратимые. Из сочетания этих клеточных типов формируются клеточные популяции (*ткани*). По соотношению в клеточных популяциях клеток с различными клеточными циклами французский ученый К. Леблон разделил все клеточные системы (популяции) на три большие группы.

1. Статические (стабильные, стационарные) клеточные популяции. К этой группе он отнес такие клеточные популяции, в которых в зрелом состоянии имеются только дифференцированные клетки и полностью отсутствуют стволовые клетки. К таким клеточным популяциям относятся нервная и сердечная мышечная ткани. В них клетки в процессе дифференцировки необратимо теряют способность к делению, и общее число клеток не может увеличиваться. Напротив, с течением времени определенная часть клеток погибает путем апоптоза, а при старении организма этот процесс усиливается.

2. Растущие (увеличивающиеся в размерах) клеточные популяции. К этой группе относятся клеточные популяции с очень низким в норме темпом пролиферативных процессов. Одновременно и потеря клеток очень низка. Такие популяции содержат: 1) очень незначительное количество стволовых клеток (по мнению некоторых авторов, они вообще отсутствуют), число которых с возрастом неуклонно снижается; 2) дифференцированные клетки; 3) покоящиеся клетки.

Примером такого типа популяций может служить паренхима печени, почек, щитовидной железы. В эмбриогенезе популяция гепатоцитов размножается с большой скоростью, в начале постнатального развития число активно размножающихся гепатоцитов снижается, а продолжительность митотического цикла возрастает. У взрослых животных количество их падает до очень незначительных величин. Вместе с тем, при определенных ситуациях (удаление части органа) покоящиеся клетки быстро возвращаются в митотический цикл и, размножаясь, восстанавливают численность клеточной популяции.

3. Обновляющиеся популяции клеток. В этих популяциях достаточно интенсивное воспроизводство клеток уравнивается такой же интенсивной их потерей за счет апоптоза. Такие популяции состоят из: 1) относительно небольшой фракции стволовых клеток, которые делясь и дифферен-

цируясь в зрелые клетки, поддерживают численность клеточной популяции. Эти клетки большую часть своего жизненного цикла проводят в состоянии продленного G₁-периода. 2) постмитотически необратимых клеток, выполняющих основные функции популяции. 3) дифференцирующихся клеток

В зависимости от типа клеточной популяции различны и механизмы поддержания ее гомеостаза.

1. В статических клеточных популяциях составляющие их клетки являются долгоживущими. Тем не менее, и они подвержены процессам старения, наиболее старые клетки не соответствующие функциональным запросам, погибают путем апоптоза. Регуляторные механизмы в таких популяциях направлены на уменьшение процессов изнашивания клеток, регуляцию в них внутриклеточной регенерации и апоптоза.

2. В растущих клеточных популяциях регуляторные механизмы могут быть направлены на:

1) изменение процесса входа или выхода клеток в (из) состояние(я) покоя; 2) изменение длительности митотического цикла клеток; 3) изменение скорости дифференцировки клеток; 4) изменение интенсивности апоптоза клеток.

3. В обновляющихся клеточных популяциях регуляция может быть приложена к: 1) выходу или входу стволовой клетки из (в) продленного (ый) G₀-период; 2) изменению длительности митотического цикла стволовых клеток; 3) изменению интенсивности апоптотической гибели клеток, которая в нормальных условиях достаточно высока.

В последнем случае численность клеточной популяции будет зависеть от соотношения митотической активности и апоптотической гибели клеток: а) при уравнивании их популяция находится в стационарном состоянии; б) при преобладании пролиферативных процессов отмечается прирост клеток, гипертрофия ткани, адаптация к вредным факторам; в) при преобладании апоптотической гибели наблюдается убыль клеточной популяции, что может иметь место при возвращении ткани после гипертрофии к исходному состоянию, атрофии ткани (малокровие, язвы и т.д.).

Таким образом, клеточные популяции (диффероны) являются основными составными компонентами тканей, а составляющие их клетки - основной разновидностью **тканевых элементов**. Поэтому недопустимо ставить знак равенства между клеточной популяцией (диффероном) и тканью.

ТКАНЕВЫЕ ЭЛЕМЕНТЫ

Каждая ткань состоит из составных частей, или элементов, которые называются **тканевыми (структурными) элементами**. По современным представлениям, существуют три основных вида тканевых элементов.

1. Основным, ведущим тканевым элементом является **клетка**;

2. **Межклеточное (промежуточное) вещество**, часто именуемое **внеклеточным матриксом**;

3. **Симпласт**.

Некоторые авторы к числу тканевых элементов относят также **синцитий** (Афанасьев Ю.И. и соавторы 1989; Быков В.Л., 1998) и **постклеточные структуры** (Быков В.Л., 1998).

Клетка - главный тканевой элемент. В результате ее деятельности или преобразования образуются все остальные виды тканевых элементов.

Межклеточное вещество - это тканевой элемент, синтезируемый и секретлируемый особыми синтезирующими клетками, в составе ткани находящийся между клетками, составляя их микросреду. В соединительной ткани основными продуцентами межклеточного вещества являются **фибробласты**. Межклеточное вещество состоит из **основного (аморфного) вещества** и **волокон**. Основное вещество - это матрикс ткани, выполняющий метаболическую, гомеостатическую, трофическую, регуляторную роль. Оно состоит из воды, белков, сложных углеводов, липидов, минеральных веществ. Основное вещество может быть в состоянии **золя** (более жидкое) и **геля** (студнеобразное), а в костной ткани - в твердом, минерализованном состоянии. Волокна в составе ткани выполняют опорно-механическую, формообразующую функции, функцию эластичности, регулируют функции клеток. Они делятся на **коллагеновые, эластические, ретикулярные**. Межклеточное вещество является тканевым элементом соединительных тканей, В некоторых разновидностях этих тканей оно является функционально ведущим тканевым элементом. Его строение более подробно будет изучено в главе 8, посвященной соединительным тканям.

Симпласт - это значительный по размерам участок цитоплазмы, ограниченный оболочкой и содержащий большое количество ядер. Симпласты образуются путем слияния однотипных малодифференцированных клеток. Этим они отличаются от **многоядерных клеток**, которые возникают в ходе многократных делений клеток без цитотомии. Примером симпласта является **миосимпласт**, входящий в состав поперечнополосатого мышечного волокна скелетной мышечной ткани и образующийся в эмбриогенезе путем слияния клеток малодифференцированных клеток **миобластов**. Вторым примером симпластов - **симпластотрофобласт** хориона. В зарубежной литературе термин "симпласт" практически не используется. Вместо него применяются термины "многоядерная клетка" или "синцитий".

Синцитий. В отечественной гистологической литературе под синцитием понимают совокупность клеток отростчатой формы, соединенных друг с другом цитоплазматическими мостиками. Различают "**ложные**" и "**истинные**" синцитии. В "ложных" синцитиях между отростками контактирующих клеток имеются типичные межклеточные контакты, т.е. отсутствует непрерывность цитоплазмы. Примерами такого синцития являются ретикулярная ткань, эпителий тимуса и пульпы эмалевого органа развивающегося зуба.

Примерами “истинного” синцития являются развивающиеся мужские и женские половые клетки. Синцитий и симпласт иногда называют *надклеточными структурами*.

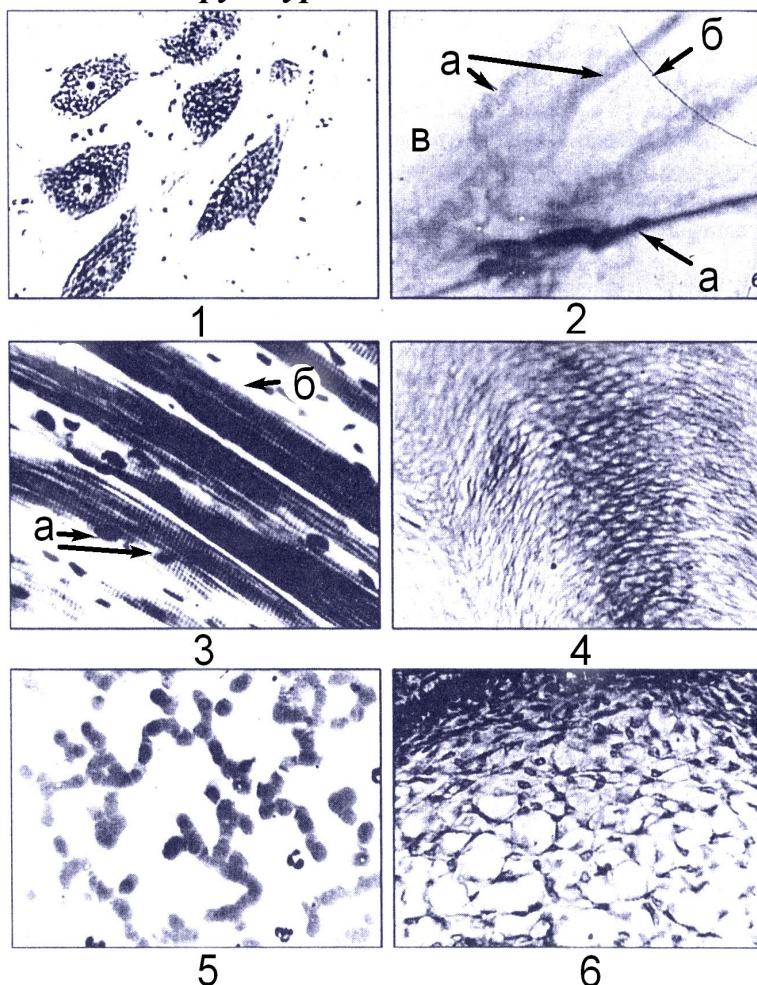


Рис. 4.22. Тканевые элементы: 1 – клетки (нейроны спинного мозга); 2 – межклеточное вещество: а – коллагеновые, б – эластические волокна; в – основное вещество; 3 – симпласт (поперечнополосатое скелетное мышечное волокно): а – ядра, б – цитоплазма (саркоплазма) симпласта; 4 – пример постклеточных структур – роговые чешуйки эпидермиса; 5 – то же, эритроциты крови человека; 6 – ложный синцитий пульпы эмалевого органа

Постклеточные структуры. Это такие производные клеток, которые в результате терминальной дифференцировки утратили

многие важнейшие признаки клеток: способность к репродукции, во многом обмен веществ и энергии и др. Это связано с потерей клеточного ядра и резкой редукцией цитоплазматических органелл. Одновременно в процессе терминальной дифференцировки постклеточные структуры приобретают свойства, позволяющие им в течение ограниченного времени выполнять некоторые узкоспецифические функции (функцию). К постклеточным структурам относятся эритроциты, тромбоциты, роговые чешуйки эпидермиса, волос, ногтей. В процессе дифференцировки в эритроцитах накапливается гемоглобин, осуществляющий связь кислорода и его транспорт. В тромбоцитах в гранулах накапливаются факторы свертывания крови, а также формируются компоненты цитоскелета, что позволяет им формировать тромбы при повреждении стенки сосудов. В роговых чешуйках создается мощная система тонофибрилл и формируется толстая, резистентная к повреждениям оболочка, что позволяет им осуществлять защитно-механическую функцию.

Таким образом, из изложенного видно, что симпласты, над- и постклеточные структуры являются производными клеток и, следовательно, второстепенными тканевыми элементами.

СТВОЛОВЫЕ И ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЕ КЛЕТКИ ТКАНЕЙ

Как видно из определения «клеточный дифферон», в его состав входят различные по степени дифференцировки клетки. Полюсными клетками клеточного дифферона являются стволовые клетки с одной стороны и дифференцированные – с другой. Одни дефинитивные ткани человеческого организма могут состоять из клеточных дифферонов, содержащих клетки всех стадий дифференцировки, в других же тканях процессы дифференцировки происходят в эмбриональном периоде, и в дефинитивном состоянии эти ткани представлены только дифференцированными клетками. Между этими тканями существуют выраженные морфофункциональные различия.

Стволовые, или **камбиальные** клетки представляют собой самоподдерживающуюся популяцию редко делящихся клеток, способных давать потомков, дифференцирующихся в различных направлениях под влиянием микроокружения (**факторов дифференцировки**). Эти клетки формируют **камбий** ткани в обновляющихся и растущих клеточных популяциях и тканях.

Стволовые клетки имеют следующие свойства:

1. Способны к дифференцировке в одном или в различных направлениях. В последнем случае говорят о **полипотентности** стволовых клеток. Такой способностью обладает, например, стволовая клетка крови. В процессе последовательных делений этой клетки происходит **коммитирование** - все большее ограничение потенциалов развития, заканчивающееся потерей полипотентности и **детерминацией** – выбором пути развития клетки.

2. Способны поддерживать постоянство численности своей популяции за счет двух процессов: редких митозов и дифференцировки в более зрелые клетки (после деления стволовой клетки одна из дочерних клеток остается стволовой, вторая - дифференцируется). Особо следует подчеркнуть, что стволовые клетки митотически делятся редко, большую часть своей жизни пребывают в состоянии покоя (G_0 -, или в продленном G_1 -периоде; при этом их хроматин конденсируется) и при необходимости вновь могут вступать в митотический цикл, давая полустволовые, интенсивно делящиеся клетки.

3. Это клетки имеют небольшие размеры, высокое ядерно-цитоплазматическое отношение; в их цитоплазме содержатся немногочисленные органеллы общего назначения: митохондрии, свободные рибосомы. Другие органеллы редуцированы или отсутствуют.

4. Для стволовых клеток характерен **аутосинтетический тип** обмена веществ: они синтезируют вещества только для собственных нужд.

5. Стволовые клетки, как правило, устойчивы к повреждающим факторам. Это обеспечивается плотной упаковкой хроматина в период митотического покоя. Кроме того, стволовые клетки часто защищены местоположе-

нием. Например, кроветворные стволовые клетки находятся в полостях костей; стволовые клетки эпидермиса лежат на дне эпидермальных гребешков, аналогичные клетки эпителия кишечника - в криптах, желудка - в железах, находящихся в соединительной ткани слизистой оболочки. Стволовые клетки эпидермиса, кроме того, содержат множество гранул меланина, поглощающего вредные для клеток ультрафиолетовые лучи.

5. Способны к дифференцировке в различных направлениях. В процессе ее наблюдается следующая последовательность: **стволовая клетка → полустволовая клетка → унипотентная предшественница → бластная клетка (активно делящаяся) → дифференцирующаяся клетка → дифференцированная клетка.**

Дифференцированные (специализированные) клетки - это клетки, которые приобрели окончательные черты строения, необходимые для выполнения специфических функций. Они имеют следующие свойства:

1. Не способны делиться.

2. У них деблокирована (экспрессирована) только та часть генома, которая обеспечивает выполнение специфических функций.

3. Имеют низкое ядерно-цитоплазматическое отношение. В существенно преобладающей по объему цитоплазме развиты специфические для каждого вида клетки органеллы в объеме, обеспечивающем выполнение функций.

4. Свойственен **гетеросинтетический** тип обмена веществ: клетки синтезируют и секретируют вещества для нужд организма.

5. Дифференцированные клетки имеют специфические черты строения для выполнения специфических функций и характерные тинкториальные свойства: базофилию цитоплазмы, полярность, развитие тех или иных органелл, характерную клеточную поверхность, определенное соотношение между гетеро- и эухроматином ядра и т.д. В связи с этим различные виды дифференцированных клеток имеют более разнообразные признаки, которыми они могут отличаться друг от друга, чем стволовые клетки.

ОБЩИЕ ФУНКЦИИ МНОГОКЛЕТОЧНЫХ КАК ОСНОВА ВОЗНИКНОВЕНИЯ ТКАНЕЙ В ФИЛО- И ОНТОГЕНЕЗЕ

Каждый организм имеет некоторую сумму функций, которые обеспечивают его существование. Прежде всего, сюда относятся функции **внутреннего** и **внешнего** обмена. Несомненно, что эти функции должны были первыми появиться в филогенезе. У примитивных животных они играют основную роль и возникли в результате появления и многослойности или двуслойности. Лежащие на поверхности клетки непосредственно соприкасались с внешней средой. Клетки, располагающиеся внутри, были отделены от внешней среды и источников питания наружными клетками. Они получали питательные вещества через поверхностные клетки, т.е. оказывались

в худших условиях питания. Однако вместе с тем они были защищены от внешних воздействий поверхностными клетками. На почве этих взаимоотношений и возникла, вероятно, внутренняя среда организма, отделенная от внешней среды барьером поверхностных клеточных элементов. Отсюда возникает вывод, что основными, а, следовательно, и наиболее общими функциями всякого многоклеточного организма должны являться:

1. **Пограничная функция, т. е. функция внешнего обмена.**

2. **Функция внутреннего обмена, т. е. функция организации внутренней среды, опорно-трофическая функция.**

Поскольку всякая функция обеспечивается тем или иным морфологическим компонентом, эволюция функций многоклеточного животного должна была сопровождаться развитием двух основных типов тканей, отвечающих за эти функции. Такими типами явились:

1. Пограничные, или барьерные ткани.

2. Ткани внутренней среды.

Пограничные (барьерные), или эпителиальные ткани представлены сплошными клеточными пластами, в которых клетки тесно связаны друг с другом при помощи межклеточных контактов. При этом клетки, составляющие эти пласты, полярно дифференцированы, т.к. одной своей поверхностью обращены к внешней, а другой - к внутренней среде.

Ткани внутренней среды, наоборот, состоят из клеток, не имеющих полярности. Кроме того, в их состав входит межклеточное вещество, которое в некоторых разновидностях тканей является функционально ведущим.

В процессе эволюции для обеспечения общего обмена организма появляется необходимость и в других функциях. Для того, чтобы меньше зависеть от источников питания, возникла необходимость в передвижении организма в окружающем пространстве, движения внутренних органов. Это потребовало возникновения сократимых или мышечных тканей. Усложнение строения животного потребовало усовершенствования его реактивности, а также интеграции всех составных частей организма, что, соответственно, обусловило возникновение нервной ткани. Эти два типа тканей, в отличие от двух первых типов (**ткани общего назначения**), называются **специализированными тканями**. В филогенезе они появились позже, чем ткани общего назначения, и возникли на их основе.

Итак, фундаментальными функциями многоклеточных организмов, приведшими к возникновению основных типов тканей, являются:

1. **Функция внешнего обмена, или пограничная, барьерная функция.**

2. **Функция внутреннего обмена (защитная, опорно-трофическая функция).**

3. **Функция сократимости, движения.**

4. **Функция возбудимости, реактивности, интегративная функция.**

КЛАССИФИКАЦИЯ ТКАНЕЙ

Первые классификации тканей, основанные на микроскопическом изучении строения и развития, были предложены в середине XIX века (А. Гассаль, Р. Келликер, Ф. Лейдиг). Согласно им выделяют 4 типа тканей: **эпителиальные; соединительные ткани с кровью; нервная ткань; мышечные ткани**. Эти классификации не претерпели существенных изменений, поскольку включают все типы тканей животного организма, а предложенные в последующем классификации только детализируют их.

Советский гистолог А.А. Заварзин положил в основу классификации тканей **эволюционный принцип**, основанный на фундаментальных функциях многоклеточных организмов, возникающих в процессе их развития (см. выше). Он разделил все ткани на следующие типы:

1. Ткани общего назначения:

1.1. Пограничные ткани.

1.2. Ткани внутренней среды.

2. Специализированные ткани:

2.1. Ткани мышечной системы

2.2. Ткани нервной системы.

Другим советским гистологом, Н.Г. Хлопиным, была предложена **генетическая классификация тканей**, т. е. классификация, в основу которой положены источники развития тканей. Эта классификация выглядит так.

1. ЭПИТЕЛИЙ

1.1. Эпидермальный тип

1.2. Энтеродермальный тип

1.3. Целонефродермальный тип

1.4. Эпендимоглиальный тип

1.5. Ангиодермальный тип.

2. СОЕДИНИТЕЛЬНАЯ ТКАНЬ И КРОВЬ

2.1. Соединительная ткань и лейкоциты

2.2. Эритроциты

2.3. Хорда и хордальный хрящ

2.4. Мезенхима

3. МЫШЕЧНАЯ ТКАНЬ

3.1. Миокард

3.2. Мезенхимная гладкая мышечная ткань

3.3. Соматическая миотомная мышечная ткань

3.4. Мионейральная ткань

3.5. Миоэпидермальная ткань

4. НЕРВНАЯ ТКАНЬ

Нейроны, нейроглия

Классификация Н.Г. Хлопина вскрывает гистогенетические связи между функционально и структурно различающимися тканями. Наибольшее распространение получила гистогенетическая классификация эпителиальных и мышечных тканей. В то же время, классификация соединительных тканей не является удачной, поскольку в ней как разновидности тканей рассматриваются эритроциты (на самом деле являющиеся разновидностью форменных элементов крови, постклеточными структурами) и мезенхима - тканевой зачаток, отсутствующий в дефинитивном организме.

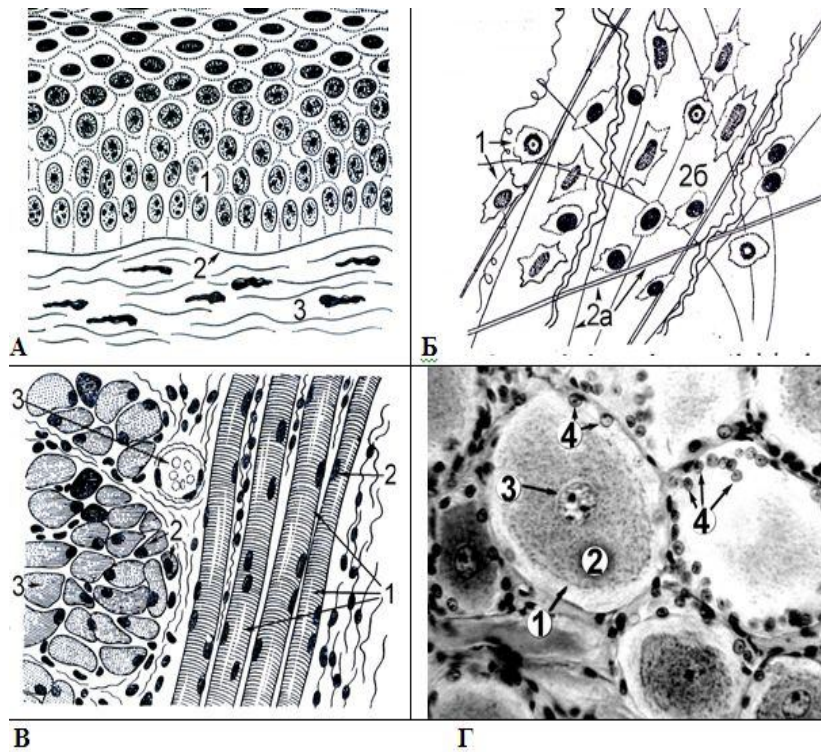


Рис. 5.2. Общий план строения 4 типов тканей. А – эпителиальная ткань: состоит только из клеток 1, которые располагаются в виде пласта на базальной мембране 2. Базальная мембрана отделяет эпителий от подлежащей соединительной ткани 3. Б – соединительная ткань: состоит из клеток 1 и межклеточного вещества 2, которое, в свою очередь, образовано волокнами 2а и основным веществом 2б. 3 – мышечная ткань (скелетная поперечнополосатая); образована симпластами 1 – длинными структурами с большим количеством ядер 2; 3 – поперечное сечение симпласта; 4 – окружающая симпласты соединительная ткань с кровеносным сосудом; г – нервная ткань: образована клетками: нервными клетками 1 и клетками нейроглии 4. 2 – цитоплазма нервной клетки; 3 – ядро нервной клетки

3 – мышечная ткань (скелетная поперечнополосатая): образована симпластами 1 – длинными структурами с большим количеством ядер 2; 3 – поперечное сечение симпласта; 4 – окружающая симпласты соединительная ткань с кровеносным сосудом; г – нервная ткань: образована клетками: нервными клетками 1 и клетками нейроглии 4. 2 – цитоплазма нервной клетки; 3 – ядро нервной клетки

РАЗВИТИЕ ТКАНЕЙ В ПРОЦЕССЕ ЭВОЛЮЦИИ

В ходе эволюции происходило возникновение, развитие и усложнение строения тканей. Ход эволюции тканей наиболее полно объясняют следующие теории.

Теория параллельных рядов. А.А. Заварзин разработал теорию эволюции тканей, которая называется теорией **параллельных рядов тканевой эволюции**, или теорией **параллелизма**. Суть этой теории заключается в том, что в ходе эволюции в разных ветвях филогенетического дерева самостоятельно, независимо, параллельно возникали одинаково построенные ткани, выполняющие сходные функции. Например, соединительная ткань ланцетника и млекопитающих выполняет одинаковые функции и поэтому

имеет общие черты строения. Теория параллельных рядов хорошо раскрывает причины эволюции тканей, а также возможности их адаптации.

Теория дивергентного развития тканей. Н.Г. Хлопин предложил оригинальную теорию эволюции тканей, которая называется **теорией дивергентного развития тканей**. Согласно этой теории, ткани в эволюции и онтогенезе развиваются дивергентно, возникая из уже существующих тканей путем расхождения признаков, что ведет к возрастающему разнообразию тканей. Эта теория показывает, как в ходе дивергенции из одного эмбрионального зачатка образуются ткани, постепенно приобретающие все более выраженные различия в строении и функциях. Например, развивающиеся из кожной эктодермы эпидермис и многослойный плоский эпителий роговицы глаза имеют больше сходств, чем различий, тогда как имеющие общий с ними источник развития эпителий аденогипофиза, эмаль зуба и другие ткани разительно от них отличаются.

Единая концепция эволюционного развития тканей. Теории А.А. Заварзина и Н.Г. Хлопина органично дополняют друг друга. Поэтому советские гистологи А.А. Браун, В.П. Михайлов объединили их в единую теорию эволюции тканей, которая утверждает, что **сходные тканевые структуры в различных ветвях филогенетического дерева возникли параллельно в ходе дивергентного развития**.

В развитие учения о тканях большой вклад внесли также многие другие отечественные и зарубежные ученые-гистологи. А.А. Максимов исследовал кровь и кроветворение, гистофизиологию соединительных тканей. Он предложил унитарную теорию кроветворения, охарактеризовал стволовую кроветворную клетку. Г.К. Хрущев посвятил свои исследования реактивным свойствам крови, а В.Г. Елисеев и его ученики (Ю.И. Афанасьев, Н.А. Юрина, А.Ф. Суханов, А.И. Радостина, Е.Ф. Котовский и др.) - гистофизиологии и реактивным свойствам соединительной ткани и крови. Закономерности регенерации тканей обстоятельно изучены Л.Д. Лиознером, М.А. Воронцовой, А.А. Клишовым. Вопросы дифференцировки тканей нашли отражение в трудах С.И. Щелкунова и А.А. Клишова. Изучению скелетной мышечной ткани посвящены фундаментальные труды А.Н. Студицкого и А.А. Клишова, сердечной мышечной ткани - П.П. Румянцева. Изучению нервной ткани посвятили свои труды русские гистологи Б.И. Лаврентьев и А.С. Догель. Они также внесли свой вклад в разработку нейронной теории. Лауреат Нобелевской премии испанский гистолог С. Рамон-и-Кахал также основное внимание уделил изучению строения нервной ткани и ее реактивных свойств. Он является одним из основоположников **нейронной теории**. Большой вклад в изучение нервной ткани внес также итальянский гистолог, Лауреат Нобелевской премии К. Гольджи.

ИСТОЧНИКИ РАЗВИТИЯ ТКАНЕЙ В ОНТОГЕНЕЗЕ. ЭМБРИОНАЛЬНЫЙ ГИСТОГЕНЕЗ

Как отмечалось, источником развития тканей являются эмбриональные зачатки. В свою очередь, они развиваются из зародышевых листков в процессе дифференцировки последних. Зачатки тканей в теле зародыша расположены вдоль длинной оси, формируя **осевой комплекс зачатков**. В его состав входят такие тканевые зачатки: кожная эктодерма; нервная трубка; нервный гребень; сомиты, включающие дерматом, миотом, склеротом; нефротом; спланхнотом; хорда; кишечная энтодерма; зародышевая мезенхима; Перечень тканей, развивающихся из каждого тканевого зачатка, приведен в разделе «Эмбриология человека». Процесс образования тканей в эмбриогенезе из тканевых зачатков называется **эмбриональным гистогенезом**. Механизмы гистогенеза достаточно сложны и включают следующие компоненты (подробнее см. в разделе "Эмбриология человека"): 1. Деление клеток. 2. Рост клеток. 4. Адгезия клеток и межклеточные взаимодействия. 5. Детерминация. 6. Дифференцировка. 3. Запрограммированная гибель клеток (апоптоз). 7. Эмбриональная индукция. 8. Миграция клеток. 9. Сегрегация клеток.

ПОНЯТИЕ О КАМБИАЛЬНЫХ И НЕКАМБИАЛЬНЫХ (СТАЦИОНАРНЫХ) ТКАНЯХ, МЕХАНИЗМАХ ИХ ГИСТОГЕНЕЗА

В результате вышеупомянутых механизмов гистогенеза образуются **камбиальные** и **некамбиальные** ткани.

Камбиальными называются ткани, в которых на протяжении всего постнатального онтогенеза содержатся стволовые, или **камбиальные** клетки. Гистогенез таких тканей в упрощенном виде происходит так: одна часть клеток после деления подвергается детерминации, дифференцировке, специализации, после чего выполняет специфические функции. Другая часть клеток остается в недифференцированном состоянии, играя роль стволовых клеток. При старении и гибели первой группы клеток камбиальные клетки начинают делиться, затем одна из образовавшихся клеток дифференцируется, специализируется и выполняет функцию вместо погибшей клетки, а вторая остается стволовой. Таким способом сохраняется и поддерживается на постоянном уровне популяция стволовых клеток.

К камбиальным тканям относятся соединительные, эпителиальные, мышечные ткани (за исключением сердечной). В свою очередь, камбиальные ткани делятся на две группы: **камбиальные обновляющиеся** и **камбиальные растущие**. В камбиальных обновляющихся тканях пул стволовых клеток остается на протяжении всей жизни (РВНСТ, кровь, некоторые эпителиальные ткани). В других тканях (поперечнополосатая мышечная ткань, эпителий печени и др.) пул стволовых клеток постепенно снижается до очень низкого уровня или совсем исчезает при достижении дефинитивного

строения. Объем таких тканей постепенно увеличивается за счет внутриклеточной регенерации. Это камбиальные растущие ткани.

Некамбиальные ткани - это ткани, в которых камбиальные клетки отсутствуют. В ходе эмбрионального гистогенеза клетки этих тканей размножаются путем деления до достижения необходимого их количества, а затем перестают делиться, детерминируются, дифференцируются, специализируются и начинают выполнять специфические функции. При этом стволовых клеток в тканях не остается, и их регенерация осуществляется только на внутриклеточном уровне.

Подобное разделение тканей на группы в соответствии с регенераторными потенциями перекликается с приведенной в главе 4 классификацией клеточных популяций К. Леблота (статические, растущие и обновляющиеся клеточные популяции).

ТКАНЕВОЙ ГОМЕОСТАЗ. АДАПТАЦИЯ И РЕГЕНЕРАЦИЯ ТКАНЕЙ И ЕЕ ТИПЫ. МЕТАПЛАЗИЯ

Тканевой гомеостаз - это совокупность процессов поддержания постоянства структурно-функциональной организации ткани. Он реализуется следующими механизмами.

1. Поддержание дифференцировки клеток. Ткань - сложное сочетание взаимодействующих клеточных дифферонов. Находясь в ткани в одинаковых условиях существования, они тем не менее сохраняют свои различия, свою специфическую дифференцировку благодаря клеточной памяти.

2. Поддержание нормального, необходимого количества клеток (механизмы см. выше).

3. Поддержание необходимого объема внеклеточного матрикса (межклеточного вещества). Внеклеточный матрикс сам включается в процессы реализации тканевого гомеостаза, поддерживая дифференцированное состояние клеток, регулируя клеточное обновление и препятствуя апоптозу.

4. Обеспечение оптимального протекания обмена веществ и энергии.

5. Поддержание нормального уровня физиологической регенерации как на клеточном, так и на внутриклеточном уровне.

Регуляция тканевого гомеостаза. Она осуществляется тканеспецифическими и общими механизмами. **Тканеспецифическая регуляция** включает все механизмы регуляции численности клеточных популяций (**внутриклеточные: ядерные, цитоплазматические, мембранные регуляторы митоза и апоптоза; межклеточные:** кейлонная регуляция пролиферации, действие индукторов и т.д.). К тканеспецифической регуляции относится также регуляция функциональной активности клеток, в том числе и клеток-продуцентов межклеточного вещества. Эта регуляция осуществляется внутритканевыми факторами - **медиаторами, цитокинами** и т.д.

К общим механизмам регуляции тканевого гомеостаза относятся нервная, эндокринная и иммунная регуляция.

Строение ткани всегда отражает ее функции. Весь организм, а вместе с ним любой орган и любая ткань постоянно приспосабливаются к непрерывно изменяющимся условиям функционирования. Поэтому в реальной жизни имеет дело не тканевой гомеостазом, а с тканевой **гомеокинез**, предполагающий постоянные адаптивные перестройки тканей.

Адаптация ткани - это приспособление ее к изменяющимся условиям внешней и внутренней среды. Адаптация имеет место тогда, когда в ткани или других иерархических системах нет выраженного повреждения, а имеет место только некоторое изменение действия неблагоприятного фактора. При возникновении повреждения ткани включаются **компенсаторные (восстановительные) реакции**. В этих случаях для возмещения дефекта включаются сохранившиеся части тканей. В реальной жизни чаще возникает комбинация адаптивных и компенсаторных реакций, поэтому говорят о **компенсаторно-приспособительных реакциях** в тканях.

Комбинации компенсаторно-приспособительных реакций в тканях, которые наблюдаются в организме для поддержания тканевого гомеостаза, разнообразны, но принципы их реализации однотипны.

1. Непрерывное изменение режима функционирования ткани в соответствии с колебаниями силы и частоты действия возмущающего фактора. Как правило, осуществление компенсаторно-приспособительных реакций сопряжено с усилением функций, основанным на структурном обеспечении. Значительно реже имеет место приспособительное ослабление функций, например, снижение секреции потовых желез в условиях действия низких температур для уменьшения теплоотдачи, или охранительное торможение в нервной ткани. Однако чаще ослабление функций ткани свидетельствует о переходе в состояние покоя. Такое почти универсальное значение усиления функций как внешнего элемента любой компенсаторно-приспособительной реакции объясняется тем, что в процессе эволюции организм в основном подвергался возбуждающим и разрушительным, а не успокаивающим воздействиям внешней среды, и нейтрализация их была возможна только путем интенсификации функций тканей и органов.

2. Усиление функции возможно за счет прироста функционирующих структур ткани: клеток, внеклеточного матрикса, симпластов и др. Прирост количества функционирующих структур ткани возможен:

а) за счет включения в функции не задействованных в данный момент компонентов ткани. В покое действует **принцип так называемого попеременного (асинхронного) функционирования одноименных структур**. Например, в сердечной мышечной ткани в покое активно сокращается только часть кардиомиоцитов, другие в это время “отдыхают”; в них происходит внутриклеточная регенерация. При усилении физической нагрузки в работу включается большее число или все кардиомиоциты.

б) прирост количества клеток в ткани возможен либо за счет увеличения митотической активности клеток, либо за счет уменьшения их апоптотической гибели, либо путем сочетания этих процессов. Количество внеклеточных структур увеличивается путем их усиленного биосинтеза. В состоянии покоя биосинтез межклеточного вещества уравновешен его распадом. При адаптации деятельность клеток-продуцентов межклеточного вещества (*фибробластов*) активизируется, а клеток, его разрушающих (*фиброкlastов*) - подавляется. Кроме того, в процесс созидания межклеточного вещества включаются клетки конечных стадий фибробластического ряда – *фиброциты*, которые в условиях нормы прекратили свою синтетическую деятельность. После снятия нагрузки происходит обратный процесс, и объем межклеточного вещества возвращается к норме.

3. Важный принцип компенсаторно-приспособительных изменений - принцип экономизации, целесообразности: в организме никогда не содержатся избыточные структуры. Он предпочитает строить их заново. Поэтому, если действие возмущающих факторов прекращается, объем ткани гипертрофированной ткани постепенно возвращается к исходному.

4. В тканях, образованных стационарными клеточными популяциями, структурная сторона компенсаторно-приспособительных процессов реализуется за счет гипертрофии и гиперплазии органелл либо за счет сочетания этих процессов. Это приводит к гипертрофии клеток и уменьшению влияния на них вредного фактора. Может включаться и *синхронизация функционирования внутриклеточных структур*, для которых также действует принцип асинхронного функционирования.

5. Очень важный механизм адаптации ткани - увеличение скоростей биологических реакций. Диапазон этих изменений очень велик: в экстремальных условиях их интенсивность возрастает в десятки-сотни раз.

6. Какой бы срочной ни была компенсаторно-приспособительная реакция, она никогда не осуществляется на чисто функциональной основе, а всегда имеет под собой соответствующую структурную базу (Д.С. Саркисов).

Регенерация - это способность клеток, тканей, органов восстанавливать погибшие, утраченные части. Регенерация направлена на сохранение определенного уровня структурно-функциональной организации ткани.

Различают *физиологическую* и *репаративную* регенерацию.

Физиологическая регенерация протекает в условиях нормы. В организме постоянно происходят старение и смерть клеток, и при помощи физиологической регенерации ткани поддерживают свое постоянство, клеточный гомеостаз. В норме между гибелью и восстановлением тканевых элементов существует динамическое равновесие. По топографическому признаку физиологическая регенерация делится на несколько видов:

1. Мозаичная регенерация. В данном случае регенерация осуществляется во многих, мозаично расположенных участках ткани. В этих же участках происходит и гибель стареющих элементов, т.е топография восстановления и гибели элементов ткани совпадают. Примером являются РВНСТ, мезотелий, эндотелий.

2. Зональная регенерация. Клетки ткани делятся в одной зоне ткани, а погибают - в другой, т.е. существует территориальное разобщение между процессами гибели и восстановления элементов ткани. Примером являются многослойные эпителии, эпителий коры надпочечника и др.

3. Дистантная регенерация. В этом случае восстановление тканевых клеток ткани происходит в одних органах, а их физиологическая гибель - в других органах (пример - кроветворные ткани: эритроциты образуются в красном костном мозге, а погибают в селезенке; лейкоциты, образовавшись в костном мозге, разрушаются в различных органах и тканях).

Репаративная регенерация - это возникновение новых или гипертрофия оставшихся элементов ткани в ответ на повреждение. В основе физиологической и репаративной регенерации лежат одни и те же механизмы, которые реализуются как на внутриклеточном, так и на клеточном уровне. Поэтому различают *внутриклеточную* и *клеточную* регенерацию.

Внутриклеточная регенерация - регенерация органелл клеток, увеличение их числа и размеров (*гиперплазия, гипертрофия* и их сочетание).

Клеточная регенерация - это деление клеток и увеличение их числа, в результате чего происходит замещение погибших клеточных элементов ткани. Часто как синоним клеточной регенерации используют термин “пролиферация”, обозначающий увеличение количества клеток на основе их митотического деления.

Регенераторные способности ткани зависят от того, есть или нет в ней камбиальные клетки. Некамбиальные ткани регенерируют только на внутриклеточном уровне. Камбиальные ткани могут сочетать как клеточный, так и внутриклеточный уровень регенерации.

ИЗМЕНЧИВОСТЬ ТКАНЕЙ

Строение тканей закреплено в геноме составляющих ее клеток и в значительной мере постоянно на протяжении всей жизни организма. Вместе с тем, каждая ткань подвергается определенным изменениям, пределы которых ограничены. Эти изменения могут быть двух видов.

1. Возрастные изменения: уменьшение количества клеток; снижение способности к их размножению и регенерации; снижение и нарушение обмена веществ; дистрофические изменения межклеточного вещества и др. Очень часто возрастные изменения сопровождаются **атрофией** ткани - снижением ее объема и функциональной активности. Атрофия ткани является следствием атрофии и уменьшения размеров клеток, их числа, объема межклеточного вещества, или наступает при сочетании этих изменений.

2. Изменения тканей в процессе адаптации к неблагоприятным воздействиям: увеличение митотической активности клеток; их гиперплазия и гипертрофия; усиление синтеза межклеточного вещества и в результате увеличение общего объема ткани - **гипертрофия**, которая наступает или при реализации одного из указанных факторов, или при их сочетании.

При длительном действии неблагоприятных факторов может наблюдаться **метаплазия** ткани - превращение одной разновидности ткани в другую, родственную разновидность. Метаплазия возможна только в пределах одного типа ткани, возникшего из одного тканевого зачатка. Она чаще встречается в эпителиях и в тканях внутренней среды, реже - в других тканях. Метаплазия эпителия чаще всего проявляется в виде перехода многорядного реснитчатого эпителия в многослойный плоский эпителий (например, в дыхательных путях при хроническом бронхите у курильщиков; при недостатке витамина А и др.). Метаплазия соединительной ткани с образованием хрящевой и костной тканей может наблюдаться в рубцах, стенке аорты, стромах мышц. Метаплазии всегда предшествует пролиферация клеток, которые далее дифференцируются в нетипичные для нормы клетки. Метаплазия часто является предраковым состоянием. При полном прекращении действия на ткань неблагоприятных факторов, вызвавших метаплазию, может наступить обратный процесс, т. е. возвращение ткани к нормальному строению. Это явление называется **проплазией**.

РАДИОЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ И РАДИОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ ТКАНЕЙ

Радиочувствительность - это чувствительность тканей к действию ионизирующей радиации, тогда как **радиорезистентность** - устойчивость их к этому воздействию, и эти понятия противоположны по значению. Общая реакция ткани на облучение определяется: 1) количеством стволовых клеток; 2) величиной клеточной пролиферации; 3) скоростью утилизации зрелых клеток в здоровом и облученном организме.

Согласно **правилу Бергонье-Требондо**, клетки ткани тем более чувствительны к облучению, чем больше у них способность к пролиферации и чем они менее дифференцированы. Таким образом, радиочувствительность тканей зависит от типа клеточных популяций, их составляющих. Камбиальные обновляющиеся ткани обладают наибольшей радиочувствительностью. Эпителиальные ткани в целом обладают высокой радиочувствительностью и низкой радиорезистентностью. Особенно чувствительны к облучению многослойные эпителии. В то же время, однослойный кубический эпителий почек из-за очень низкой митотической активности достаточно радиостойчив.

РВНСТ обладает повышенной радиочувствительностью. После облучения в ней наблюдается интенсивная гибель клеток, особенно камбиальных.

Вместе с тем, способность РВНСТ к участию в воспалении сохраняется даже при интенсивных дозах облучения. Весьма чувствительны к облучению кроветворные ткани, тогда как плотная волокнистая соединительная ткань связок и сухожилий имеет высокую радиорезистентность.

Сердечная мышечная ткань относится к наиболее радиорезистентным тканям, т.к не содержит камбиальных клеток. Даже очень большие дозы облучения не приводят к заметным морфологическим изменениям миокарда. Скелетная мышечная ткань в дефинитивном состоянии содержит очень мало камбиальных клеток и также является радиорезистентной. Однако влияние радиации проявляется при регенерации и связано с поражением РВНСТ. Гладкая мышечная ткань относится к камбиальным и поэтому радиочувствительна.

Высокой устойчивостью к радиации обладает нервная ткань (нейроциты). Однако радиационное поражение последней проявляется при регенерации нервных волокон, что связано с поражением соединительной ткани и клеток глии, а также сосудистыми нарушениями.

Суммируя все данные о происхождении, строении, функциях, реактивных и регенераторных свойствах тканей, можно дать такое определение ткани.

Ткань - это иерархическая система организма, состоящая из тесно взаимодействующих клеточных дифферонов и их производных, которая в эмбриогенезе развивается из эмбриональных зачатков, обладает необходимыми регенераторными, адаптационно-компенсаторными свойствами и выполняет общие и частные функции организма.

ГЛАВА 6

ЭПИТЕЛИАЛЬНЫЕ ТКАНИ

ОБЩАЯ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Отдельные разновидности эпителиальных тканей отличаются друг от друга многими показателями, но вместе с тем имеют и общие морфофункциональные признаки.

1. Эпителиальные ткани представляют собой пласт клеток, лежащих на **базальной мембране** и занимающих **пограничное** расположение (Рис. 6.1). Эта особенность строения эпителиальных тканей обеспечивает выполнение ими пограничной и барьерно-защитной функций. Кроме пластов, эпителиальные ткани могут формировать клеточные тяжи, островки, фолликулы, трубочки, сети. Однако и в этих структурах можно увидеть подобие клеточных пластов. Обязательным свойством практически всех эпителиев является расположение их на базальной мембране, к которой они прикрепляются с помощью полудесмосом (строение и функции базальной мембраны описаны в данной главе ниже). Исключением являются, например, эпителии, формирующие тяжи: эпителий печени, аденогипофиза, парашитовидной железы, коры надпочечника. В этих эпителиях базальная мембрана отсутствует.

2. Эпителиальные ткани образованы одним видом тканевых элементов - клетками. Отсутствие межклеточного вещества позволяет эпителиоцитам тесно контактировать друг с другом с помощью межклеточных контактов, что также обеспечивает выполнение барьерно-защитной функции. Существуют различные типы межклеточных контактов.

- 1) **адгезионные**: опоясывающие и точечные десмосомы;
- 2) **замыкающие (плотные)**;
- 3) **коммуникационные (щелевые)**.

Тип контактов определяется функциями эпителия. С базальной мембраной эпителиоциты контактируют с помощью полудесмосом.

3. Для эпителиальных тканей характерна **полярность**, или **вертикальная анизоморфия**. В однослойных эпителиях полярны эпителиальные клетки (эпителиоциты), т.е. они имеют **апикальный** и **базальный** полюсы, различающиеся по строению. В базальной части клеток обычно располагаются ядра, гранулярная ЭПС, митохондрии; в надъядерной части клетки лежит комплекс Гольджи. В апикальном полюсе содержатся гранулы секрета, микроворсинки, стереоцилии, реснички. Полярность эпителиоцитов детерминирована генетически, имеются гены, отвечающие за нее. Установлено, что эти гены определяют, в частности, различный липидный и белковый со-

став плазмолеммы базального и апикального полюсов. У многослойных эпителиев полярность клеток сменяется полярностью слоев: базальный

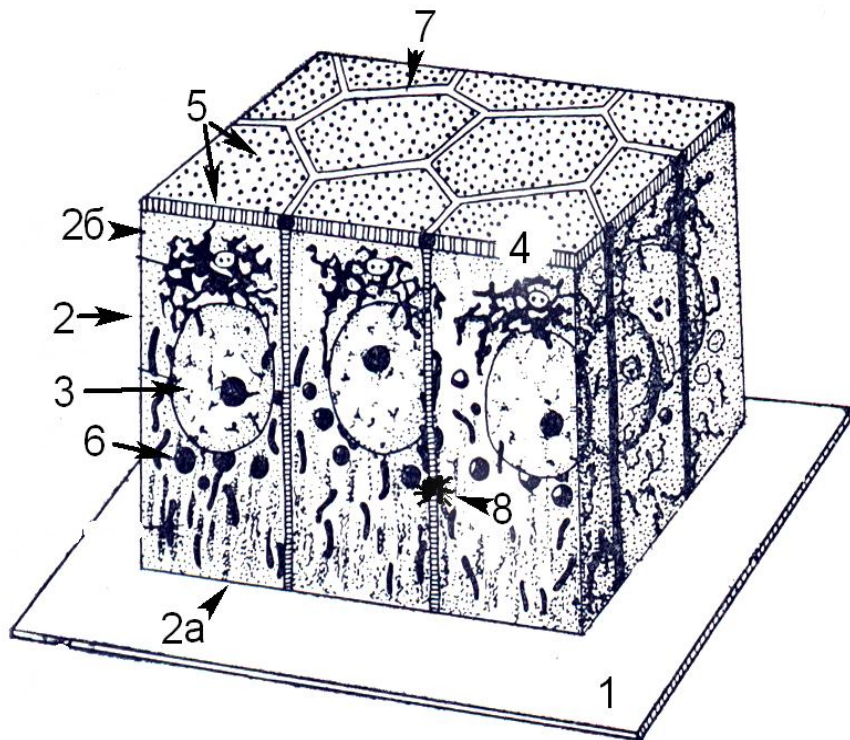


Рис 6.1. Общая схема строения эпителия (на примере однослойного призматического каемчатого эпителия кишки): 1 – базальная мембрана; 2 – эпителиоцит: а – базальный, б – апикальный полюсы; 3 – ядро эпителиоцита; 4 – комплекс Гольджи; 5 – щеточная каемка (микроворсинки); 6

- митохондрии; 7 – опоясывающая десмосома; 8 – точечная десмосома

и поверхностный слой имеют разное строение. Для некоторых однослойных эпителиев (например, эпителий слизистой оболочки кишки, эпителий воздухоносных путей), помимо вертикальной, характерна **горизонтальная анизоморфия**. В этом случае в состав эпителия входят различные по строению и функциям клетки, соседствующие друг с другом.

4. Эпителиоциты всех эпителиальных тканей содержат в цитоплазме особый вид промежуточных филаментов, которые называются **кератиновыми филаментами** и состоят из цитокератинов различного типа. Для каждого вида эпителия характерен свой особый набор цитокератинов, рассматриваемых в качестве маркеров эпителиальных тканей. Иммуногистохимическое выявление конкретного цитокератина позволяет определить принадлежность исследуемой ткани к той или иной разновидности эпителиев, что имеет важное значение в диагностике и последующем лечении опухолей.

5. В эпителиях отсутствуют собственные сосуды, их питание идет через **базальную мембрану** (см. ниже) путем диффузии веществ из сосудов соединительной ткани (единственное исключение - эпителий сосудистой полоски внутреннего уха). Практически всегда эпителий находится в тесном взаимодействии с соединительной тканью. В коже это **дерма**, в слизистых и серозных оболочках – **собственная пластинка**, В паренхиматозных органах эпителиальные структуры (**паренхима**, или рабочая часть органа, отвечающая за его основные функции) окружены соединительной тканью, кото-

рая называется *стромой* (греч. *Stroma* – подстилка, постель). Исключением является, например, эпителий внутреннего листка капсулы нефронов и эпителий альвеол. Эти эпителии лежат только на базальной мембране, а подлежащая соединительная ткань отсутствует.

6. Эпителий, как правило, хорошо иннервируется.

7. Для эпителиальных тканей характерны 6 основных функций: **пограничная, барьерно-защитная, секреторная, экскреторная (выделительная), всасывательная (резорбтивная), рецепторная**. Каждая из этих функций в различных эпителиях может проявляться в различном объеме, причем на первое место могут выступать одна-две функции. Так, в покровных эпителиях доминирует барьерно-защитная функция, у железистого эпителия на первое место выступает секреторная функция, у сенсорного – рецепторная и т.д.

8. Регенераторные свойства эпителиальных тканей, как правило, высокие, выполняются за счет митотического деления камбиальных клеток, т.е. на клеточном уровне. Наибольшей способностью к регенерации на клеточном уровне способны покровные эпителии. Некоторые эпителии могут совмещать клеточную регенерацию с внутриклеточной. К таким эпителиям обычно относятся эпителии, формирующие железы (железистые эпителии). У некоторых железистых эпителиев способность к регенерации на клеточном уровне крайне мала или отсутствует вообще (например, у эпителия островков Лангерганса поджелудочной железы).

9. Источниками развития эпителиальных тканей являются тканевые зачатки, возникающие из всех трех зародышевых листков. При этом из каждой эктодермы развиваются многослойные, из энтодермы и мезодермы – однослойные эпителии.

КЛАССИФИКАЦИЯ ЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ ТКАНЕЙ

А) Функциональная классификация: 1) покровный эпителий; 2) железистый (секреторный) эпителий, 3) сенсорный (чувствительный) эпителий.

Б) Морфологическая классификация:

ОДНОСЛОЙНЫЙ ЭПИТЕЛИЙ	МНОГОСЛОЙНЫЙ ЭПИТЕЛИЙ
1. Многорядный	1. Плоский: а) неороговевающий
2. Однорядный	б) ороговевающий
а) плоский	2. Кубический
б) кубический	3. Призматический
в) призматический	4. Переходный

В) Генетическая классификация (по источникам развития, Н.Г. Хлопин).

1. **Эпителий эктодермального типа.** Развивается из кожной эктодермы.

2. **Эпителий энтодермального типа.** Источником развития для этого эпителия служит кишечная энтодерма.

3. **Эпителий целонефродермального типа.** Развивается из мезодермы: листков спланхнотома (мезотелий, эпителий коры надпочечника, половых желез) и нефротома (эпителий канальцев нефрона).

4. **Эпителий эпендимоглиального типа** развивается из нейроэктодермы (эпендима, задний эпителий роговицы, периневральный эпителий).

5. **Эпителий ангиодермального типа (эндотелий).** Развивается из мезенхимы.

СТРОЕНИЕ ЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ ТКАНЕЙ

ПОКРОВНЫЙ ЭПИТЕЛИЙ (Рис. 6.2-6.3)

Однослойные эпителии. Для однослойных эпителиев характерно **расположение всех эпителиоцитов на базальной мембране.** В зависимости от соотношения высоты и ширины эпителиоцитов они делятся на *плоские, кубические* и *призматические* (Рис. 6.2, 6.3)). В плоских эпителиях высота клеток существенно ниже их ширины, в кубических высота и ширина клетки примерно одинаковые, а при преобладании вертикального размера клетки над ее шириной эпителии являются призматическими. В свою очередь, призматические эпителии подразделяются на *однорядные* и *многорядные*. В однорядных эпителиях все клетки имеют одинаковую высоту, и ядра их формируют один ряд. В многорядных эпителиях высота образующих эпителий клеток различная, поэтому ядра формируют несколько рядов. Такие эпителии иногда называют *псевдомногослойными*, поскольку в связи с неотчетливым выявлением на гистологических препаратах клеточных границ создается впечатление многослойности. Однако если окрасить препарат такого эпителия специальным способом, позволяющим выявить границы клеток, можно видеть, что все клетки эпителия располагаются на базальной мембране. **Однослойный плоский эпителий.** Он представлен эпителием серозных оболочек (*мезотелий*), *эндотелием* кровеносных и лимфатических сосудов, формирует тонкий отдел нефрона, а также выстилку альвеол, входит в состав *примордиальных* фолликулов яичника и др. Общим свойством однослойных плоских эпителиев является весьма незначительная (иногда ультрамикроскопическая) толщина эпителиального пласта, что обеспечивает успешную диффузию через него метаболитов и газов. Камбиальные клетки в однослойных плоских эпителиях, как правило, лежат мозаично.

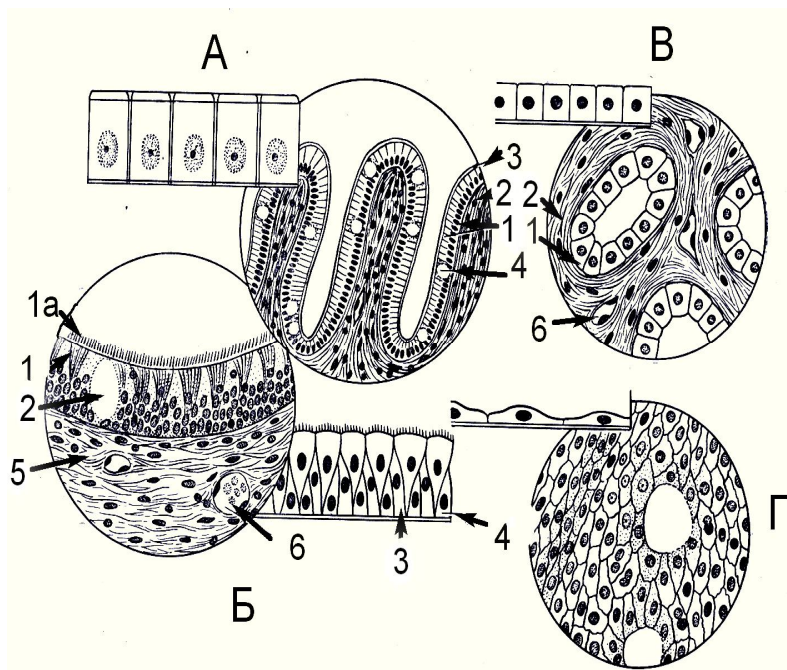


Рис. 6.2. Однослойные эпителии: А – однослойный однорядный каемчатый эпителий тонкой кишки: 1 – базальная мембрана; 2 – подлежащая соединительная ткань; 3 – каемчатые клетки; 4 – бокаловидная клетка; Б – однослойный однорядный призматический реснитчатый эпителий трахеи: 1 – реснитчатая клетка; 1а – реснички; 2 – бокаловидная клетка; 3 – большая вставочная клетка; 4 – малая вставочная клетка; 5 – соединительная ткань с кровеносным сосудом 6; В – однослойный кубический эпителий почки: 1 – кубические эпителиоциты; 2 – соединительная ткань; 6 – кровеносный сосуд; Г – однослойный плоский эпителий (мезотелий)

тельная ткань с кровеносным сосудом 6; В – однослойный кубический эпителий почки: 1 – кубические эпителиоциты; 2 – соединительная ткань; 6 – кровеносный сосуд; Г – однослойный плоский эпителий (мезотелий)

Мезотелий состоит из клеток *мезотелиоцитов*, между которыми при импрегнации серебром хорошо видны границы, имеющие вид зубчатых линий. При изучении в стандартном световом микроскопе мезотелиоциты не отличаются друг от друга, однако методом автордиографии среди них обнаружены два функциональных типа клеток: *малодифференцированные* и *дифференцированные*. Могут встречаться многоядерные, а также погибающие путем апоптоза клетки. Доминирующими функциями мезотелия являются разграничительная, всасывательная, секреторная (секреция серозной жидкости). Благодаря постоянно влажной поверхности мезотелий обеспечивает легкую подвижность покрываемых им органов. При воспалении может происходить массивное удаление погибающих эпителиоцитов с поверхности эпителия, что в связи с высокой адгезивностью обнажаемой при этом соединительной ткани ведет к склеиванию органов или их частей (*спаечный процесс*). Благодаря уравниванию процессов секреции и обратного всасывания жидкости ее объем в серозных полостях в норме постоянный. При патологии может происходить накопление жидкости в этих полостях (накопление ее в полости брюшины называется *асцитом*). Источником развития мезотелия является спланхнотом мезодермы.

Эндотелий – эпителий сосудов. Выстилает также заднюю камеру глаза. Он образован плоскими клетками *эндотелиоцитами*, лежащими в один слой на базальной мембране. Объем цитоплазмы и содержание в ней оргanelл может колебаться в зависимости от функциональной активности клеток. Характерным признаком эндотелиоцитов является наличие

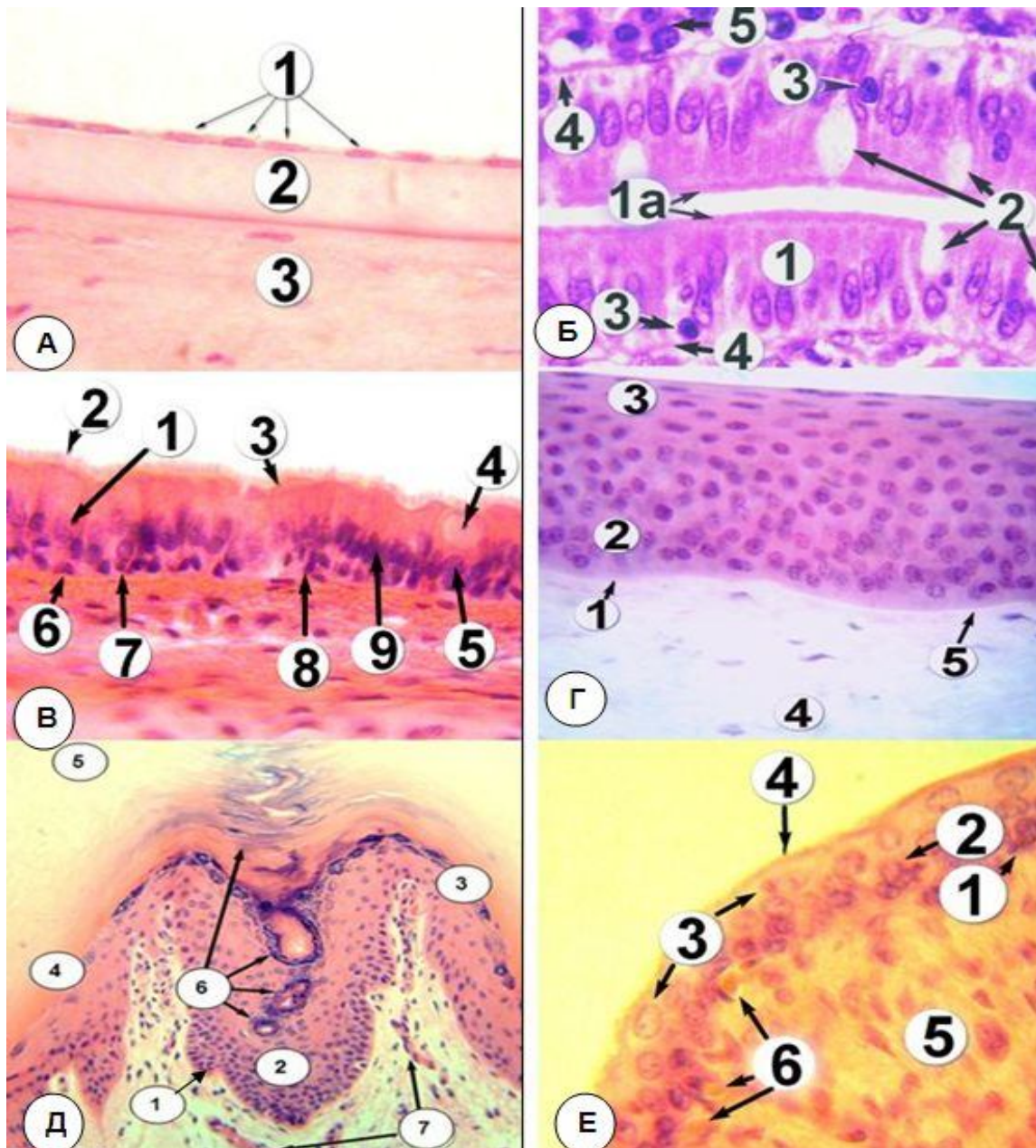


Рис. 6. 3. Строение различных видов эпителия

А – однослойный плоский эпителий (задний эпителий роговицы глаза; эндотелий передней камеры глаза): 1 – эпителий; 2 – утолщенная базальная мембрана; 3 – соединительная ткань;

Б – однослойный столбчатый эпителий тонкой кишки: 1 – клетка; 1а – микроворсинчатая каемка; 2 – бокаловидная клетка; 3 - внутриэпителиальный лимфоцит; 4 – базальная мембрана; 4 – соединительная ткань;

В – многорядный столбчатый реснитчатый эпителий: 1 – реснитчатый эпителиоцит; 2 – реснички; 3 – базальные тельца ресничек; 4 – бокаловидная клетка; 5 – ядро этой клетки; 6 – базальный эпителиоцит; 7 – базальная мембрана; 8 - ядро вставочного эпителиоцита; 9 – ядра реснитчатых эпителиоцитов;

Г – многослойный плоский неороговевающий эпителий (передний эпителий роговицы глаза): 1 – базальный слой; 2 – промежуточный слой; 3 – поверхностный слой; 4 – базальная мембрана; 5 – соединительная ткань;

Д – многослойный плоский эпителий (эпидермис): 1 – базальный слой; 2 – шиповатый слой; 3 – зернистый слой; 4 – блестящий слой; 5 – роговой слой; 6 -

внутриэпидермальный выводной проток потовой железы; 7 – кровеносные сосуды в соединительной ткани;

Е – уротелий (переходный эпителий) при растянутом органе: 1 – базальный слой; 2 – промежуточный слой; 3 – поверхностный слой уротелия; 4 – пластинка уротелия; 5 – соединительная ткань; 6 – кровеносные сосуды

пиноцитозных пузырьков – системы транспорта веществ. Эндотелий участвует в обмене веществ и газов между кровью (лимфой) и тканями органов. В последнее время показана выраженная эндокринная функция эндотелия (см. Сердечно-сосудистую систему). Регенераторные способности эндотелия высокие, регенерация осуществляется на клеточном уровне благодаря наличию лежащих мозаично в составе эндотелия камбиальных клеток. Источником развития эндотелия является мезенхима, клетки которой дифференцируются в особую клеточную линию *ангиобластов*, мигрирующих в эмбриогенезе во все органы. Несмотря на очевидное сходство эндотелия с эпителиями (наличие базальной мембраны, отсутствие межклеточного вещества и др.) не все поддерживают точку зрения о принадлежности его к эпителиальным тканям.

Эпителий альвеол участвует в газообмене. В его составе, в отличие от мезотелия и эндотелия, имеется несколько разновидностей эпителиоцитов: респираторные, осуществляющие газообмен, секреторные, синтезирующие *сурфактант* – вещество, препятствующее спадению альвеол, сенсорные, анализирующие газовый состав воздуха. Однослойный плоский эпителий тонкого отдела нефронов почек осуществляет пассивную реабсорбцию воды. В его составе имеются также клетки, синтезирующие соляную кислоту для подкисления мочи. Подробнее об этих эпителиях см. Дыхательную и мочевыделительную систему.

2. **Однослойный кубический эпителий.** Этот эпителий выстилает проксимальные и дистальные каналы нефронов почки, внутридольковые протоки поджелудочной железы, междольковые желчные протоки в печени. К этой разновидности эпителия относится также фолликулярный эпителий растущих фолликулов яичника. Клетки данного эпителия имеют кубическую форму. Строение кубических эпителиев различно и зависит от выполняемой ими функции. Наиболее сложно устроен эпителий почек. Нефроциты проксимальных и дистальных отделов нефрона имеют такой светомикроскопический феномен, как *базальная исчерченность*. При изучении в электронном микроскопе она представляет собой глубокие инвагинации базальной плазмолеммы, между которыми упорядоченно расположены многочисленные митохондрии. Формирующиеся в результате инвагинаций отростки сложно переплетаются между собой, образуя *базальный лабиринт*. Эта структура, с одной стороны, ведет к увеличению активной всасывательной поверхности клеток, с другой – обеспечивает процессы активного всасывания ионов против градиента концентрации. Нефроциты проксимальных отделов имеют также *щеточную каемку*, которая в электронном

микроскопе представляет собой многочисленные микроворсинки, богатые ферментом *щелочной фосфатазой*, участвующей во всасывании веществ. Благодаря щеточной каемке существенно увеличивается площадь всасывания. В микроворсинках содержатся продольно ориентированные пучки актиновых филаментов, которые одним концом связаны с плазмолеммой, их покрывающей, а другим - с залегающей в цитоплазме глубже уровня отхождения микроворсинок *терминальной сетью*, также состоящей из актиновых микрофиламентов. Этот опорно-сократительный аппарат микроворсинок регулирует их высоту. Данный эпителий развивается из нефротомы. Его доминирующей функцией является всасывательная (резорбтивная) функция.

Эпителии поджелудочной железы и желчных протоков выполняют выделительную и резорбтивную функции. Развиваются из энтодермы кишечной трубки.

Регенераторная способность кубического эпителия зависит от его локализации. В почках она низкая, здесь регенераторные возможности на клеточном уровне снижены из-за крайне низкого содержания (или даже отсутствия) камбиальных клеток. Поэтому регенерация происходит за счет сочетания клеточной и внутриклеточной регенерации. В поджелудочной железе регенераторные возможности удовлетворительные, в печени - хорошие.

3. Однослойный столбчатый эпителий. Этот эпителий имеет различное строение в зависимости от органной локализации и функции. Для примера приведено строение эпителиев слизистой оболочки желудка и кишки.

а) Однослойный столбчатый эпителий слизистой оболочки желудка. Преобладающими функциями этого эпителия являются разграничительная и секреторная. Каждая клетка эпителия (**поверхностный мукоцит**) является *эндоэпителиальной железой* и вырабатывает слизь, защищающую его от вредных внешних воздействий. В соответствии с этой функцией клетки имеют развитые гранулярную ЭПС и комплекс Гольджи, а также секреторные гранулы, локализующиеся в апикальном полюсе. Регенераторные возможности эпителия реализуются на клеточном уровне за счет наличия камбиальных клеток. Эти клетки, однако, в состав самого эпителия не входят, а находятся в железах желудка, лежащих в соединительнотканной пластинке слизистой оболочки. В связи с этим покровный эпителий и эпителий желудочных желез тесно связаны структурно и функционально. Важным обстоятельством является то, что камбиальные клетки эпителия в связи с неблагоприятным действием компонентов желудочного сока (пепсин, соляная кислота) защищены местоположением.

б) Однослойный столбчатый эпителий слизистых оболочек тонкой, толстой кишок, желчного пузыря. Для этого эпителия характерна *горизонтальная анизоморфия*: находящиеся в пласте соседние эпителиоциты различаются по строению и функциям. Эпителий состоит из ряда клеток: **микроворсинчатых энтероцитов**, **бокаловидных, эндокринных, клеток**

Панета (экзокриноцитов с ацидофильными гранулами), , бескаемчатых (камбиальные клетки).

Функции этого эпителия определяются функциями входящих в его состав клеток, в основном разграничительная, секреторная, всасывательная. Каемчатые клетки имеют на поверхности щеточную каемку, участвующую во всасывании и пристеночном пищеварении. Как отмечалось, в электронном микроскопе на месте щеточной каемки определяется микроворсинчатость. Клетки Панета и бокаловидные клетки выполняют секреторную функцию. Регенераторная способность этого эпителия высокая благодаря наличию камбия - бескаемчатых клеток, локализованных в *криптах* (углублениях эпителия в собственную пластинку слизистой оболочки, в связи с этим камбиальные клетки защищены от вредных факторов местоположением).

4. **Многорядный столбчатый реснитчатый эпителий.** Как отмечалось, все клетки этого эпителия лежат на базальной мембране, поэтому он является однослойным. Вместе с тем, клетки имеют разную высоту, и их ядра лежат на разных уровнях, образуя несколько рядов. В результате этого эпителий данный эпителий является многорядным. Основная органная локализация многорядного эпителия - воздухоносные пути. Двурядный эпителий выстилает канал придатка яичка, семявыносящий и семяизвергательный каналы, а также часть мочеиспускательного канала. В воздухоносных путях в многорядном эпителии содержится несколько видов клеток, создающих горизонтальную анизоморфию этого эпителия. 1. **Реснитчатые эпителиоциты**, осуществляющие удаление инородных веществ; 2. **Бокаловидные эпителиоциты**, секретирующие слизь. Количество реснитчатых клеток примерно в 10 раз превышает число бокаловидных клеток. Эти два вида клеток осуществляют работу так называемого *муко-цилиарного конвейера*, удаляющего из воздухоносных путей слизь с адсорбированными в слизи инородными частицами. 3. **Базальные эпителиоциты** являются стволовыми клетками. 4. Вставочные клетки, являющиеся полустволовыми клетками; 5. **Эндокринные клетки** вырабатывают ряд гормонов и биологически активных веществ (*серотонин, бомбезин, саматостатин*). Эти гормоны осуществляют в основном местную регуляцию муко-цилиарного конвейера.

В семявыводящих путях в составе эпителия выделяют два вида клеток: реснитчатые и вставочные. Регенераторные свойства многорядных эпителиев высокие благодаря наличию вставочных камбиальных клеток.

Многослойные эпителии. К многослойным эпителиям относятся эпителии, у которых на базальной мембране лежит только нижний, базальный слой (рис. 6.3). Клетки остальных слоев лежат друг на друге. Благодаря выраженной толщине эпителиальных пластов многослойные эпителии выполняют в первую очередь барьерно-защитную и разграничительную функции. Однако в определенной степени им присущи и осталь-

ные функции эпителиальных тканей. К многослойным эпителиям относят **многослойные плоские эпителии** (неороговевающий и ороговевающий), **многослойные кубические, цилиндрические и уротелий (переходный эпителий)**. Большинство из них развиваются из эктодермы. Многослойным эпителиям присуща **вертикальная анизоморфность**.

1. **Многослойный плоский неороговевающий эпителий** находится в ротовой полости, пищеводе, роговице и конъюнктиве глаза, выстилает влагалище. Клетки всех слоев этого эпителия сохраняют жизнеспособность и имеют ядра. Эпителий состоит из **базального, шиповатого слоев и слоя плоских клеток**. Базальные клетки имеют цилиндрическую форму. Они прикреплены к базальной мембране полудесмосомами. Среди базальных клеток находятся стволовые клетки, за счет митотического деления которых происходит регенерация эпителия на клеточном уровне. При травме митозы могут появляться в шиповатом слое. Поэтому данные два слоя иногда объединяются в **ростковый слой Мальпиги**. В шиповатом слое клетки многоугольные, с отростками (“шипами”), в области которых соседние клетки связаны друг с другом десмосомами. В клетках имеются расположенные в разных направлениях кератиновые тонофиламенты. В слое плоских клеток клетки становятся плоскими, постепенно отмирают и слущиваются с поверхности, замещаясь новыми клетками, мигрирующими из глуболежащих слоев. Функциями этого эпителия являются разграничительная, барьерно-защитная, всасывательная, экскреторная функции.

2. **Многослойный плоский ороговевающий эпителий (эпидермис)**. Развивается из кожной эктодермы. Органная локализация - поверхность кожи. Функции эпителия - барьерно-защитная, в том числе и иммунная защита (участие в иммунных процессах), всасывательная, экскреторная. Граница этого эпителия с подлежащей рыхлой волокнистой соединительной тканью неровная, эпителий внедряется в РВНСТ в виде **эпидермальных гребешков**, а соединительная ткань в эпидермис - в виде **сосочков**. Данное обстоятельство резко увеличивает зону контакта двух тканей, улучшая их механическую связь и питание утолщенного эпителия.

Эпидермис состоит из пяти слоев, формируемых **клетками кератиноцитами** в результате терминальной дифференцировки и перемещения в ходе ее в вертикальном направлении (Рис. 6.3).

1. **Базальный слой** представлен цилиндрическими клетками, содержащими в качестве опорных структур тонофиламенты. В базальном слое содержатся стволовые клетки, способные к митозу. Они лежат наиболее глубоко, на самой вершине эпидермальных гребешков, т.е. защищены от вредных воздействий местоположением. За счет них идет регенерация эпителия. Базальные клетки прикреплены к базальной пластинке полудесмосомами, а между собой связаны десмосомами, плотными и щелевыми контактами. В цитоплазме базальных клеток в значительном количестве содержится пигмент меланин, поступающий в них из меланоцитов, входящих в со-

став эпидермиса. Меланин обладает выраженными защитными свойствами, в первую очередь по отношению к ультрафиолету.

2. **Шиповатый слой** состоит из клеток многоугольной формы. В их цитоплазме из тонофиламентов образуются тонофибриллы, выполняющие опорную функцию.

3. **Зернистый слой** образован плоскими клетками, в которых содержатся тонофибриллы и зерна *кератогиалина*, содержащие белок *филагрин*, агрегирующий кератиновые филаменты в тонофибриллы (макрофибриллы). Кроме того, здесь образуется белок *кератолинин*, покрывающий внутреннюю поверхность клеток и делающий ее устойчивой к лизосомальным ферментам. В клетках зернистого слоя содержатся также *пластинчатые гранулы*. Они являются производными лизосом, содержат ряд ферментов и липидные субстанции. После экзоцитоза содержимого кератиносом в межклеточные промежутки ферменты модифицируют липиды, которые прочно соединяют клетки и роговые чешуйки. Это ведет к сильному возрастанию барьерных и водоотталкивающих свойств эпителия.

4. **Блестящий слой** выявляется только в световом микроскопе и представляет собой зону перехода от живых клеток к роговым чешуйкам (*корнеоцитам*). Он образован плоскими клетками, в которых содержится комплекс кератогиалина с тонофибриллами, сильно преломляющий свет, поэтому клетки в этом слое не видны.

5. В *роговом слое* тонофибриллы с филагрином образуют кератиновые фибриллы, идущие в разных направлениях и выполняющие опорную функцию.

Процесс ороговения (кератинизация) заключается, таким образом, в следующем. Он начинается в базальных кератиноцитах с синтеза цитокератина и сборки из него тонофиламентов. Этот процесс продолжается в клетках шиповатого слоя, где синтезируются гистидинсодержащие белки филагрины, вызывающие агрегацию и склеивание филаментов с образованием тонофибрилл. Синтез филагринов усиливается в кератиноцитах зернистого слоя. В этом слое, кроме того, синтезируется белок кератолинин, который выстилает внутреннюю поверхность плазмолеммы кератиноцитов. В зернистом слое активируются ферменты лизосом, которые постепенно разрушают ядро и органеллы клеток. Однако плазмолемма благодаря кератолинину сохраняется. Клетки превращаются в роговые чешуйки, выполняющие барьерно-механическую функцию. Кроме того, в процессе ороговения участвуют пластинчатые гранулы Одланда, содержащие липопротеины и образующиеся в зернистом слое. Содержимое гранул выделяется между клетками и склеивает роговые чешуйки.

Многослойный плоский ороговевающий эпителий – наиболее сложно устроенный эпителий. В нем кроме кератиноцитов, имеющих эктодермальное происхождение, содержатся клетки другой природы. Мезенхимную природу имеют **дендритные клетки и лимфоциты. Тактильные клетки,**

выполняющие осязательную и эндокринную функции, **меланоциты**, синтезирующие меланин, имеют нейроглиальное происхождение.

3. **Многослойный кубический эпителий**. Находится в слизистой оболочке прямой кишки, выстилает протоки потовых и сальных желез, а также образует стенку крупных фолликулов яичника. По строению напоминает многослойный плоский неороговевающий эпителий, но клетки его поверхностного слоя имеют кубическую форму. В первых трех случаях источником развития эпителиев является кожная эктодерма, эпителий фолликулов яичника развивается из мезодермы.

4. **Многослойный столбчатый эпителий** у человека встречается редко. Выстилает часть мочеиспускательного канала, крупные протоки слюнных и часть протоков молочных желез, покрывает конъюнктиву глаза. Он встречается также в местах резкого перехода многослойного плоского эпителия в однослойный (в гортани, глотке, в месте перехода пищевода в желудок). Клетки его поверхностного слоя имеют призматическую форму. Источник развития этого эпителия - кожная эктодерма.

5. **Уротелий (переходный эпителий)**. Органная локализация переходного эпителия - органы мочевого выделения: лоханки, чашечки, мочеточники, мочевой пузырь, начальная часть мочеиспускательного канала. В нем различают три слоя: базальный, промежуточный, покровный (Рис. 6.3).

1. **Базальный слой** образован мелкими треугольной (чаще), кубическими или призматической формы темными клетками. Треугольные клетки своим расширенным основанием обращены к базальной мембране. Этот слой содержит камбиальные клетки, а также, по некоторым данным, дендритные клетки.

2. В **промежуточном слое** клетки многоугольные, удлиненные, накладывающиеся друг на друга наподобие черепицы. В этом слое могут встречаться также клетки Лангерганса.

3. **Поверхностный (покровный) слой** образован крупными **фасеточными клетками**, среди которых обнаруживаются многоядерные и полиплоидные клетки (Рис. 6.4). Клетки этого слоя в наибольшей мере подвержены изменениям при растяжении эпителиального пласта. Поэтому на апикальной поверхности они имеют многочисленные инвагинации плазмолеммы и систему **дисковидных везикул**, которые создают резерв плазмолеммы, необходимый для растяжения клетки. Инвагинации плазмолеммы обусловлены многочисленными актиновыми микрофиламентами, которые прикрепляются к связанным с ней **плотными пластинками**. Плотные пластинки представляют собой совокупность гранул белка уроплакин, напоминающих коннексоны, но отличающихся от них меньшими размерами и функциями. Зоны плазмолеммы, содержащие плотные пластинки, составляют подавляющую часть апикальной плазмолеммы (75%). Они образуются в комплексе Гольджи, а затем транспортируются к апикальной плазмолемме в виде фасеточных пузырьков, встраиваясь в нее. Между участками плазмо-

леммы с плотными пластинками содержатся обычные зоны плазмолеммы. Они обеспечивают формирование складок. Участки плазмолеммы с плотными пластинками препятствуют поступлению из сосудов подлежащей соединительной ткани воды в гиперосмолярную мочу, а также защищают эпителиоциты от раздражающего действия ее компонентов.

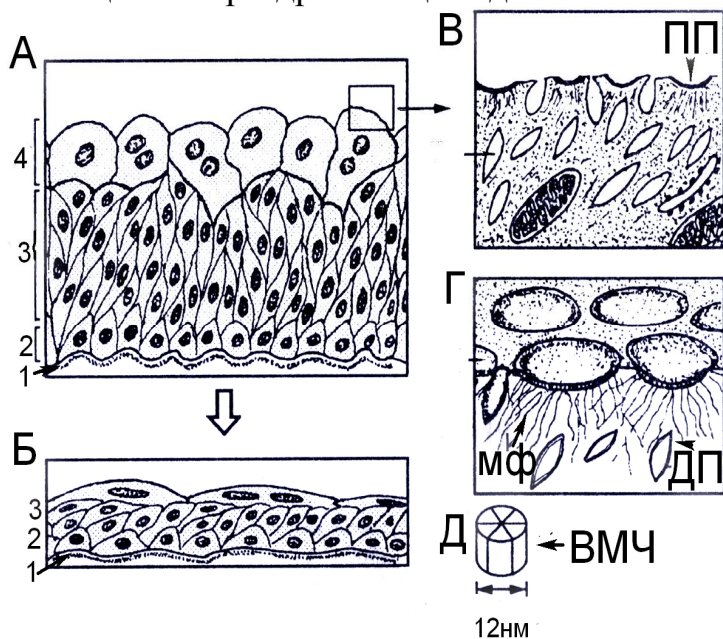


Рис. 6.4. Переходный эпителий мочевого пузыря: А – в сжатом состоянии органа; Б – в растянутом состоянии органа: 1 – базальная мембрана; 2 – базальный слой; 3 – промежуточный слой; 4 – поверхностный слой, образованный фасеточными клетками; В – часть клетки поверхностного слоя при исследовании в электронном микроскопе: ПП – пластинки плазмолеммы уротелия; Г – то же в объемном изображении: МФ – микрофиламенты; ДП – дисковидные везикулы; Д – гранулы уроплакина; ВМЧ –

внутримембранные частицы (по В.Л. Быкову)

При растяжении переходного эпителия накопившейся мочой он содержит три указанных слоя. При этом эпителиоциты наружного слоя становятся плоскими, а их цитолемма увеличивается за счет в нее мембран “фасеток” и инвагинаций. При опорожнении органов в результате сокращения мышечной оболочки клетки промежуточного слоя наползают друг на друга и принимают грушевидную форму, в результате количество слоев эпителия сильно возрастает. Клетки покровного слоя становятся куполообразными, в них вновь формируются инвагинации и “фасетки”. Таким образом, строение переходного эпителия максимально приспособлено к его функциям.

Согласно другим представлениям, все эпителиоциты переходного эпителия при помощи тонких цитоплазматических отростков связаны с базальной мембраной и, следовательно, по этим данным, он должен быть отнесен к однослойному многорядному эпителию.

В отношении источника развития переходного эпителия нет единого мнения. Высказываются точки зрения о происхождении этого эпителия из кожной эктодермы мочевого синуса, мезодермы вольфова протока, энтодермы аллантаиса. Наконец, существует и точка зрения, что переходный эпителий является мозаичным и развивается из всех трех указанных зачатков. Регенераторная способность переходного эпителия высокая, осуществляется на клеточном уровне за счет камбиальных клеток, расположенных в базальном слое.

СПЕЦИАЛЬНЫЕ ОРГАНЕЛЛЫ ЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ КЛЕТОК

Кроме органелл общего назначения, эпителиальные клетки могут содержать органеллы специального назначения. К ним относятся следующие органеллы.

1. Реснички. Строение ресничек описано в разделе “Цитология”. Реснички имеют реснитчатые эпителиоциты многорядного реснитчатого эпителия воздухоносных путей, выносящих канальцев головки придатка, матки, маточных труб и др. Реснички эпителия воздухоносных путей участвуют в муко-цилиарном транспорте, выносящих канальцев и маточных труб - обеспечивают транспорт соответственно сперматозоидов и яйцеклетки. На сенсорных эпителиоцитах органа равновесия имеется одна видоизмененная ресничка - *киноцилия*, отклонение которой под действием гравитации вызывает формирование в плазмолемме клетки электрического потенциала, передаваемого в нервную систему.

2. Микроворсинки. Многие авторы считают микроворсинки специальными органеллами. Представляют собой многочисленные выпячивания плазмолеммы (Рис. 6.5). Цитоскелет микроворсинок образован расположенным центрально пучком актиновых микрофиламентов, которые вплетаются в *терминальную сеть* микрофиламентов, лежащую в апикальной части клеток. Микроворсинки содержатся в эпителии, который осуществляет всасывательную функцию: каемчатый эпителий кишечника, эпителий проксимального отдела нефронов почки и др. В световом микроскопе микроворсинчатая апикальная поверхность клетки видна как *исчерченная каемка*. Видоизменением микроворсинок являются *стереоцилии (волоски)*. Стереоцилии представляют собой увеличенные (до 7 мкм) в размерах микроворсинки, которые могут ветвиться и истончаться по направлению к вершине. Находятся на эпителиоцитах семявыносящих путей. Предполагают, что они участвуют в реабсорбции жидкости, продуцируемой эпителием. Стереоцилии находятся также в сенсорном эпителии органов слуха и равновесия, где они не ветвятся и могут иметь размеры от 1 до 100 мкм (из-за больших размеров стереоцилии сенсоэпителиальных клеток часто называют волосками). Волоски участвуют в восприятии звука, гравитации и ускорения. Их отклонение или колебание вызывает деполяризацию сенсоэпителиальных клеток.

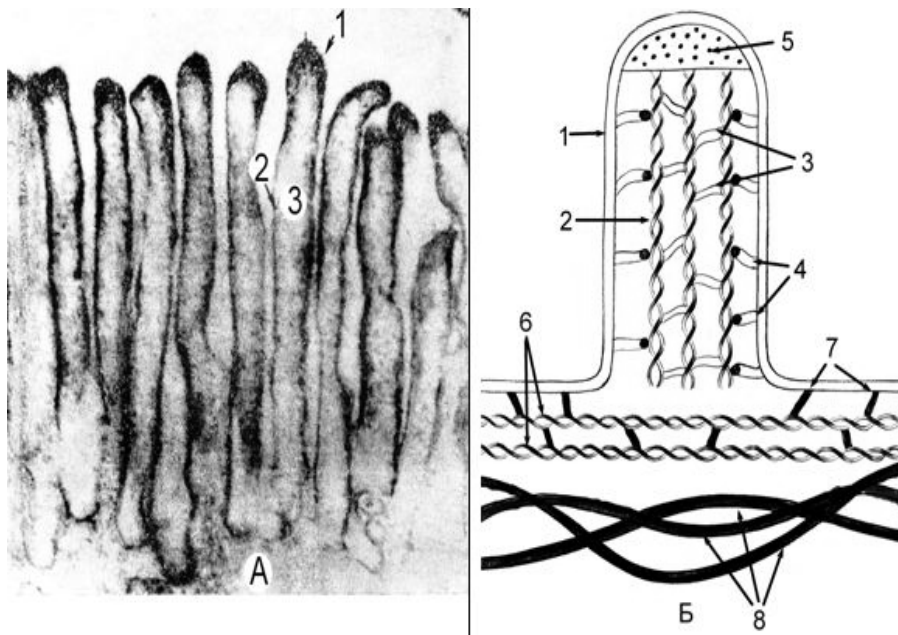


Рис. 6.5.
Ультраструктура
и схема строения
микроворсинки.

А - ультра-
структура микро-
ворсинок апи-
кального полюса
проксимального
нефроцита нефро-
на почки: 1 - ми-
крово-
ворсинка, на
поверхности кото-
рой виден аморф-
ный материал; 2 -
плазмолемма

микроворсинки; 3 - цитоплазма микроворсинки (по В.В. Королеву, 1970); Б - схе-
ма строения микроворсинки: 1 - плазмолемма; 2 - актиновые микрофиламенты
микроворсинки; 3 - актинсвязывающие белки фасцин и фимбрин; 4 - минимио-
зин; 5 - виллин; 6 - актиновые микрофиламенты кортикального слоя; 7 - белки,
связывающие актиновые микрофиламенты с плазмолеммой клетки; 8 - промежу-
точные (кератиновые) филаменты.

3. Тонофибриллы. Раньше тонофибриллы также относили к органел-
лам специального назначения (иногда по традиции и в настоящее время их
продолжают расценивать с этих позиций). Установлено, что тонофибриллы
представляют собой светомикроскопический феномен и являются крупны-
ми агрегатами промежуточных филаментов эпителиальных клеток (**кера-
тиновых тонофиламентов**). Кератиновые тонофиламенты состоят из
комплекса различных цитокератинов (около 30 видов), объединяющихся в 2
типа: **кислые** и **основные**. Для каждого вида эпителия характерен свой осо-
бый набор цитокератинов, рассматриваемых в качестве маркеров эпители-
альных тканей. В многослойных эпителиях каждый слой имеет свой специ-
фический набор цитокератинов. Изменение нормального цитокератинового
состава тонофиламентов эпителиоцитов наблюдается при канцерогенезе.
Функцией тонофиламентов как части цитоскелета является опорная функ-
ция. Особенно она важна в многослойных эпителиях, находящихся на по-
верхности тела и подвергающихся сильным механическим воздействиям.
Поэтому в клетках эпидермиса вокруг ядра имеется мощное сплетение то-
нофиламентов, препятствующее его деформациям.

СТРОЕНИЕ И ФУНКЦИИ БАЗАЛЬНЫХ МЕМБРАН

Базальная мембрана эпителия в световом микроскопе при обычной ок-
раске видна плохо и воспринимается как тонкий бесструктурный слой тол-

щиной 1 мкм. Однако солями серебра и при помощи ШИК-реакции эта структура выявляется достаточно хорошо (Рис. 6.6). При исследовании в электронном микроскопе в базальной мембране выявляются три слоя (Рис. 6.7).

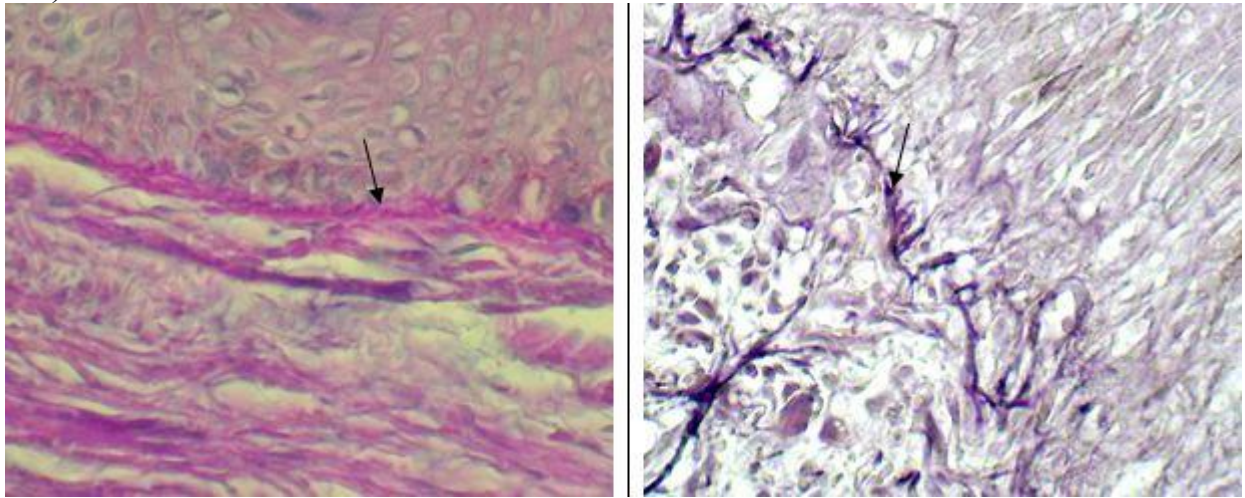


Рис. 6.6. Базальная мембрана при окраске ШИК-реакцией (а) и при импрегнции азотнокислым серебром (б). Стрелки указывают на базальную мембрану

1. **Светлая пластинка** прилежит к плазмолемме эпителиоцитов, с которой связана при помощи полудесмосом. В ней содержатся гликопротеины (*ламнин*), протеогликаны (*гепаран-сульфат*) и другие органические вещества.

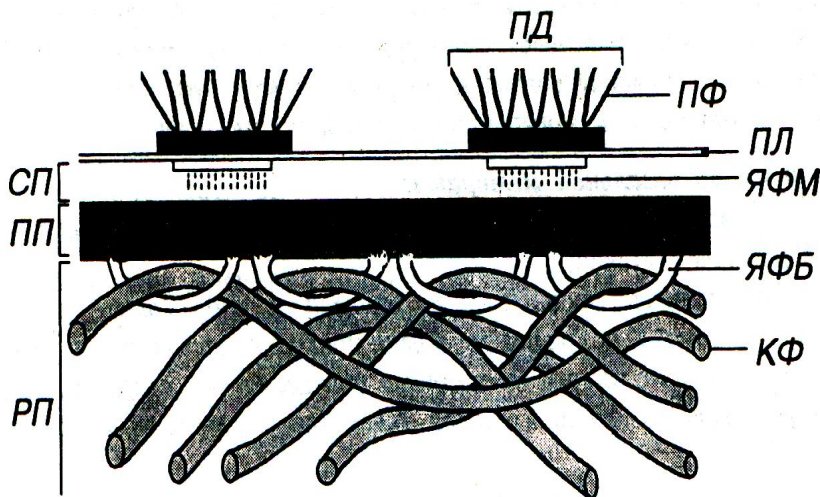


Рис. 6.7. Ультраструктурная организация базальной мембраны эпителия (по В.Л. Быкову): СП – светлая пластинка; ПП – плотная пластинка; РП – ретикулярная пластинка; ПЛ – плазмолемма эпителиоцитов; ПД – полудесмосома; ПФ – промежуточные филаменты; ЯФМ – якорные

филаменты; ЯФБ – якорные фибриллы; КФ – коллагеновые фибриллы

2. **Плотная пластинка.** Состоит из аморфного вещества и фибриллярных структур. В нее входят *якорные филаменты*, образованные коллагеном УП типа. Кроме того, плотная пластинка содержит коллаген У типа, гликозаминогликаны, гликопротеины ламинин и *фибронектин*.

3. **Ретикулярная пластинка.** Эта пластинка состоит из коллагеновых фибрилл соединительной ткани, образованных коллагенами I и III типов и связанных с якорными филаментами. Именно эта часть базальной мембра-

ны выявляется ШИК-реакцией и солями серебра. В образовании базальной мембраны участвуют и эпителиоциты, и подлежащая соединительная ткань.

Функции базальной мембраны. 1. Транспорт веществ. Она играет роль своеобразного молекулярного сита. 2. Опорная функция - создание эластической основы для эпителия. 3. Разграничительная функция. Отделяет эпителий от подлежащей соединительной ткани. 4. Функция механического соединения эпителия и соединительной ткани. С базальной мембраной связаны, с одной стороны, эпителиоциты (полудесмосомами), с другой - коллагеновые волокна соединительной ткани (при помощи *якорных филаментов*). 5. Регулирующая и морфогенетическая функция - поддержание нормальной архитектоники и поляризации эпителия. При развитии и регенерации эпителия базальная мембрана играет роль поверхности для миграции эпителиоцитов. В норме препятствует росту эпителия вглубь соединительной ткани. При злокачественных опухолях эта функция теряется, и эпителий врастает в соединительную ткань - *инвазивный рост*.

ЖЕЛЕЗИСТЫЙ ЭПИТЕЛИЙ

У этой разновидности эпителиев на первое место выступает **секреторная функция - секреция веществ (секретов) на “экспорт”**. Секреты могут выделяться в полости тела либо на его поверхность (*внешняя секреция*, выполняется *экзокринными железами*). Секреты могут выделяться также в кровь, лимфу, тканевую и спинномозговую жидкость (*внутренняя секреция*, осуществляемая *эндокринными железами*). Из секреторного эпителия построены **железы** - отдельные органы или части органов.

Секреторные эпителиоциты функционируют циклически, приобретая различные структурные признаки в разные фазы секреторного цикла.

Секреторный цикл делится на 5 фаз (Рис. 6.8).

1 . Поглощение из крови веществ, которые служат для синтеза секрета. Эта фаза обеспечивается транспортными системами клетки: системой пиноцитозных пузырьков, фагосом, а также ионными каналами. После транспорта в клетку исходных веществ они в некоторых случаях могут в клетке запасаться (например, в виде липоидных включений в клетках коры).

2. Синтез секретов из поглощенных простых веществ в гранулярной, агранулярной ЭПС и комплексе Гольджи. Этим процессам предшествует образование специфической и-РНК. В гранулярной ЭПС синтезируются белковые секреты, в агранулярной - углеводные и липидные (липоидные) секреты. В комплексе Гольджи происходит модификация секреторных молекул, а также формирование секреторных гранул.

3. Накопление синтезированного секрета в клетке. При этом в клетке увеличивается содержание секреторных гранул, которые в результате могут сливаться с образованием более крупных гранул. Во избежание избы-

точного накопления секретов в клетке часть секреторных гранул сливается с лизосомами, ферменты которых разрушают избыток секрета. Этот процесс называется *кринофагией*. В клетках экзокринных желез (*экзокриноцитах*) секрет накапливается в основном в апикальном полюсе, тогда как в *эндокриноцитах* - чаще всего в базальной части.

4. Выделение секретов при помощи *мерокринового* (без разрушения клеток), *апокринового* (с разрушением апикальных частей клеток) и *голокринового* (с разрушением всей секреторной клетки) механизмов.

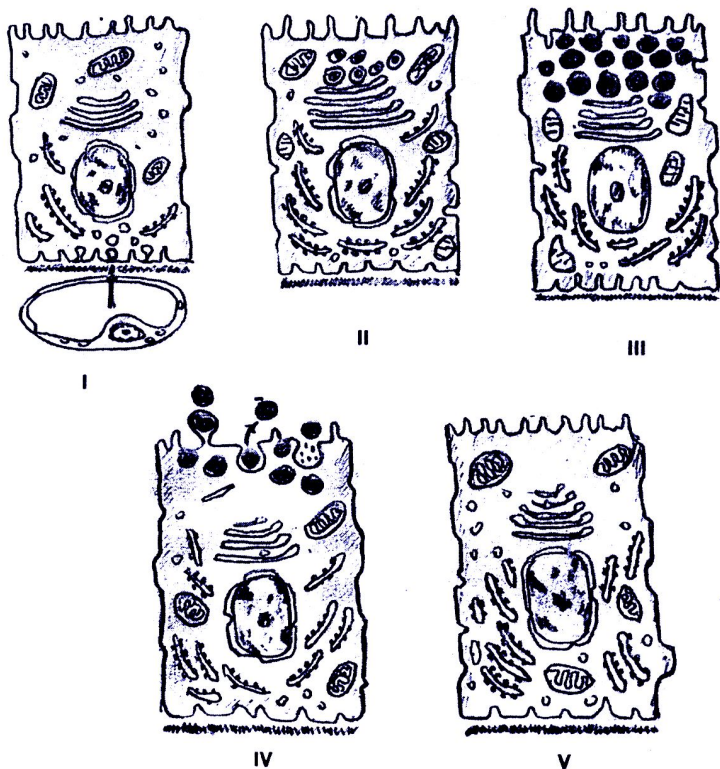


Рис. 6.8. Схема секреторного цикла железистой клетки: I – фаза поглощения исходных продуктов биосинтеза. В эту фазу в базальной части секреторных клеток видны признаки эндоцитоза – многочисленные пиноцитозные пузырьки; II фаза – биосинтез секрета из исходных продуктов на гранулярной эндоплазматической сети. Упаковка секрета осуществляется в комплексе Гольджи; – III фаза – накопление секрета в апикальной части секреторной клетки; IV – фаза выделения секрета, протекающая с участием цитоскелета, осуществляющего перемещение секреторных гранул к апикальной плазмолемме. Секрет выделяется из клетки путем мерокриновой или апокриновой секреции; V – фаза восстановления исходного строения секреторной клетки

кальной плазмолемме. Секрет выделяется из клетки путем мерокриновой или апокриновой секреции; V – фаза восстановления исходного строения секреторной клетки

5. Восстановление первоначального состояния секреторной клетки.

ЖЕЛЕЗЫ

Железы - органы или части органов, выполняющие секреторную функцию, образованные секреторным эпителием.

Классификация желез. Существует несколько принципов классификаций желез (Быков В.Л., 1998).

1) По количеству образующих железы клеток их делят на *одноклеточные* (бокаловидные клетки; клетки секреторного эпителия желудка; клетки диффузной эндокринной системы) и *многоклеточные*.

2) По расположению относительно эпителиального пласта различают *экзоэпителиальные*, расположенные вне эпителиального пласта, и *эндо-*

эпителиальные, входящие в состав эпителиального пласта, например, бокаловидные клетки, клетки эпителия желудка, клетки диффузной эндокринной системы.

3) По уровню организации. Железа может быть частью органа (железы слизистых оболочек) или являться самостоятельным органом (например, печень, слюнные железы и др.).

4) По месту выведения секрета: экзокринные железы выводят секрет на поверхность тела или в его полости, экзокринные - в кровь, лимфу, тканевую жидкость (Рис. 6.9).

5) По строению (см. морфологическую классификацию).

6) По химическому составу секрета: белковые, слизистые, смешанные, сальные и др.

7) По механизму секреции: с мерокриновым, апокриновым и голокриновым типами секреции.

Три последние характеристики используются в основном в отношении экзокринных желез.

СТРОЕНИЕ ЭКЗОКРИННЫХ ЖЕЛЕЗ

Экзокринные железы состоят из *концевого (секреторного) отдела* и *выводного протока*. Концевой (секреторный) отдел состоит из секреторных клеток - *экзокриноцитов* (строение секреторных клеток см. ниже). В некоторых железах эктодермального происхождения (молочные, слезные, потовые) в состав концевого отдела входят особые сократительные клетки отростчатой формы - *миоэпителиоциты (корзинчатые клетки)*, сокращение отростков которых вызывает продвижение секрета в выводной проток. Выводные протоки состоят из эпителиоцитов, лишенных в большинстве случаев секреторной активности (иногда она имеется). Здесь могут находиться камбиальные клетки, а в железах эктодермального происхождения - миоэпителиоциты.

Простые железы имеют один (неразветвленный) проток. Сложные железы имеют несколько протоков (в этом случае часто говорят о разветвлении выводных протоков).

Простые железы могут быть разветвленными (ветвится концевой отдел) и неразветвленными. По форме секреторного (концевого) отдела они могут быть трубчатые и альвеолярные. У трубчатых желез концевой отдел имеет форму трубочки, у альвеолярных - альвеолы (ацинуса).

Подразделение сложных желез аналогичное с той разницей, что у них концевые отделы могут быть также смешанными, или альвеолярно-трубчатыми (Рис. 6.10).

В некоторых случаях в экзокринных железах нет отчетливого разделения на секреторный отдел и выводной проток, т.к. секрет вырабатывается всеми клетками железы. Примером могут служить железы желудка, маточные железы. В таких железах выделяют *дно*, *тело* и *шейку* железы.

Клетки секреторного эпителия образуют *рабочую часть* желез, которую называют *паренхимой*. Однако железы не могут функционировать изолированно от окружающей их соединительной ткани, содержащей кровеносные сосуды и нервный аппарат - *стромы*. Подразделение желез на паренхиму и строму приемлемо по отношению к многоклеточным железам, прежде всего, к железам-органам, которые имеют паренхиматозный тип строения. Как органые структуры железы подробно освещаются в ряде глав Частной гистологии.

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ ЖЕЛЕЗ

ЖЕЛЕЗЫ				
Эндокринные	Экзокринные			
1. Трабекулярного типа (надпочечник, гипофиз)	простые (один проток)		сложные (много протоков)	
2. Фолликулярного типа (щитовидная железа)	разветвленные (ветвится концевой отдел)	неразветвленные (концевой отдел неразветвлен)	разветвленные (ветвится концевой отдел)	неразветвленные (концевой отдел неразветвлен)
	трубчатые		трубчатые	
	альвеолярные		альвеолярные	
			альвеолярно- трубчатые	

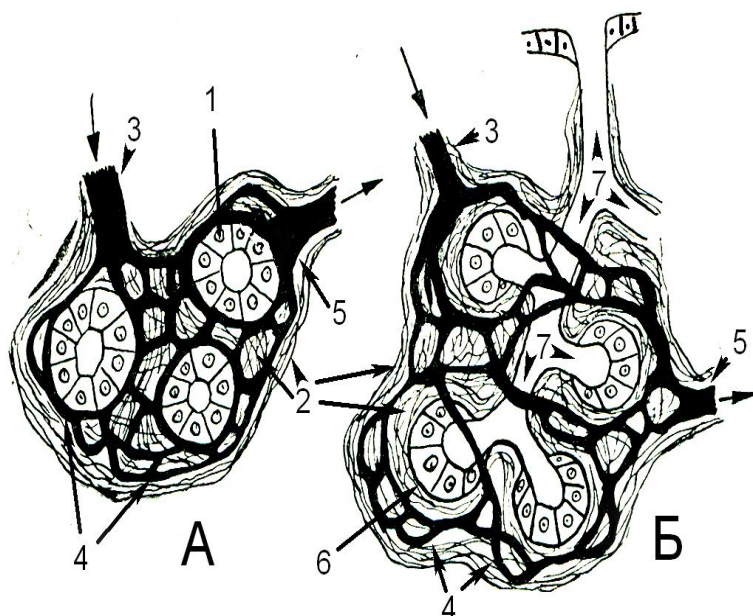


Рис. 6.9. Схема сравнительного строения эндокринной (А) и экзокринной (Б) желез: 1 – скопление эндокриноцитов, формирующих фолликул; 2 – соединительная ткань, формирующая капсулу и трабекулы, отходящие от нее вглубь железы; 3 – артерия; 4 – гемокapилляры; 5 – вена; 6 – концевые (секреторные) отделы сложной экзокринной железы; 7 – разветвляющийся выводной проток сложной экзокринной железы

ЭКЗОКРИННЫЕ ЖЕЛЕЗЫ

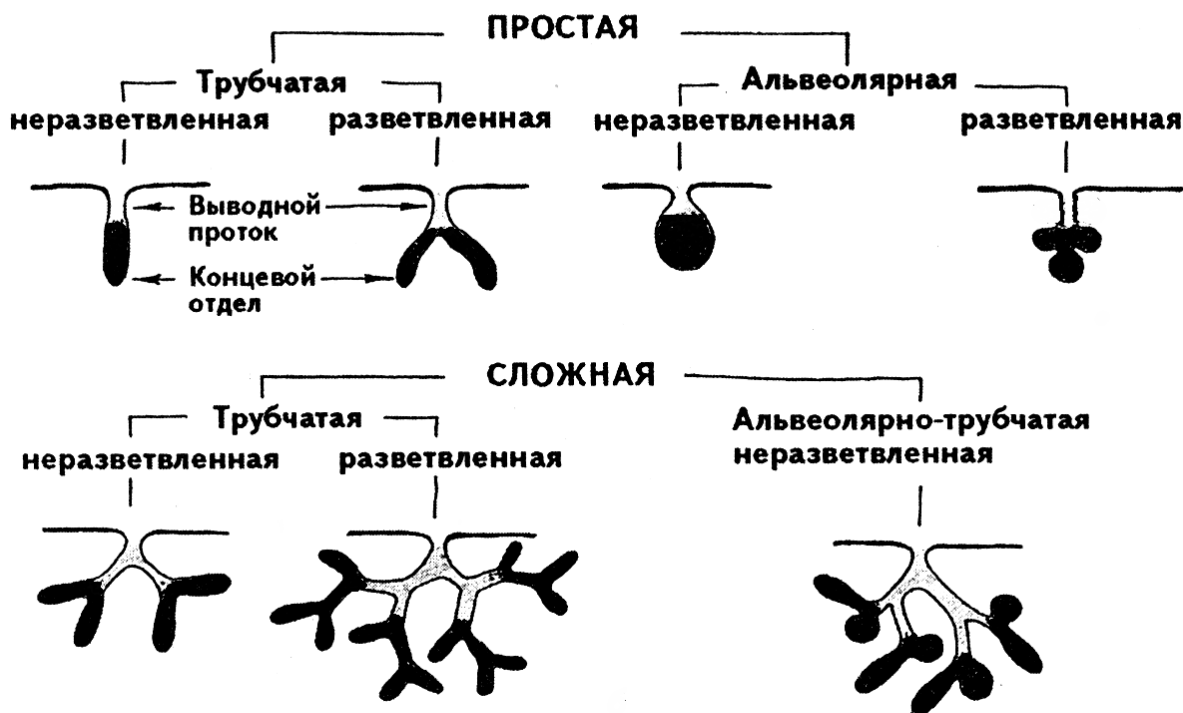


Рис. 6.10. Схема строения экзокринных желез. Светлые – выводные протоки; черные – концевые отделы

Классификация экзокринных желез по механизму выделения секрета. В соответствии с этой классификацией различают мерокриновый, апокриновый и голокриновый тип секреции.

При мерокриновом типе секреции не происходит разрушения секреторной клетки. Секреция стимулируется двумя стимулами: нервным (через посредство нейромедиатора) и гормональным. Действие на секреторную клетку гормона или нейромедиатора связано с возбуждением поверхностных рецепторов. Далее это влияние передается внутрь клетки. При этом нервный стимул активирует секреторную клетку через ионы кальция, а гормональный - преимущественно через *циклический аденозинмонофосфат (цАМФ)*. В регуляции секреции основную роль играет белок *кальмодулин*, который является главным рецептором внутриклеточного кальция.

Примером желез, секретирующих по мерокриновому типу, являются слюнные железы, поджелудочная железа и т.д.

Апокриновый тип секреции характерен для части потовых желез, молочной железы. Эти железы функционируют следующим образом. Секреторные гранулы приближаются к поверхности клетки в результате работы цитоскелета. Затем происходит выпячивание части клетки, разрушение апикальной части секреторной клетки. Эта разрушенная часть клетки входит в состав секрета. Различают *макро-* и *микроапокриновую* разновидности

сти секреции в зависимости от объема разрушенной части секреторной клетки.

Голокриновый тип секреции характерен для сальных желез. Каждая сальная железа представляет собой небольшой мешочек, выстланный пролиферирующими эпителиоцитами. Они формируют многослойный пласт, в котором базальные клетки являются камбиальными, а расположенные над ними клетки находятся на разных стадиях разрушения и превращения в секрет. В результате пролиферации внутрь железы выталкиваются все новые и новые клетки. Одновременно их цитоплазма наполняется светлым жировым материалом, называемым кожным салом, которое клетки вырабатывают во время своего перемещения к внутренней части железы. Здесь клетки отмирают и разрушаются, образуя таким образом секрет железы. Их компоненты входят в состав секрета.

Классификация экзокринных желез по химическому составу секрета. В зависимости от химического состав, вырабатываемого секрета, все экзокринные железы делятся на *белковые*, или *серозные*, *слизистые*, или *мукозные*, *смешанные*, или *серозно-мукозные*, а также *сальные*.

Строение секреторных клеток. Секреторные клетки, как правило, имеют большой объем цитоплазмы (Рис. 6.11). Ядерно-цитоплазматическое отношение у них меньше единицы. Многие клетки имеют крупное ядро с преобладанием эухроматина. Для железистых клеток, синтезирующих белковые секреты, характерна базофилия цитоплазмы, обусловленная сильным развитием гранулярной эндоплазматической сети. В них сильно развит пластинчатый комплекс Гольджи, богато представлен митохондриальный

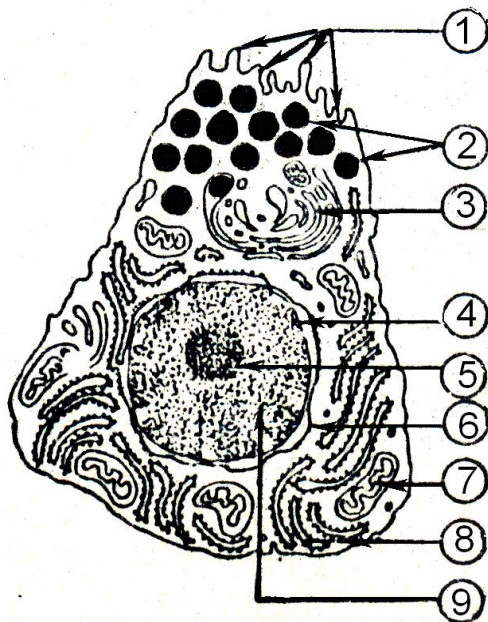


Рис. 6.11. Схема строения секреторной клетки, продуцирующей белковый секрет:

1 – микроворсинки; 2 – секреторные гранулы в апикальном полюсе клетки; 3 – комплекс Гольджи; 4 – внутренняя мембрана кариолеммы; 5 – ядрышко; 6 – наружная мембрана кариолеммы; 7 – митохондрии; 8 – гранулярная ЭПС; 9 – кариоплазма

аппарат. Такие клетки почти всегда содержат секреторные гранулы, однако некоторые секреторные клетки, например, гепатоциты, кортикоциты надпочечника, могут секретировать без предварительного оформления секрета в секреторные гранулы.

лы.

Для экзокринных белоксинтезирующих клеток характерна полярность, которая проявляется в базальном расположении основной массы гранулярной эндоплазматической сети и надъядерной локализации комплекса Гольджи. Ядра обычно лежат в базальной части клетки, а секреторные гранулы - в ее средней и апикальной частях. Железистые клетки, вырабатывающие слизь (гликозаминогликаны и гликопротеины), характеризуются базальным расположением ядер, которые часто уплощены, выраженным развитием комплекса Гольджи, смещенной в базальный полюс и слабо развитой эндоплазматической сетью, а также обильным накоплением секрета, заполняющего всю клетку.

Секреторные клетки, синтезирующие стероидные гормоны, характеризуются сильным развитием агранулярной ЭПС и большим количеством крупных митохондрий с трубчатыми кристами. Эти органеллы участвуют в синтезе гормонов. В цитоплазме обнаруживаются липоидные включения (включения холестерина - предшественника стероидных гормонов). К таким клеткам относятся эндокриноциты коры надпочечников, половых желез. Железистые клетки, вырабатывающие соляную кислоту (*париентальные клетки* желудка, темные клетки собирательных трубок почки), содержат множество митохондрий, связанных с разветвленными внутриклеточными секреторными каналами, которые обеспечивают активный транспорт ионов натрия и хлора, необходимых для образования соляной кислоты.

РЕГЕНЕРАЦИЯ ЖЕЛЕЗ. Большинство желез содержит в своем составе высокодифференцированные клетки, лишенные способности к митотическому делению. Восстановление таких клеток идет на внутриклеточном уровне. Таким способом регенерируют мерокриновые и апокриновые железы, которые образованы долгоживущими клетками. В некоторых железах имеются камбиальные клетки, за счет которых происходит восстановление старых и гибнущих экзокриноцитов. В таких железах сочетаются процессы внутриклеточной и клеточной регенерации. Камбиальные клетки в этих случаях обычно располагаются в выводных протоках. В голокриновых железах восстановление происходит за счет стволовых клеток (клеточная регенерация).

ГЛАВА 7

ТКАНИ ВНУТРЕННЕЙ СРЕДЫ. ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ МОРФОЛОГИЯ КРОВИ И ЛИМФЫ

Ткани внутренней среды (соединительные ткани в широком смысле слова) образуются из мезенхимы и наследуют от нее признаки, которые отличают их от других тканей. Одним из таких признаков является **наличие в их составе двух тканевых элементов – клеток и межклеточного вещества.**

ОБЩАЯ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТКАНЕЙ ВНУТРЕННЕЙ СРЕДЫ

1. Все ткани внутренней среды имеют единый источник развития - мезенхиму.

2. Все эти ткани состоят из двух видов тканевых элементов - клеток и межклеточного вещества.

3. Входящие в состав всех тканей внутренней среды клетки аполярны (т.е. не имеют полюсов, характерных для клеток эпителиальных тканей).

4. Ткани внутренней среды в подавляющем большинстве полидифференные, т.е. содержат в своем составе несколько разновидностей клеток.

5. Ткани внутренней среды васкуляризованы. В связи с этим существует афоризм: “нет соединительной ткани без сосудов и нет сосудов без соединительной ткани”. Особенно справедливо это правило для рыхлой волокнистой соединительной ткани, наиболее широко распространенной в организме. В ней кровеносные сосуды располагаются практически повсеместно. В других видах тканей внутренней среды сосуды лежат в особых участках (в надкостнице и надхрящнице, в особых каналах и т.д.)

6. Ткани мезенхимного происхождения являются камбиальными обновляющимися тканями, в связи с чем регенерируют на клеточном уровне.

7. Данные ткани выполняют похожие функции: барьерно-защитную, трофическую, опорную, регуляторную, пластическую (участие в воспалении, регенерации т др.), формообразующую (создают архитектонику органов, в состав которых входят). Однако эти функции разными видами тканей могут осуществляться в разном объеме.

КЛАССИФИКАЦИЯ ТКАНЕЙ МЕЗЕНХИМНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

В эту классификацию включена гладкая мышечная ткань, имеющая мезенхимное происхождение, но не относящаяся к тканям внутренней среды.

Следует, однако, отметить, что эта ткань не только сохраняет ряд морфо-функциональных признаков, характерных для тканей внутренней среды, но и тесно с ними взаимодействует при образовании и функционировании органов.

МЕЗЕНХИМА
↓
I. Гладкая мышечная ткань
II. Кровь, лимфа, кроветворные ткани (миелоидная и лимфоидная)
III. Собственно соединительные ткани <ul style="list-style-type: none"> • Волокнистые: <ol style="list-style-type: none"> 1. Рыхлая волокнистая неоформленная соединительная ткань 2. Плотная волокнистая соединительная ткань <ol style="list-style-type: none"> а) неоформленная б) оформленная • Соединительные ткани со специальными свойствами: <ol style="list-style-type: none"> а) жировая (белая, бурая); б) ретикулярная; в) пигментная; г) студенистая
IV. Скелетные ткани <ul style="list-style-type: none"> • Хрящевые: гиалиновая, эластическая, волокнистая • Костные: грубоволокнистая, пластинчатая, дентинная

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ МОРФОЛОГИЯ КРОВИ

Кровь и лимфа, как и все образующиеся из мезенхимы ткани, состоят из **форменных элементов** и межклеточного вещества. Из форменных элементов только лейкоциты являются клетками, а эритроциты и тромбоциты относятся к постклеточным структурам. Межклеточное вещество представлено **плазмой**, имеющей жидкую консистенцию, оптимально соответствующую функциям крови. Соотношение форменных элементов и плазмы в норме равно 40:60 и называется **гематокритом**. Этот показатель включен в состав гемограммы и характеризует степень сгущения или разжижения крови. Его определение широко используется в клинике.

Кровь как ткань входит в состав так называемой **функциональной системы крови**, которая помимо самой крови включает **органы кроветворения** и **органы кроверазрушения**.

ФУНКЦИИ КРОВИ

1. **Транспортная функция.** Эта функция включает в себя целый ряд частных функций: а) **трофическая функция** заключается в транспорте питательных веществ из мест всасывания и накопления к клеткам и тканям; 2) **дыхательная функция** состоит в переносе кислорода из легких к клеткам и тканям и углекислого газа от тканей к легким; 3) **экскреторная функция**

заключается в переносе конечных продуктов из тканей к органам выделения (коже, почкам) и участии в их выведении из организма с потом и мочой (пот и моча являются своеобразными фильтрами плазмы крови); **регуляторная функция** состоит в том, что с кровью транспортируются гормоны, медиаторы, цитокины и другие биологически активные вещества, регулирующие функции клеток, тканей и органов; **терморегуляционная функция** заключается в переносе тепла, его распределении между органами и выделении во внешнюю среду. Кровью транспортируются также микроорганизмы и их токсины.

2. **Защитная функция.** Клетки крови участвуют в иммунных и воспалительных реакциях.

3. **Гомеостатическая функция** основывается на рассмотренных предыдущих функциях и заключается в сохранении и поддержании постоянства внутренней среды: метаболического, энергетического, кислотно-щелочного, осмотического, температурного, антигенного и т.д. гомеостаза.

4. **Интегративная функция.** Циркулируя по всему организму, кровь обеспечивает связь всех его частей в единое целое.

СТРОЕНИЕ КРОВИ

Плазма. Это межклеточное вещество крови жидкой консистенции. Состав плазмы такой: 90% воды; 9% органических веществ (белки: альбумины, глобулины (α , β , γ), липопротеины, хиломикроны, фибриноген, протромбин, компоненты комплемента; углеводы); 1% минеральных веществ. Хиломикроны являются частицами около 3 мкм, образуются в эпителиоцитах тонкой кишки и состоят из триглицеридов, фосфолипидов, протеинов, эфиров холестерина и холестерина. Белки плазмы крови продуцируются печенью, за исключением γ -глобулинов, синтезируемых плазмоцитами. **Белки крови создают ее вязкость, онкотическое давление** (греч. *oncos* – объем, размер), **обеспечивают коагуляцию крови и разрушение тромба, выполняют защитные (иммуноглобулины, комплемент и др.) и транспортные функции.** **Онкотическое давление** – осмотическое давление, создаваемое белками в коллоидном растворе. Белки крови плохо проходят через стенки микрососудов в тканевую микросреду, в связи с чем создают в них повышенное коллоидно-осмотическое давление и удерживают жидкость в сосудах. При голодании снижаются концентрация белков в плазме крови, онкотическое давление и возникают отеки («голодные отеки»).

Форменные элементы крови подразделяются на три вида: **эритроциты, лейкоциты и кровяные пластинки (тромбоциты).** Для изучения форменных элементов крови используют мазки, окрашенные азур-2-эозином или другими красителями. На рис. 7.1 представлена схема строения форменных элементов крови.

ЭРИТРОЦИТЫ. Это безъядерные красные кровяные элементы, иногда называемые клетками. На самом деле они являются **постклеточными**

структурами, поскольку не содержат ядра и органелл, характерных для обычных клеток.

Большинство эритроцитов имеет форму двояковогнутого диска (*дискоциты*). Эта форма характерна для полноценных молодых и зрелых эритроцитов. Благодаря дисковидной форме происходит увеличение поверхности эритроцита по сравнению со сферической в 1,5 раза, и он на значительно большей площади тесно контактирует с эндотелием капилляров. Существенно уменьшается также диффузионное расстояние для газов, создаются возможности, во-первых, для увеличения размера эритроцитов без их разрыва (до определенных пределов) в гипотонической среде, во-вторых - для обратимой деформации при прохождении через узкие капилляры.

Дисковидная форма эритроцитов поддерживается благодаря деятельности осмотических насосов, создающих определенный уровень осмотического давления, и цитоскелету. Могут встречаться также сферические эритроциты - *сфероциты*, эритроциты с зазубренными краями - *эхиноциты (клетки-репы)*, *серповидные эритроциты*, *дакроциты (капельвидные эритроциты)*, *стоматоциты* (эритроциты куполообразной формы), *платноциты (плоские эритроциты)* и др. Сферическая форма характерна для стареющих эритроцитов, а также при *врожденном сфероцитозе*. Такие эритроциты неустойчивы к деформации, колебаниям осмотического давления, другим воздействиям и подвергаются массивному разрушению. Серповидные эритроциты наблюдаются при серповидноклеточной анемии, обусловленной аномалией гемоглобина. При ней в результате мутации гена нормальный гемоглобин HbA заменяется патологическим гемоглобином S (HbS). Серповидные эритроциты также нестойки и имеют малую продолжительность жизни. Наличие в крови эритроцитов разной формы называется *пойкилоцитозом*.

При старении эритроциты превращаются в микросфероциты. Это превращение может происходить двумя путями: путем *кренирования* и путем *инвагинации*. Кренирование – уменьшение размеров эритроцитов за счет отпочковывания от них мелких пузырьков, а при инвагинации эритроциты уменьшаются за счет впячивания участков плазмолеммы внутрь с последующим их отделением (Рис. 7.2).

При ряде патологических состояний (инфекции, пороки сердца, ишемическая болезнь сердца и др.) в микрососудах, главным образом в капиллярах, наблюдается остановка кровотока – *стаз* (лат. *stasis* – остановка). При этом эритроциты выстраиваются в виде монетных столбиков. Крайним вариантом стаза является *сладж-феномен* (англ. *sludge* – тина). В этом случае отмечается слипание форменных элементов крови и резкое увеличение вязкости крови. Длительный стаз из-за нарушения трофики тканей может привести к некрозу.

Эритроциты имеют диаметр 7-8 мкм и толщину 2 мкм. Такие эритроциты называются *нормоцитами*. В крови содержится также небольшое ко-

личество *макроцитов* (с диаметром до 10 мкм), *гигантоцитов* (диаметр их составляет 12 мкм и более), *микроциты* (с диаметром 6 мкм). Появление в крови эритроцитов различной величины называется *анизоцитозом*.

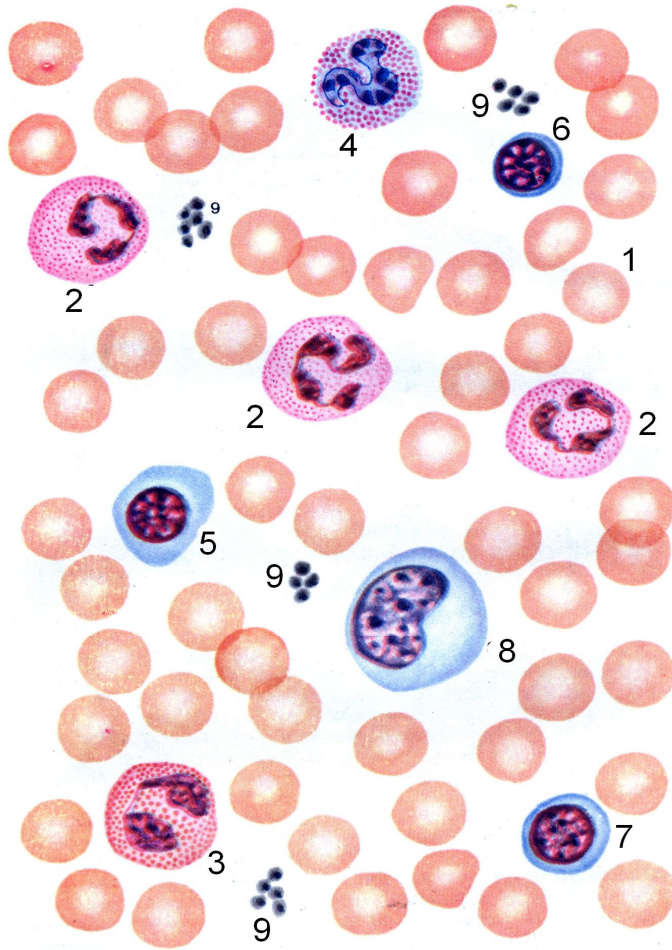


Рис. 7.1. Строение крови человека. 1 – эритроциты; 2 – нейтрофильные сегментоядерные лейкоциты; 3 – эозинофильный сегментоядерный лейкоцит; 4 – базофильный сегментоядерный лейкоцит; 5 – большой лимфоцит (встречаются только у новорожденных в детском возрасте); 6 – средний лимфоцит; 7 – малый лимфоцит; 8 – моноцит; 9 – тромбоциты (кровяные пластинки)

Количество эритроцитов в крови у мужчин составляет $4,5-5,3 \times 10^{12}/л$, у женщин – $4,0-4,5 \times 10^{12}/л$. Большое количество эритроцитов у мужчин обусловлено стимулирующим влиянием на эритропоэз андрогенов. Снижение числа эритроцитов назы-

вается *эритропенией*, или *малокровием*, тогда как увеличение – *эритроцитозом*. Эритропения наблюдается при острой или хронической кровопотере, нарушении эритропоэза, а эритроцитоз – при хронической гипоксии, обусловленной, например, длительным нахождением в высокогорных условиях. Существует самостоятельное заболевание, связанное с избыточной продукцией эритроцитов красным костным мозгом и обусловленное опухолевым пролиферативным процессом, наиболее выраженном в эритроцитарном ростке (*эритремия, полицитемия, болезнь Вакеса*). При этом заболевании количество эритроцитов может достигать $8 \times 10^{12}/л$. Это ведет к увеличению гематокрита, вязкости крови, тромбообразованию и кровоизлияниям.

Эритроциты имеют характерную ультраструктуру (Рис. 7.3). Каждый эритроцит ограничен плазмолеммой толщиной 20 нм, которая обладает избирательной проницаемостью для веществ. Снаружи плазмолемма покрыта гликокаликсом, который содержит антигены А и В, определяющие группы крови. Под плазмолеммой эритроцита находятся компоненты цитоскелета. Он образован двумерной гибкой сетью филаментов, состоящих из белка *спектрин*. Спектрин формирует две закрученные наподобие веревки цепи

(α и β). Цепи связаны между собой при помощи *актина* и *белка полосы 4.1*. Это так называемые *узлы*.

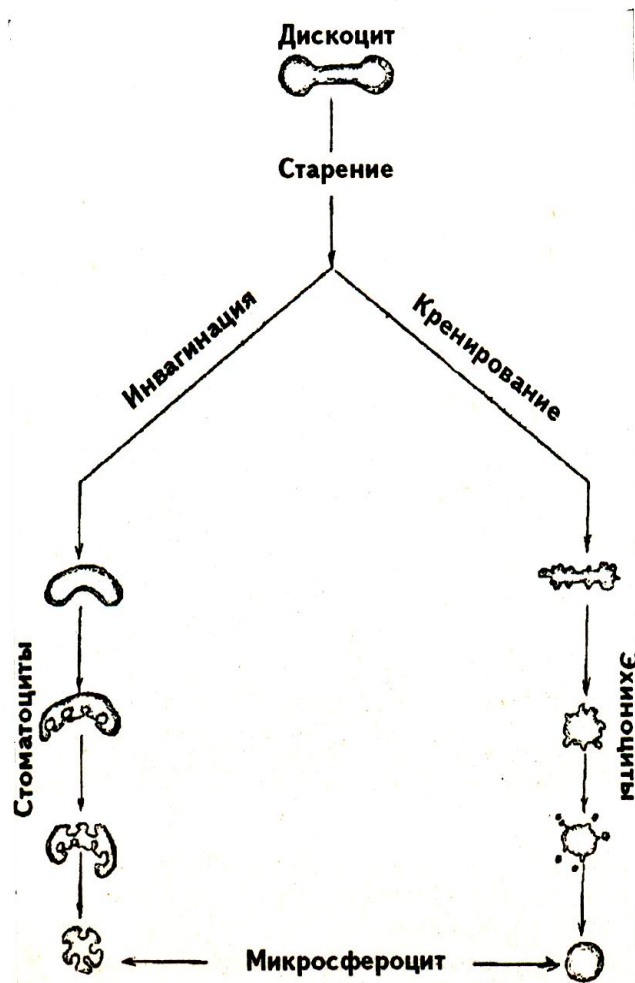
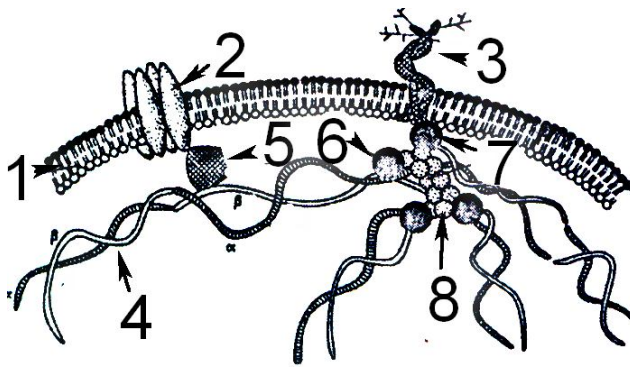


Рис. 7.2. Схема образования микро-сфероцитов путем кренирования и инвагинации при старении эритроцитов. Кренирование дискоцитов связано с отделением от них участков цитоплазмы, окруженных плазмолеммой. Образующиеся эхиноциты постепенно уменьшаются в размерах и превращаются в микро-сфероциты. При инвагинации вначале образуется стоматоцит куполообразной формы, а затем участки его плазмолеммы втягиваются вглубь, как это происходит при эндоцитозе. Постепенное уменьшение размеров стоматоцитов также ведет к образованию микросфероцита, несколько отличающегося по строению и форме от такового при кренировании (по Т. Фуджи из Ю.И. Афанасьева и соавт., 1999)

В свою очередь, узлы при помощи белка *анкирина* “пришиты” к трансмембранному ре-

цепторному *белку полосы 3*, который может прикрепляться к трансмембранному белку-рецептору *гликофору*н. Белок полосы 3 и гликофорин являются гликопротеинами, углеводные цепи которых формируют основную часть гликокаликса, причем только гликофорин содержит антигенные детерминанты - агглютиногены системы АВ0. Некоторые гликофорины являются рецепторами для микроорганизмов. Связываясь с ними, микроорганизмы транспортируются к тканям-мишеням.

Благодаря цитоскелету эритроцит способен к значительной деформации. В состоянии покоя спектриновые цепи закручены равномерно, а при деформации раскручиваются в одних участках и еще сильнее закручиваются в других. Это ведет к обратимому изменению формы эритроцита. Однако при резкой деформации связи элементов цитоскелета между собой и с плазмолеммой могут разорваться, и тогда эритроцит теряет способность к возвращению к первоначальной форме. Дефекты белков цитоскелета лежат в основе их повышенного разрушения при старении, а также ряде заболе-



А



Б

Рис. 7.3. Строение плазмолеммы и цитоскелета эритроцита (по Ю.И. Афанасьеву и соавт., 1999)

А – схема: 1 – плазмолемма; 2 – белок полосы; 3 – гликофорин; 4 – спектрин (α- и β-цепи); 5 – анкирин; 6 – белок полосы 4.1; 7 – узловой комплекс; 8 – актин.

Б – плазмолемма и цитоскелет эритроцита в сканирующем электронном микроскопе: 1 – плазмолемма; 2 – цитоскелет

ваний (сфероцитозе, серповидноклеточной анемии и др.). При точечной мутации гена, кодирующего спектрин, наблюдается так называемый *пирпойкилоцитоз* – появление в периферической крови эритроцитов измененной формы.

Основную массу эритроцита составляет *гемоглобин*, который занимает 35% от его внутреннего содержимого. При электронной микроскопии он выявляется в ви-

де очень плотных гранул размером 4-5 нм, а в световом микроскопе обеспечивает оксифилию цитоплазмы. Кроме гемоглобина, в цитоплазме находится до 60% воды, глюкоза (основной источник энергии), АТФ и ферменты, в основном гликолитические и пентозофосфатного пути. Могут также встречаться единичные мелкие мембранные пузырьки. Другие органеллы в эритроците отсутствуют, он утрачивает их в процессе дифференцировки.

Гемоглобин - дыхательный пигмент эритроцита. Он состоит из белка *глобина* и железосодержащей части - *гема*. Гем легко присоединяет кислород, в результате чего гемоглобин превращается в *оксигемоглобин*. Это происходит в капиллярах легкого, где имеется высокое парциальное давление кислорода (до 100 мм рт.ст.). В гемокапиллярах органов и тканей давление кислорода существенно меньше, составляет 40 мм рт.ст., поэтому там происходит диссоциация оксигемоглобина на кислород и гемоглобин. Из гемокапилляров кислород легко поступает в ткани, потому что в них давление кислорода еще меньше - 20 мм рт.ст. Углекислый газ также может транспортироваться в связанной с гемоглобином форме, но большая его часть в эритроците связывается с водой с образованием углекислоты. В легких она расщепляется до воды и углекислого газа, который выделяется в

плазму, а затем в выдыхаемый воздух. Связанный с углекислым газом гемоглобин называется *карбгемоглобином*. Если связывание гемоглобина с кислородом и углекислым газом является обратимым, то с угарным газом (*карбоксигемоглобин*) оно необратимое. Поэтому образование карбоксигемоглобина существенно снижает транспорт гемоглобином кислорода, что ведет к гипоксии и смерти.

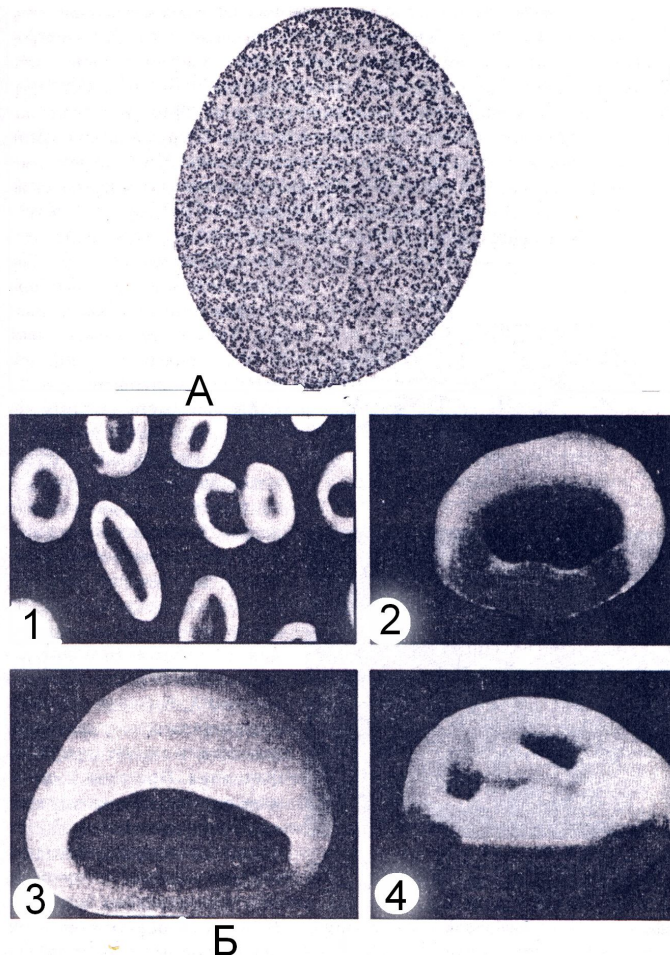


Рис. 7.4. Электронномикроскопическое строение эритроцита. x12000

А – трансмиссионная электронная микроскопия: в цитоплазме видна мелкая зернистость, образованная гемоглобином (по Э.И. Терентьевой и З.Г. Шишковой);

Б – разновидности эритроцитов человека: 1 – дискоциты, x3000; 2 – дискоцит, x10000; 3 – стоматоцит, x12; 4 – ретикулоцит, x10000 (по Л.Д. Крымскому и соавт.)

Около 4% гемоглобина эритроцитов связывается с глюкозой. Такой гемоглобин называется *гликозилированным*. Его количество увеличивается при сахарном диабете пропорционально содержанию в крови глюкозы. Определение содержания такого гемоглоби-

на является важным диагностическим тестом.

В гипотонической среде эритроциты накапливают воду и разрушаются (*гемолиз*). В гипертонической среде они, наоборот, отдают воду и сморщиваются (*плазмолиз*).

При стоянии крови, полученной путем пункции, происходит оседание эритроцитов. *Скорость оседания эритроцитов (СОЭ)* в норме составляет 4-12 мм/час. Увеличение данного показателя происходит при инфекционных, воспалительных и онкологических заболеваниях, поэтому его определение имеет важное диагностическое значение.

Наряду со зрелыми эритроцитами в крови могут быть незрелые эритроциты - *ретикулоциты*. Они имеют сферическую форму, а в их цитоплазме при специальной окраске крезильным или метиловым синим выявляется сеть - *ретикулум*. Она представляет собой остатки органелл (небольшое число свободных рибосом, митохондрий, центриоль, элементы комплекса

Гольджи). Благодаря наличию сети молодые эритроциты и названы ретикулоцитами. Из-за своей сферической формы ретикулоциты в функциональном отношении значительно менее активны, чем зрелые эритроциты, однако, тем не менее, способны транспортировать газы. При созревании ретикулоцитов в них завершается оформление цитоскелета, утрачиваются остатки органелл и ряд рецепторов, возрастает содержание гемоглобина. Поскольку при обычной гематологической окраске (азур-2-эозином) ретикулоциты не отличаются от зрелых эритроцитов, то определение их числа специальным окрашиванием имеет большое значение для выявления скрытой анемии. В норме число ретикулоцитов равно 1-2% от всех эритроцитов, повышено у новорожденных (до 6-7%) и детей первого года жизни. Их количество возрастает также при кровотечении, массивном гемолизе и при подъеме на высоту.

Время жизни эритроцитов в крови составляет 100 - 120 суток, после чего они разрушаются в селезенке, печени или красном костном мозге. При этом в костном мозге железо захватывается особым видом макрофагов (*клетками-кормилками*), которые передают его вновь образующимся эритроцитам. Разрушение старых эритроцитов осуществляется следующим образом. Вначале осуществляется распознавание старых или поврежденных эритроцитов. Этот процесс является рецепторноопосредованным. У измененных эритроцитов происходит изменение поверхностного рецепторного аппарата. Оно обусловлено как изменениями со стороны цитоскелета, так и со стороны метаболизма стареющих эритроцитов. Эти изменения способствуют связыванию гемоглобина с трансмембранным белком полосы 3, что приводит к агрегации последнего с образованием кластеров. Поскольку образование кластеров ведет к изменению антигенных свойств эритроцитов, внеклеточными участками их рецепторов связываются антитела (иммуноглобулины G). Такие «меченые» антителами эритроциты распознаются и уничтожаются макрофагами указанных выше органов.

ФУНКЦИИ ЭРИТРОЦИТОВ. 1. *Дыхательная* функция заключается в переносе кислорода в ткани и углекислого газа от тканей в легкие. 2. *Регуляторная* и *защитная* функции обусловлены тем, что эритроциты способны осуществлять транспорт на своей поверхности различных биологически активных, токсических веществ, защитных факторов, аминокислот, токсинов бактерий, антигенов, антител и др. На поверхности эритроцитов часто может происходить реакция антиген-антитело, поэтому они пассивно участвуют в иммунных реакциях.

ТРОМБОЦИТЫ (КРОВЯНЫЕ ПЛАСТИНКИ). Кровяные пластинки (Рис. 7.5) представляют собой свободно циркулирующие в крови безъядерные фрагменты цитоплазмы гигантских клеток красного костного мозга - *мегакариоцитов*. Таким образом, они являются постклеточными структурами.

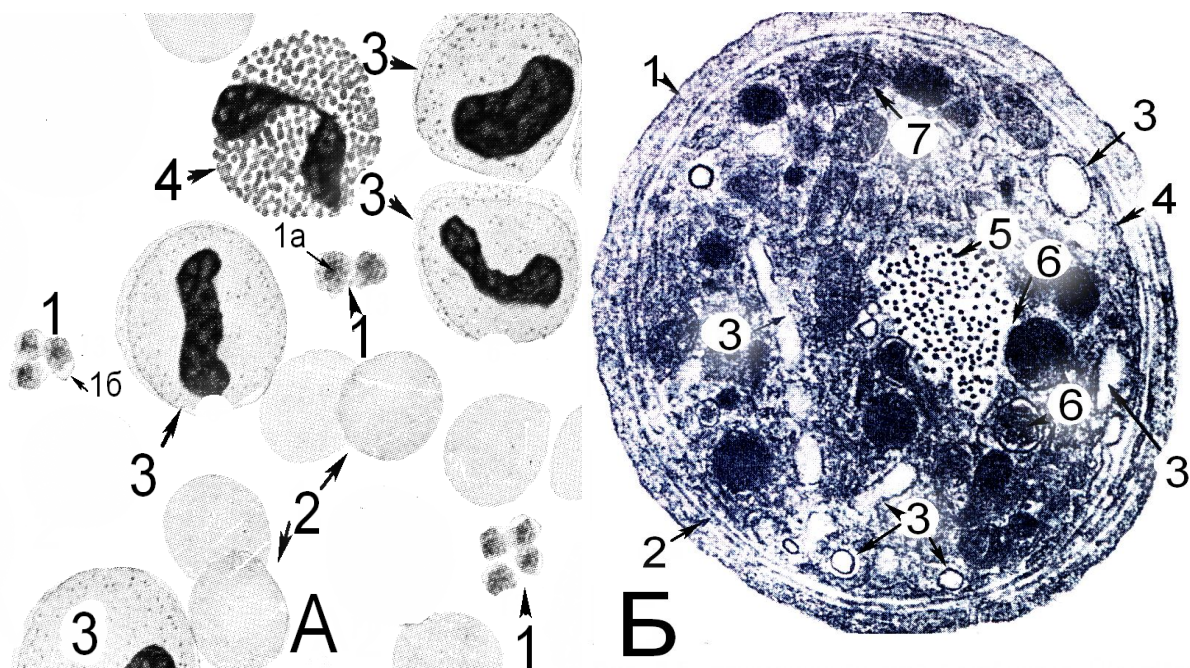


Рис. 7.5. Строение тромбоцитов по данным световой (А) и электронной микроскопии (Б):

А: 1 – тромбоциты: а – грануломер (хромомер), 2 – гиаломер; 2 – эритроциты; 3 – нейтрофильные лейкоциты; 4 – эозинофильный лейкоцит

Б: 1 – плазмолемма; 2 – кольцо периферических микротрубочек; 3 – поверхностная везикулярная система; 4 – плотная тубулярная система; 5 – гранулы гликогена; 6 – плотные тельца; 7 – митохондрия

Размер кровяных пластинок составляет 2-3 мкм, а их количество в крови равно $200-300 \times 10^9/\text{л}$. Каждая пластинка в световом микроскопе состоит из двух частей: *хромомера*, или *грануломера* (интенсивно окрашенная часть), и *гиаломера* (прозрачная часть). Хромомер находится в центре тромбоцита и содержит различные гранулы, остатки органелл (митохондрии, рибосомы, лизосомы, пероксисомы, ЭПС), а также включения гликогена. Гранулы подразделяются на четыре вида

1. **α -гранулы** содержат фибриноген, фибронектин, *ряд факторов свертывания крови, ростовые факторы* и другие белки. Эти гранулы окрашиваются азуром, обуславливая базофилию грануломера.

2. Второй тип гранул называется *плотными тельцами*, или **δ -гранулами**. Они содержат *серотонин, гистамин* (поступающие в тромбоциты из плазмы), *АТФ, АДФ, кальций, фосфор*. АДФ вызывает агрегацию тромбоцитов при повреждении стенки сосуда и кровотечении. Серотонин стимулирует сокращение стенки поврежденного кровеносного сосуда, а также вначале активирует, а затем ингибирует агрегацию тромбоцитов.

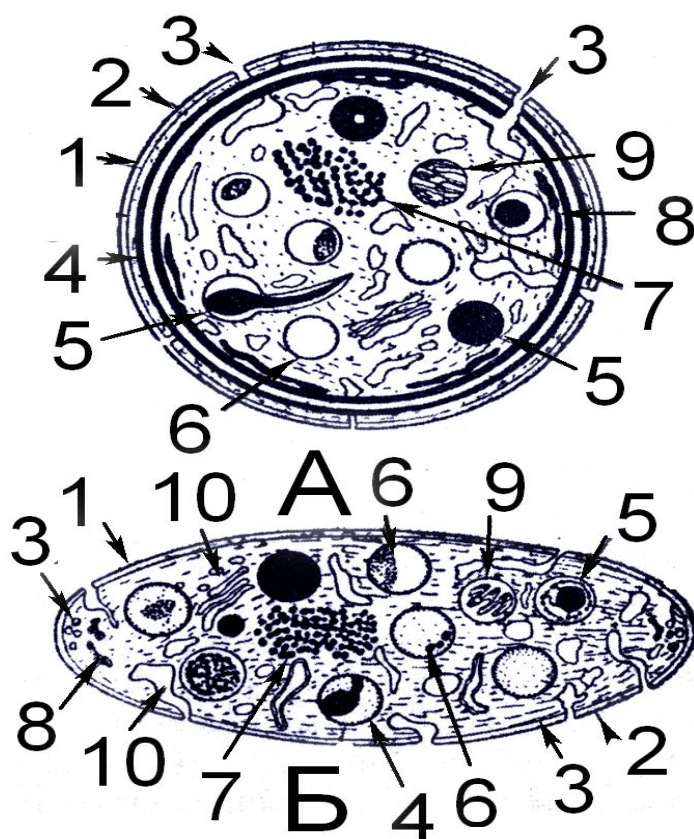


Рис. 7.6. Схема ультраструктуры тромбоцита. А – поперечное сечение:

1 – слой гликокаликса; 2 – плазмолемма; 3 – поверхностная везикулярная сеть (канальцы, связанные с поверхностью тромбоцита); 4 – периферическая тубулярная система (кольцо периферических микротрубочек); 5 – плотные тельца; 6 – α -гранула; 7 – гранулы гликогена; 8 – система плотных трубочек; 9 – митохондрия;

Б – продольное сечение: 1 – плазмолемма; 2 – слой гликокаликса; 3 – периферическая тубулярная система (кольцо периферических микротрубочек); 4, 5 – плотные тельца; 6 – α -гранулы; 7 – гранулы гликогена; 8 – система плотных трубочек; 9 – митохондрия; 10 – комплекс Гольджи (по В.Л.

Быкову)

3. λ -гранулы - типичные лизосомы. Их ферменты выбрасываются при ранении сосуда и разрушают остатки неразрушенных клеток для лучшего прикрепления тромба, а также участвуют в растворении последнего.

4. **Микропероксисомы** содержат пероксидазу. Их число невелико.

Активированные тромбоциты синтезируют **простагландины** и **тромбоксан**. Тромбоксан необходим для агрегации тромбоцитов. В связи с этим при приеме аспирина (ацетилсалициловой кислоты), блокирующего синтез тромбоксана, нарушается образование тромба и удлиняется время кровотечения. Небольшие дозы аспирина используются для профилактики тромбозов и последующих некрозов (инфаркт миокарда) у лиц пожилого возраста.

Кроме гранул, в тромбоците имеются две системы канальцев: **1) открытая система канальцев**, связанных с поверхностью клеток. Она участвует в экзоцитозе гранул и эндоцитозе. **2) система плотных трубочек**. Она образуется из мембран комплекса Гольджи мегакариоцита. Плотные трубочки лежат либо непосредственно под цитоскелетом, либо диссоциированы в цитоплазме. Возможно, они накапливают кальций и являются аналогом саркоплазматической сети мышечных волокон.

В тромбоцитах имеется цитоскелет, представленный микротрубочками, актиновыми и промежуточными виментиновыми филаментами. Микротрубочки лежат на периферии и формируют мощный жесткий каркас. Актиновые филаменты пронизывают цитоплазму, а также формируют периферическое сгущение между микротрубочками. Здесь же концентрируются промежуточные филаменты. При образовании тромба в тромбоцитах происходит

сборка и миозиновых филаментов, взаимодействующих с актиновыми филаментами, что вызывает сжатие (*ретракцию*) тромба. На поверхности тромбоцитов имеется развитый гликокаликс с большим содержанием рецепторов к различным активаторам и факторам свертывания крови.

ФУНКЦИИ ТРОМБОЦИТОВ. 1. Участвуют в свертывании крови и остановке кровотечения. Активацию тромбоцитов вызывают АДФ, выделяемая поврежденной сосудистой стенкой, а также адреналин, коллаген и ряд медиаторов гранулоцитов, эндотелиоцитов, моноцитов, тучных клеток. В результате *адгезии* и *агрегации* тромбоцитов при образовании тромба на их поверхности образуются отростки, которыми они слипаются друг с другом и заполняют дефект в сосудистой стенке. Так образуется *белый тромб*. Далее тромбоциты выделяют факторы, которые превращают *протромбин* в *тромбин*. Тромбин превращает *фибриноген* в *фибрин*. В результате вокруг тромбоцитарных конгломератов образуются нити фибрина, составляющие основу тромба. В нитях фибрина задерживаются эритроциты. Так формируется *красный тромб*. Серотонин тромбоцитов стимулирует сокращение поврежденного сосуда. Кроме того, в результате взаимодействия актиновых и миозиновых филаментов тромбоциты тесно сближаются, далее тяга передается на нити фибрина, тромб уменьшается в размерах и становится непроницаемым для крови. Это называется *ретракцией тромба*. Перечисленные изменения способствуют остановке кровотечения.

2. Одновременно с образованием тромба тромбоциты путем выделения ростовых и ангиогенных факторов стимулируют регенерацию поврежденных тканей и стенки кровеносного сосуда.

3. Тромбоциты обеспечивают нормальное функционирование сосудистой стенки, в первую очередь, сосудистого эндотелия.

4. Тромбоциты участвуют в аллергических реакциях, Они секретируют факторы, вызывающие дегрануляцию **мастоцитов** (тучных клеток): фактор тромбоцитов PF₄ и фактор высвобождения гистамина HRF.

В крови выделяют пять видов тромбоцитов: а) юные; б) зрелые; в) старые; г) дегенеративные; д) гигантские. Они различаются по своим размерам и строению. Продолжительность жизни тромбоцитов равна 5-10 суток. После этого они фагоцитируются макрофагами (в основном в селезенке и легких). В крови в норме циркулирует 2/3 всех тромбоцитов, остальные депонированы в красной пульпе селезенки.

Нарушение функции тромбоцитов проявляется как в гипокоагуляции, так и в *гиперкоагуляции* крови. В первом случае это ведет к повышенной кровоточивости и наблюдается при *тромбоцитопении* и *тромбоцитопатии*. Гиперкоагуляция проявляется *тромбозами* - закрытием просвета сосудов в органах тромбами, что приводит к некрозу и гибели части органа. Тромбоциты участвуют в грозном осложнении некоторых заболеваний и хирургических операций - *синдроме диссеминированного внутрисосуди-*

стого свертывания крови (ДВС-синдроме), при котором из-за фактически полного прекращения кровотока в микрососудах больной погибает.

ЛЕЙКОЦИТЫ. Лейкоциты - это белые клетки крови. В крови они находятся короткое время и в основном в неактивном состоянии. Активация этих клеток происходит в тканях, в основном в рыхлой соединительной ткани, где эти клетки и выполняют свои функции. Это так называемый **тканевой пул лейкоцитов**. Содержание лейкоцитов в периферической крови в среднем составляет $3-8 \times 10^9/\text{л}$, тогда как в тканях оно может быть значительно выше. Все лейкоциты подразделяются на две большие группы: **зернистые**, или **гранулоциты**, и **незернистые**, или **агранулоциты**.

Зернистые лейкоциты имеют в цитоплазме окрашенные гранулы и сегментированные ядра. В зависимости от окрашивания гранул различают **эозинофильные** (син. **окси-, ацидофильные**), **нейтрофильные** и **базофильные** лейкоциты. Эозинофильные лейкоциты содержат в цитоплазме основные гранулы, окрашивающиеся кислыми красителями в красный цвет. Нейтрофильные гранулоциты имеют и оксифильные, и базофильные (**азурофильные**) гранулы. Базофильные лейкоциты содержат в цитоплазме гранулы, воспринимающие основные красители. Нейтрофильные лейкоциты в периферической крови могут иметь разную степень зрелости и различные формы ядра. В зависимости от этого различают **юные**, с бобовидным ядром, **палочкоядерные**, имеющие ядро в виде изогнутой палочки, и **сегментоядерные нейтрофилы**, в которых ядро содержит 4-5 сегментов. Основная функция гранулоцитов - участие в неспецифических защитных реакциях организма.

Незернистые лейкоциты (агранулоциты) делятся на две группы: **лимфоциты** и **моноциты**. Эти клетки являются главными клетками иммунных реакций.

НЕЙТРОФИЛЬНЫЕ ЛЕЙКОЦИТЫ (Рис. 7.7). Это наиболее распространенный вид лейкоцитов. Их содержание в крови равно 60-75%. Нейтрофилы представляют собой округлые клетки размером около 10 мкм. В мазке они расплываются, что ведет к увеличению размеров до 12-15 мкм. Нейтрофилы способны к амёбовидному движению, поэтому их форма постоянно меняется. При этом нейтрофилы, мигрирующие в тканях, увеличиваются почти до 20 мкм.

Образуясь, как и все форменные элементы крови в костном мозге, нейтрофилы накапливаются в нем, формируя так называемый **резервный пул**. Оттуда они по мере необходимости поступают в кровоток и циркулируют 8-12 часов, составляя **циркулирующий пул**. Этот пул резко (до 10 раз) возрастает при воспалительных процессах. Источником этого увеличения, называемого **лейкоцитозом**, является резервный и так называемый **пограничный пул** клеток, который образован нейтрофилами, адгезированными к эн-

дотелию мелких сосудов различных органов, но в наибольшей степени лёгких и селезёнки.

Плазмолемма нейтрофилов содержит развитый гликокаликс с рецепторами ко многим медиаторам, гормонам, цитокинам и другим биологически активным веществам. Цитоплазма клеток слабо оксифильная. В ней содержатся гранулы трех видов.

1. **Первичные гранулы.** Этот тип гранул нейтрофилов окрашивается основными красителями (например, *азуром*) и называется **азурофильными гранулами**. Азурофильные гранулы - самые крупные гранулы нейтрофилов (имеют размеры 0,4-0,8 мкм). Их количество равно 10-20% от всех гранул. Они представляют собой типичные лизосомы и содержат гидролитические ферменты, переваривающие бактерии. Кроме того, в гранулах содержатся **катионные белки, дефензины** (повышают проницаемость мембран грамотрицательных бактерий) и другие белки, осуществляющие внутриклеточную, а при их секреции во внеклеточное пространство - и дистантную гибель микроорганизмов (так называемый **нефагоцитарный тип бактерицидной активности**). В азурофильных гранулах содержатся также ферменты, разрушающие компоненты межклеточного вещества, в частности, **эластаза и протеиназа**, расщепляющие эластин. Это позволяет клеткам легко мигрировать в ткани, а также осуществлять деградацию компонентов межклеточного вещества, что имеет большое значение как в норме, так и в патологии.

2. **Вторичные, оксифильные гранулы** называются иначе **специфическими**, т.к. составляют до 80% всех гранул. Они имеют размеры до 0,2 мкм и плохо видны в световом микроскопе. В них содержатся ферменты: **лизоцим, щелочная фосфатаза, коллагеназа, пероксидаза**, белок **фагоцитин** с бактерицидными свойствами, **лактоферрин, катионные и адгезивные белки**. Лизоцим (**мурамидаза**) расщепляет полисахариды бактериальной стенки, в результате чего бактерии становятся подверженными осмотическому шоку и разрушаются. Щелочная фосфатаза и пероксидаза разрушают ДНК бактерий, фагоцитин и катионные белки обеспечивают нефагоцитарный тип бактерицидной активности. Лактоферрин связывает факторы роста микроорганизмов, содержащие железо и другие металлы, и, таким образом, оказывает бактериостатический эффект. Специфические гранулы содержат также **коллагеназу**, расщепляющую коллаген межклеточного вещества.

3. **Третичные (коллагеназные) гранулы** открыты в последнее время. Они содержат **коллагеназу**, расщепляющую межклеточное вещество (прежде всего, компоненты базальной мембраны), а также лизоцим и адгезионные белки. Адгезионные белки гранул обеспечивают прикрепление нейтрофилов к эндотелию сосудов, а коллагеназа, расщепляя компоненты базальной мембраны, способствует миграции через нее клеток. Следовательно, третичные гранулы обеспечивают миграцию нейтрофилов в ткани.

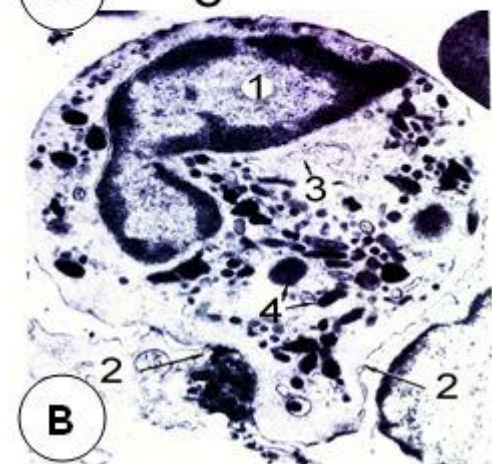
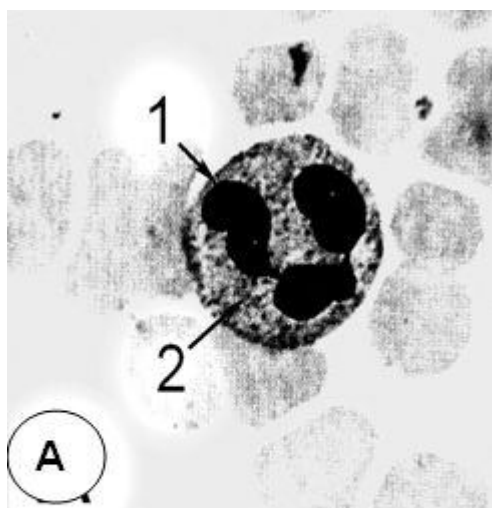


Рис. 7.7. Структура нейтрофильного сегментоядерного лейкоцита.

А - световая микроскопия: видны характерные морфологические признаки нейтрофила: наличие в цитоплазме крупных (азурофильные) и мелких (эозинофильные, специфические) гранул и сегментированного ядра. $\times 1000$.

Б - схема ультрамикроскопического строения: 1 - сегменты ядра; 2 - тельце Барра; 3 - специфические гранулы; 4 - азурофильные гранулы; 5 - псевдоподии.

В - электронная микроскопия нейтрофила, мигрирующего в очаг воспаления между двумя эндотелиоцитами: 1 - ядро; 2 - эндотелиоциты; азурофильные (первичные) гранулы; 3 - комплекс Гольджи; 4 - азурофильные и специфические гранулы. Видны различия в их размерах. $\times 23000$ (Г.З. Моват и Н.В. Фернандо).

Секреторные пузырьки. Это мембранные структуры, несущие множество адгезионных молекул и рецепторов (своеобразное их депо). При активации нейтрофилов секреторные пузырьки сливаются с плазмолеммой и обеспечивают выход на поверхность клеток дополнительных рецепторов и адгезионных молекул. Это имеет особое значение для инициации миграции нейтрофилов через стенку сосудов.

Кроме гранул, в цитоплазме нейтрофилов находятся митохондрии, слабо развитые ЭПС и комплекс Гольджи. Напротив, цитоскелет развит хорошо. В ядрах нейтрофилов преобладает гетерохроматин, в связи с чем

они интенсивно окрашиваются основными красителями. Форма ядер зависит от степени зрелости нейтрофилов (см. выше). У женщин ядра нейтрофилов содержат инактивированную вторую X-хромосому в виде барабанной палочки.

При активации нейтрофилов в них происходит так называемый **“респираторный взрыв”**: резкое усиление окислительных процессов с образованием активных форм кислорода, губительных для бактерий. При массивной миграции нейтрофилов в очаг воспаления активные формы кислорода (H_2O_2 **супероксид-анион** и др.), а также ферменты лизосом могут вызывать разрушение как воспаленных тканей, так и самих нейтрофилов с образованием гноя (**гнойное воспаление**). В норме же нейтрофилы добывают энергию

анаэробным путем, что позволяет им функционировать в тканях, обедненных кислородом.

Продолжительность жизни нейтрофилов составляет около 8 суток (по другим сведениям – 1-4 суток). Свои основные функции они выполняют в тканях, а не в крови (в которой находятся от 1 до 10 ч), поэтому выделяют *тканевый* и *сосудистый* пулы нейтрофилов.

Процесс миграции нейтрофилов и других видов лейкоцитов в ткани осуществляется АО общему принципу при участии адгезионных молекул - селектинов, интегринов и иммуноглобулиновых рецепторов, которые выявляются как на лейкоцитах, так и на эндотелии. Постепенно нарастающее взаимодействие комплементарных лейкоцитарных и эндотелиальных адгезионных молекул приводит к так называемой маргинации лейкоцитов (приближению к эндотелию) и качению по нему - *роллингу*. Далее происходит остановка роллинга и адгезия лейкоцита к эндотелию. В последующем клетка формирует псевдоподию и при одновременной активации эластазы, протеиназы и коллагеназы, которые расщепляют компоненты базальной мембраны, мигрирует в ткани, прежде всего в соединительную ткань. Процесс миграции осуществляется между эндотелиоцитами, т.е. интерэндотелиально.

Воздействуя на интенсивность экспрессии адгезионных молекул на поверхности нейтрофилов, можно регулировать поступление их в ткани, что важно для профилактики гнойного воспаления.

Процесс старения нейтрофильных гранулоцитов сопровождается увеличением числа сегментов ядра более 5

ФУНКЦИИ НЕЙТРОФИЛОВ. 1. Фагоцитоз. И.И. Мечников назвал их *микрофагами*. Нейтрофилы фагоцитируют в основном мелкие частицы и микроорганизмы в отличие от *макрофагов*, способных к фагоцитозу более крупных частиц.

2. Осуществление *нефагоцитарного типа бактерицидности* путем секреции бактерицидных факторов, в т.ч. ферментов, бактериостатических и бактерицидных белков, активных метаболитов кислорода.

3. Поддержание тканевого гомеостаза. Основной формой существования этих клеток является *тканевой* нейтрофил. После миграции в ткани, в основном в РВНСТ, нейтрофилы регулируют функционирование других клеток и межклеточного вещества путем секреции медиаторов и ферментов (см. ниже регуляторную функцию).

3. Участие в противоопухолевой защите организма. Нейтрофилы способны инициировать разрушение раковых клеток. Они продуцируют *фактор некроза опухоли (ФНО)*, который запускает в опухолевых клетках программу апоптоза.

4. Секреторная и регуляторная функции нейтрофилов заключаются в выделении различных медиаторов, регулирующих другие тканевые клетки,

состояние межклеточного вещества, иммунные реакции, репаративные процессы и др.

Нарушения функций нейтрофилов могут проявляться в нарушениях хемотаксиса, угнетении фагоцитарной активности и нефагоцитарной бактерицидности, в том числе и способности к респираторному взрыву. Характеризуются эти нарушения рецидивирующими бактериальными и грибковыми инфекциями.

ЭОЗИНОФИЛЬНЫЕ ЛЕЙКОЦИТЫ. Эозинофилы имеют округлую форму и диаметр 10-12 мкм. В мазке их размеры равны 12-17 мкм, т.е. эти клетки несколько крупнее нейтрофилов. В периферической крови содержится небольшое количество эозинофилов, равное 2-5% от всех лейкоцитов. Основной формой существования данных клеток, как и нейтрофилов, являются **тканевые эозинофилы**, количество которых в 200-300 раз превышает число этих клеток в крови. В крови эозинофилы находятся только несколько часов (3-12). Продолжительность жизни их в тканях составляет около 10 дней.

Ядра эозинофилов обычно имеют два сегмента и из-за относительно большего количества эухроматина светлее, чем ядра нейтрофила. В периферической крови кроме сегментоядерных могут изредка встречаться палочкоядерные и юные эозинофилы. Характерным признаком эозинофилов является наличие двух типов гранул (рис. 7.9).

1. **Ацидофильные гранулы.** Они наиболее многочисленны и составляют 95% от всех гранул эозинофилов. При электронной микроскопии эозинофильные гранулы имеют овальную форму, слоистое строение, часто кристаллоидную структуру. Гранулы представляют собой лизосомы и содержат протеолитические ферменты, а также пероксидазу. В них выявляются также: 1) **главный основной белок эозинофилов (*Major basic protein, МРВ*)**. Он обладает сильными антигельминтным, антипротозойным и антимикробным свойствами, токсичен и для собственных клеток организма.

МРВ вызывает сокращение гладкомышечных клеток и дегрануляцию тканевых базофилов, базофильных лейкоцитов, тромбоцитов, одновременно инактивируя выделяемые ими медиаторы (гистамин, простагландины, гепарин); 2) **эозинофильный катионный белок**, который также токсичен для бактерий, простейших и гельминтов. Как и МРВ, этот белок способен повреждать тканевые клетки; 3) **эозинофильный нейротоксин**. Действие его схоже с действием МРВ. Нейротоксин способен повреждать нервные

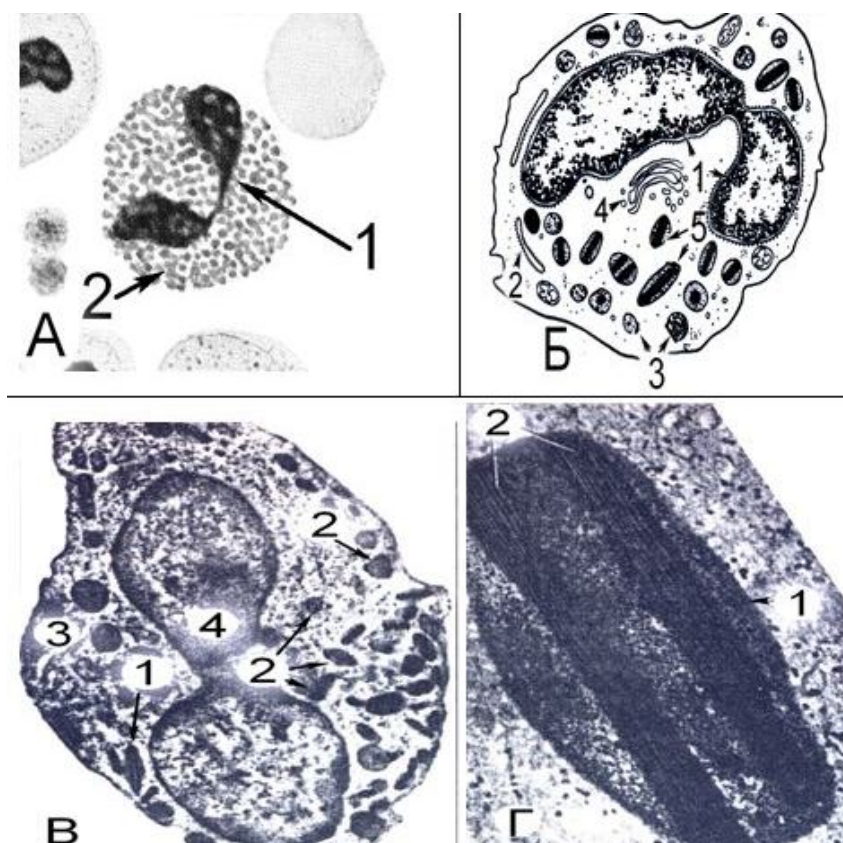


Рис. 7.8. Строение эозинофильного сегментоядерного лейкоцита.

А – световая микроскопия: 1 – ядро с двумя сегментами, 2 – гранулы;

Б – схема ультрамикроскопического строения: 1 – сегменты ядра, 2 – эндоплазматическая сеть, 3 – первичные (азурофильные) гранулы; 4 – комплекс Гольджи; 5 – вторичные (специфические) гранулы;

В – электронная микрофотография: 1 – специфические, 2 – азурофильные гранулы; 3 – митохондрии; 4 – ядро (по Ю.И. Афанасьеву);

Г – электронная микрофотография специфической гранулы: 1 – гранула; 2 – кристаллический центр гранул (по Б. Фаусету)

клетки; 4) *гистаминаза* - фермент, нейтрализующий гистамин и оказывающий антиаллергическое действие.

2. Азурофильные (неспецифические гранулы) содержатся в небольшом количестве (5%). Они являются типичными лизосомами и содержат кислую фосфатазу и ряд других ферментов, характерных для лизосом.

Кроме гранул, в цитоплазме эозинофилов содержатся органеллы общего значения, в том числе и элементы развитого цитоскелета. Благодаря последним клетки способны активно мигрировать. Имеются также трофические включения (гликогена, жиров), многочисленные пузырьки. Эозинофилы способны к самостоятельному движению и фагоцитозу, однако их фагоцитарная активность в отношении бактерий ниже, чем у нейтрофилов. Хемотаксические воздействия на эозинофилы оказывают комплекс антиген - антитело, гистамин и продукты его деградации, образующиеся под действием гистаминазы.

Активированные эозинофилы дегранулируют. Содержимое гранул токсично для простейших и гельминтов, опухолевых клеток, а также для клеток и тканей организма.

ФУНКЦИИ. 1. Участие в аллергических реакциях: захват комплекса антиген - антитело, медиаторов аллергических реакций и их разрушение. Эозинофилы осуществляют поглощение и разрушение гистамина, *лейкотриенов*, выделяющихся при аллергических реакциях и, таким образом, кон-

тролируют силу этих реакций, выполняют дезинтоксикационную функцию.

2. Регуляторная функция. Вырабатываемые и секретируемые эозинофилами медиаторы регулируют функции других клеток крови, участвующих в иммунных процессах: базофилов, тучных клеток, Т- и В-лимфоцитов; контролируют заживление ран.

3. Захват и разрушение токсинов, выделяемых микроорганизмами.

4. Фагоцитируют бактерии, однако в меньшей степени, чем нейтрофилы. Благодаря этой функции участвуют в воспалении.

5. Защита организма от паразитов и опухолевых клеток: эозинофилы с помощью комплемента связываются с паразитом (опухолевой клеткой), при помощи **белков-перфоринов** повреждают оболочку паразитов, проникают внутрь их, вызывая гибель. Одновременно перфорин повреждает ДНК паразита. Кроме того, эозинофилы продуцируют фактор некроза опухоли (ФНО), который запускает в опухолевых клетках программу апоптоза.

Содержание эозинофилов повышается при паразитарных и аллергических заболеваниях (**эозинофилия**). При аллергических реакциях продукты дегрануляции эозинофилов могут играть патогенную роль: так, при бронхиальной астме они вызывают сокращение гладких миоцитов бронхов малого калибра, а также оказывают повреждающее действие на клетки бронхиального и альвеолярного эпителия.

БАЗОФИЛЬНЫЕ ЛЕЙКОЦИТЫ (Рис. 7.9). Базофилы имеют размеры 12-15 мкм (по другим данным – 1 - 12 мкм). Количество их в крови 0.5-1%, т.е. это самая малочисленная разновидность гранулоцитов. В периферической крови базофилы циркулируют до 1 суток, а затем перемещаются в ткани.

Строение и функции базофильных лейкоцитов во многом схоже со строением и функциями тканевых базофилов (**тучных клеток**) РВНСТ (см. ниже). Клетки имеют слабодольчатое плотное ядро, которое, однако, содержит больше эухроматина, чем ядра нейтрофилов и эозинофилов. Ядра базофильных гранулоцитов значительно маскируются цитоплазматическими гранулами. В цитоплазме клеток содержатся органеллы общего значения, элементы цитоскелета, отдельные пузырьки и гранулы двух типов.

1. **Базофильные, специфические** гранулы. Эти гранулы окрашиваются метакроматически, т. е. в цвет, который отличается от окраски красителя в растворе. Метахромазия гранул обусловлена **гепарином** и **хондроитинсульфатом**. Кроме гепарина, в гранулах содержится гистамин (а у грызунов - и серотонин), ферменты (протеазы, пероксидаза и др.), АТФ, факторы хемотаксиса нейтрофилов и эозинофилов, медленно реагирующая субстанция (МРС). Размеры базофильных гранул достигают 1-2 мкм.

2. **Азурофильные гранулы** немногочисленны, являются лизосомами.

При действии стресс-факторов происходит дегрануляция базофилов. При этом гепарин препятствует свертыванию крови, серотонин и гистамин

повышают проницаемость капилляров, стимулируют сокращение гладких миоцитов.

ФУНКЦИИ. 1. В условиях нормы базофилы осуществляют регуляцию проницаемости капилляров и трофики тканей, поддерживая тканевой гомеостаз. Гистамин увеличивает проницаемость стенки кровеносных сосудов и вызывает их расширение. Гепарин, напротив, укрепляет сосудистую стенку и уменьшает ее проницаемость.

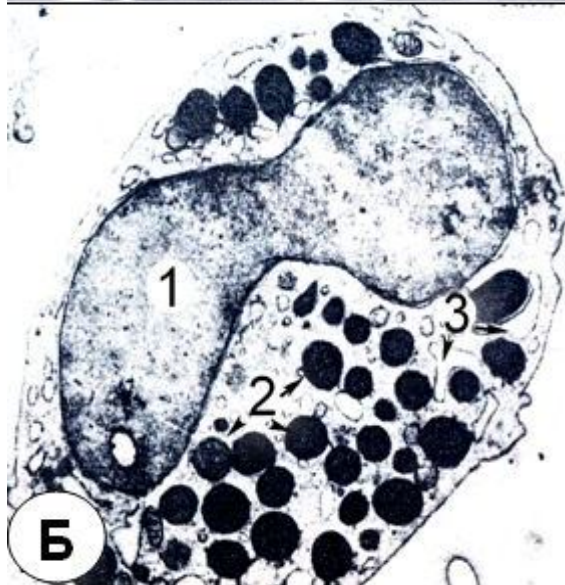
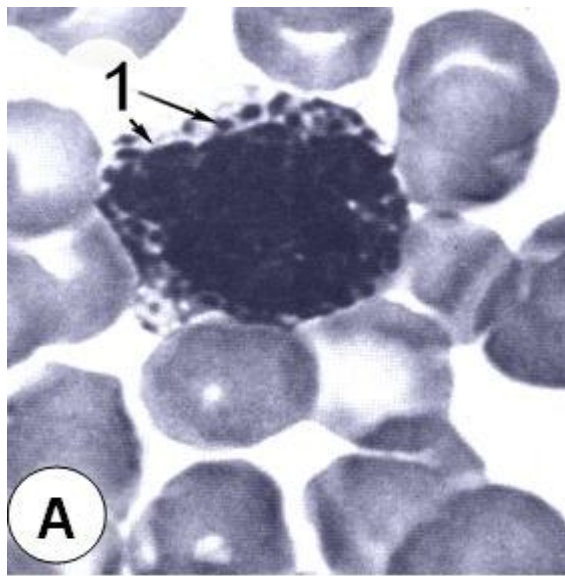


Рис. 7.9. Строение базофильного лейкоцита:

А – световая микроскопия: 1 – цитоплазматические базофильные гранулы;

Б – электронная микроскопия: 1 - ядро; 2 – гранулы; 3 -цитоплазма

2. Участие вместе с тучными клетками (тканевыми базофилами) соединительной ткани в патологии, в частности, в аллергических реакциях: гиперчувствительности немедленного типа (ГЧНТ) и гиперчувствительности замедленного типа (ГЧЗТ). Это участие выражается в инактивации комплекса **антиген - антитело**, а также в увеличении проницаемости сосудов, сокращении гладких миоцитов полых органов под воздействием гистамина и МРС, повреждении тканей. При этом дегрануляция базофилов происходит под воздействием комплекса антиген-антитело. В роли антител при аллергических реакциях выступают иммуноглобулины класса Е (**реагины**). Они вырабатываются в ответ на первичное попадание в организм антигена (аллергена)

и связываются с поверхностными рецепторами базофила и тучных клеток. Повторное попадание аллергена в организм и связывание его с реагинами на поверхности базофилов и тучных клеток ведет к их дегрануляции и выделению биологически активных веществ и медиаторов. Одновременно базофилом и тучными клетками синтезируются и выделяются дополнительные медиаторы (простагландины, лейкотриены, фактор активации тромбоцитов), оказывающие повреждающее действие на ткани. Указанные медиаторы вызывают отек тканей и сдавливание сосудов, что снижает концентрацию антигена и препятствует его распространению в организме. Одновремен-

менно они стимулируют сокращение миоцитов стенок полых органов, что может вести к механическому удалению из организма паразитов. Эти призванные вызывать положительные эффекты влияния медиаторов, выделяемых из базофилов и тучных клеток при дегрануляции, при патологии могут становиться отрицательными. Так, в результате сокращения гладких миоцитов бронхов и бронхоспазма нарушается проведение воздуха по воздухоносным путям и возникает приступ бронхиальной астмы. Усиленное сокращение миоцитов мышечной оболочки кишечника приводит к поносу, а отек кожи приводит к кожному зуду и другим проявлениям крапивницы.

3. Фагоцитоз бактерий и других антигенов (эта функция выражена значительно слабее, чем у нейтрофилов).

При некоторых заболеваниях (*кожная базофильная гиперчувствительность* и др.) количество базофилов в тканях может резко увеличиваться, что сопровождается их усиленной дегрануляцией. Клинически это проявляется крапивницей с сильным кожным зудом, аллергическим ринитом, приступами бронхиальной астмы, а в тяжелых случаях - *анафилактическим шоком*.

НЕЗЕРНИСТЫЕ ЛЕЙКОЦИТЫ

МОНОЦИТЫ (Рис. 7.10) Моноциты являются самыми крупными клетками крови. В периферической крови их содержится около 6-8% от всех лейкоцитов (абсолютное число равно 2×10^9 клеток), тогда как в тканях количество моноцитов в 20-30 раз превышает содержание данных клеток в кровяном русле.

Моноциты имеют характерное строение. Это самые крупные клетки крови: их размеры в мазке составляют около 20 мкм. Цитоплазма клеток слабобазофильная. В ней выявляются мелкие азурофильные гранулы - лизосомы, содержится множество вакуолей. Развита гранулярная и агранулярная ЭПС, свободные рибосомы и полисомы, митохондрии, лизосомы, комплекс Гольджи. Хорошо развит цитоскелет, что обеспечивает подвижность клеток. Имеются включения гликогена. Азурофильные гранулы моноцитов дают реакцию на кислую фосфатазу и пероксидазу. Клетки имеют крупное, эксцентрично лежащее бобовидное, иногда дольчатое светлое ядро с небольшими ядрышками и пылевидным гетерохроматином. Из крови моноциты проникают в ткани, где могут некоторое время находиться в неизменном состоянии, но обычно достаточно быстро превращаются в *макрофаги*. Это превращение заключается в увеличении размеров клеток, накоплении в них лизосом, других органелл, особенно белкового синтеза, изменении рецепторного аппарата. Макрофаги способны к выраженному фагоцитозу. Сами моноциты также могут осуществлять фагоцитоз, однако эта способность меньше, чем у макрофагов.

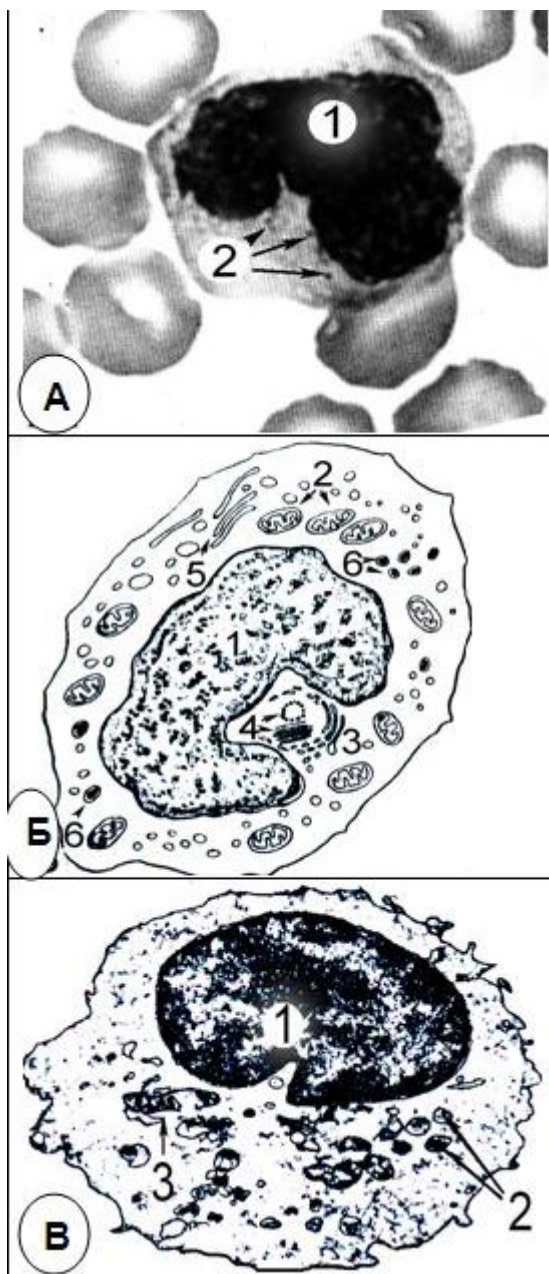


Рис. 7.10. Строение моноцита.

А – светомикроскопическое: 1 – ядро; 2 – гранулы;

Б – схема ультрамикроскопического строения: 1 – ядро; 2 – митохондрии; 3 – комплекс Гольджи; 4 – центриоли; 5 – эндоплазматическая сеть; 6 – лизосомы;

В – ультрамикроскопическое строение: 1 – ядро; 2 – лизосомы; 3 – митохондрия (Б, В – по Ю.И. Афанасьеву).

Кроме способности к фагоцитозу моноциты содержат антимикробные системы, позволяющие осуществлять нефагоцитарный тип бактерицидности. К этим системам относят лизоцим, лактоферрин, катионные белки, миелопероксидазу, а также активные формы кислорода, образующиеся при респираторном взрыве. Токсическим, а также регуляторным и *вазоактивным* эффектом обладает также оксид азота (NO), вырабатываемый клетками.

ФУНКЦИИ МОНОЦИТОВ.

1. Участие в неспецифических защитных реакциях с помощью фагоцитоза. 2. Реализация специфических (иммунных) защитных реакций: *процессинг* (переработка) и *презентация* (представление) антигенов лимфоцитам, выработка медиаторов иммунных реакций, киллинг

(разрушение) чужеродных клеток. 3. Участие в противоопухолевой защите. Макрофаги вырабатывают фактор некроза опухолей (ФНО), который вызывает апоптоз опухолевых клеток. 4. Регуляторная функция - синтез медиаторов, называемых *монокинами*. 5. Участие в поддержании тканевого гомеостаза. Поскольку фактически моноциты являются незрелыми клетками, в периферической крови они пребывают в функционально неактивном состоянии, транспортируясь из костного мозга в ткани, где созревают в макрофаги. Поэтому указанные выше функции моноциты выполняют в основном после превращения их в макрофаги, хотя в определенной степени могут реализовывать их и до него.

СИСТЕМА МОНОНУКЛЕАРНЫХ ФАГОЦИТОВ. Моноциты являются родоначальниками очень важной клеточной системы организма с выраженными защитными свойствами. Эта система называется *системой мононуклеарных фагоцитов (СМФ)*. Кроме моноцитов в эту систему входят произ-

водные моноциты - макрофаги разной локализации: *гистиоциты рыхлой волокнистой неоформленной соединительной ткани*; *клетки Купфера печени*; *остеокласты костной ткани*; *макрофаги селезенки, красного костного мозга, лимфоузлов* и других вторичных органов иммунной системы; *микроглия нервной ткани*; *клетки Лангерганса эпидермиса*; *альвеолярные, перитонеальные макрофаги*. Клетки СМФ участвуют в фагоцитозе и иммунных реакциях, захватывают антигены, перерабатывают их (*процессинг*) и передают в высокоиммунной форме лимфоцитам (*презентация*), выделяют медиаторы, стимулирующие иммунные реакции, самостоятельно осуществляют разрушение чужеродных и опухолевых клеток (*киллинг*). В последнее время считается, что хотя клетки СМФ и обладают способностью к процессингу и презентации антигена, эта функция у них ниже, чем у так называемых *профессиональных антигенпрезентирующих клеток*, к которым относят *дендритные клетки (ДК)*. Эти клетки имеют выраженную отростчатую форму и располагаются на путях проникновения антигенов в организм. К таким клеткам относят клетки Лангерганса эпидермиса, интердигитирующие и фолликулярные дендритные клетки периферических органов иммуногенеза и др. Подробнее они будут рассмотрены в главе «Иммунная система»

ЛИМФОЦИТЫ. Лимфоциты являются основными клетками иммунной системы. Их количество в крови равно 20-35%, т.е. это вторая по объему клеточная популяция периферической крови. Она представлена морфологически очень сходными, неразличимыми в световом и электронном микроскопе, но функционально сильно различающимися клетками. Различия заключаются и в рецепторном репертуаре лимфоцитов. В крови лимфоциты находятся ограниченное время и, так же, как и моноциты, в инактивированном состоянии, после чего проникают в различные ткани, и прежде всего заселяют *ретикулярную ткань* лимфоидных органов (селезенки, лимфоузлов, миндалин, аппендикса и др.), в которых являются основной клеточной популяцией. Из тканей лимфоциты вновь способны возвращаться в кровь. Этот процесс называется *рециркуляцией лимфоцитов*. Продолжительность жизни лимфоцитов резко варьирует и может составлять от нескольких часов до нескольких лет, причем в крови преобладают долгоживущие, так называемые *кортизонрезистентные* (устойчивые к разрушающему действию гормона коры надпочечников кортизона) лимфоциты (70-75%).

По величине различают *малые, средние и большие* лимфоциты. Размеры их соответственно равны около 6, 8, 10 мкм. В крови преобладают малые лимфоциты (около 90%). Они имеют плотное округлое или бобовидное гипербазофильное ядро и узкий ободок слабобазофильной цитоплазмы. В цитоплазме содержится небольшое количество органелл общего назначения: рибосом и полирибосом, митохондрий, встречаются элементы гладкой и гранулярной ЭПС, центриоли. Малые лимфоциты являются дифференци-

рованными клетками, закончившими развитие *в центральных (первичных) органах* иммуногенеза (тимусе и красном костном мозге). Иногда такие лимфоциты определяют как “*наивные*” или “*девственные*” лимфоциты. Они способны участвовать в иммунных реакциях организма только в результате специфических преобразований после первичного контакта с антигеном. Эти преобразования сводятся к *реакции бласттрансформации* и последующей специфической дифференцировке (следовательно, лимфоциты как бы дважды проходят дифференцировку).

Реакция бласттрансформации лимфоцитов (РБТЛ) - это превращение малых лимфоцитов в бластные клетки. РБТЛ разворачивается после действия на лимфоцит процессированного макрофагами антигена, митогенов и специфических медиаторов *интерлейкинов* (в первую очередь, монокинов). Она включает в себя ряд морфологических и биохимических превращений лимфоцитов. В клетках резко повышается синтез ДНК (что регистрируется усилением включения меченого ³Н-тимидина), увеличиваются размеры и количество ядрышек, размеры ядра, в котором начинает преобладать эухроматин. Одновременно цитоплазма клеток становится резко базофильной, увеличивается в объеме. В цитоплазме нарастает количество органелл: свободных рибосом, гранулярной ЭПС, возрастает также объем комплекса Гольджи и лизосомального аппарата. Изменяется рецепторный аппарат, в том числе репертуар *CD-молекул* плазмолеммы (*дифференцировочных молекул*, англ. *Cluster Differentiation*).

Бласттрансформация лимфоцитов была впервые описана русским гистологом А.А. Максимовым в начале XX века. Она часто используется в диагностических целях для оценки иммунного статуса больных.

Средние лимфоциты встречаются в крови в 10% случаев. Они похожи на малые лимфоциты, от которых отличаются несколько большими размерами, более светлым ядром и большим объемом цитоплазмы.

Большие лимфоциты в подавляющем большинстве являются бластными клетками и в норме в периферической крови встречаются редко, локализуясь в органах иммунной системы в зонах пролиферации (исключением являются *НК-клетки*, см. ниже). Они характеризуются крупными размерами (до 18 мкм), светлым, с преобладанием эухроматина ядром, в котором видны крупные ядрышки, и базофильной цитоплазмой с хорошо развитыми органеллами. В последнее время считают, что средние и большие лимфоциты крови представляют собой активированные антигеном *В-лимфоциты*.

Выделяют *Т-лимфоциты* (70% всех лимфоцитов крови), *В-лимфоциты* (10-20%) и “*нулевые*” *лимфоциты* (до 10%). Разделение лимфоцитов на Т- и В-популяции было предложено А. Ройтом (1969), причем их название основано на первых буквах органов, где они образуются. Т-лимфоциты дифференцируются из стволовой клетки в *тимусе* под влиянием тимических гормонов. В функциональном отношении Т-лимфоциты подразделяются на *Т-киллеры (цитотоксические)*, *Т-хелперы*, *Т-супрессоры* и

Т-лимфоциты памяти. Т-киллеры, или **цитотоксические** Т-лимфоциты, участвуют в реакциях **клеточного иммунитета**. Они распознают чужеродные клетки (например, клетки трансплантата, раковые клетки, клетки, зараженные внутриклеточными паразитами и вирусами и т.д.), и прикрепляются к ним, выделяя белки **перфорины**. Перфорины формируют в плазмолемме этих клеток трансмембранные поры, что вызывает их гибель от осмотического шока. По современным представлениям, Т-киллеры могут одновременно запускать в клетках-мишенях программу апоптоза. Цитотоксические Т-лимфоциты несут на своей поверхности CD8-внтиген и называются **CD8-позитивными** Т-лимфоцитами.

Т-хелперы несут на своей поверхности CD4-антиген (**CD4-позитивные лимфоциты**). Они стимулируют реакции клеточного и гуморального иммунитета. Т-лимфоциты памяти являются долгоживущими кортизон-резистентными лимфоцитами, сохраняющими информацию об антигене в течение длительно времени и реализующие иммунные реакции при повторном контакте с ним.

В-лимфоциты у птиц развиваются в **бурсе Фабрициуса**, а у человека и других млекопитающих - в **красном костном мозге**. В периферических органах иммуногенеза или в РВНСТ они после бласттрансформации превращаются в **плазмоциты**, которые вырабатывают антитела, инактивирующие антигены (т.е. участвуют в **гуморальном иммунитете**). В настоящее время установлено, что В-лимфоциты обладают способностью к процессированию антигенов и презентации его другим лимфоцитам. Существуют также **В-лимфоциты памяти**, участвующие в иммунном ответе на повторное внедрение антигенов. Некоторые исследователи выделяют **В-супрессоры**, подавляющие иммунные реакции.

ЛЕЙКОЦИТАРНАЯ ФОРМУЛА. ГЕМОГРАММА

Строение и состав периферической крови характеризуются достаточно жестким постоянством, красноречиво характеризую гомеостаз организма. Поэтому изучение крови в клинических условиях позволяет получить достаточно важную информацию об общем состоянии организма больного. При этом в клинике наиболее часто используются такие показатели, как **лейкоцитарная формула** и **гемограмма**. Лейкоцитарная формула представляет собой процентное содержание всех видов лейкоцитов периферической крови. Она выглядит так:

Базофилы	Эозинофилы	Нейтрофильные лейкоциты			Лимфоциты	Моноциты
		Юные	Палочкоядер	Сегментоядер		
0,5-1	3-5	0-0,5	3-5	60-65	20-35	6-8

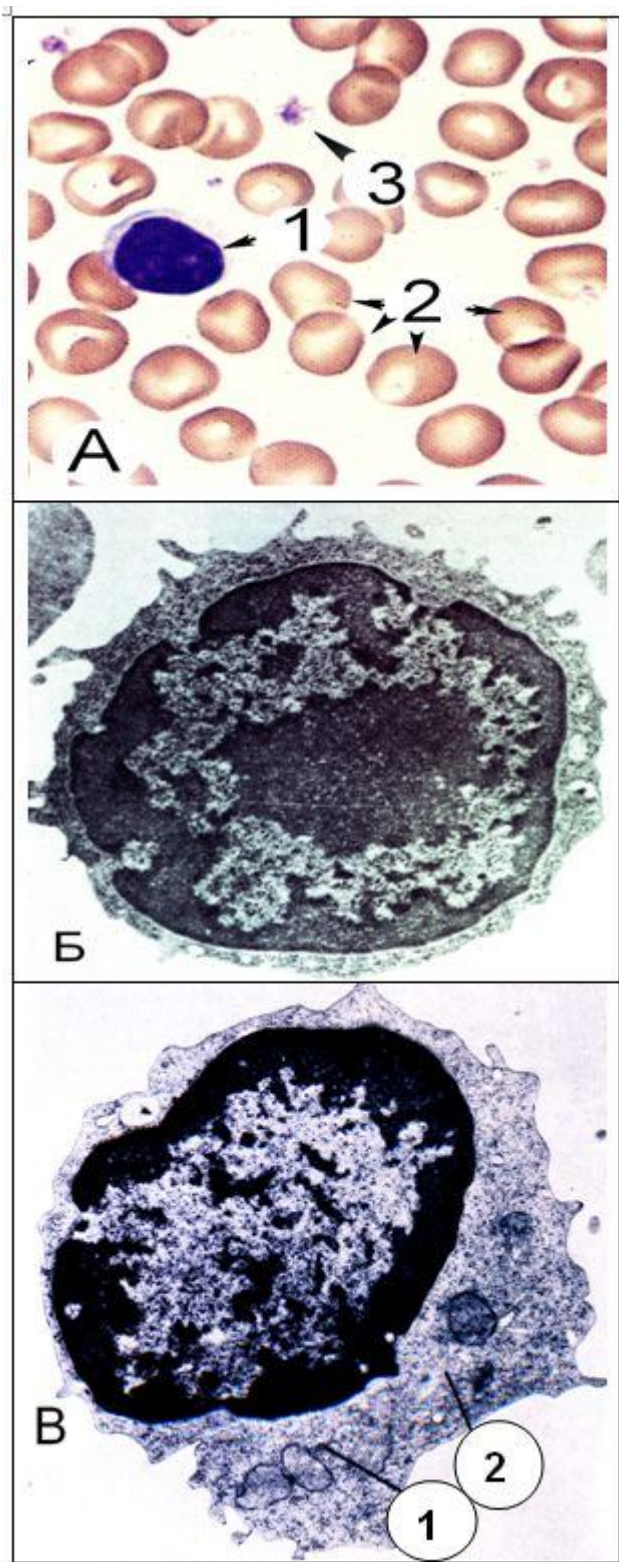


Рис. 7.11. Строение лимфоцита.

А – световая микроскопия: 1 – малый лимфоцит; 2 – эритроциты; 3 – тромбоциты;

Б – электронная микроскопия малого лимфоцита: ядро резко преобладает, в цитоплазме скудное количество органелл;

В – электронная микроскопия среднего лимфоцита: объем цитоплазмы больше, в ней различимы эндоплазматическая сеть (1) и комплекс Гольджи (2). Б,В – по А. Хэму и Д. Кормаку.

Существует еще одна разновидность лимфоцитов, которая называется *натуральными киллерами (НК-клетки)*. Они содержат в цитоплазме секреторные гранулы и часто называются *большими гранулярными лимфоцитами (БГЛ)*. Количество этих клеток в крови составляет около 10% от всех лимфоцитов крови. Источник их развития неизвестен (возможно, это субпопуляция Т-лимфоцитов). Их основной, но не единственной функцией является участие в *противоопухолевом иммунитете*.

“Нулевые” лимфоциты (0-лимфоциты) не несут маркеров ни Т-, ни В-лимфоцитов. Это, очевидно, разнородная группа клеток, среди которых преобладают НК-клетки.

Подробнее о функциях лимфоцитов, в том числе и НК-клеток,

будет сообщено в разделе “Частная гистология” при рассмотрении механизмов иммунных реакций.

Диагностическое значение лейкоцитарной формулы велико. Например, в клинике существуют такие понятия, как *сдвиг лейкоцитарной формулы влево* и *сдвиг лейкоцитарной формулы вправо*. Сдвиг лейкоцитарной формулы влево - появление в периферической крови большого числа юных и палочкоядерных лейкоцитов (чаще всего нейтрофильных). Это явление на-

блюдается при воспалении, когда из красного костного мозга для реализации воспалительной реакции экстренно выбрасываются недостаточно зрелые формы лейкоцитов. Сдвиг лейкоцитарной формулы вправо - это отсутствие в крови молодых форм нейтрофилов. Он имеет место при нарушении нейтрофилоцитопоэза. При лейкозах отмечается так называемый "*лейкемический провал*" (*hiatus leukemicus*), когда одновременно возрастает количество юных и зрелых форм лейкоцитов при отсутствии их переходных форм. Увеличение числа эозинофилов (*эозинофилия*) отмечается при аллергических реакциях, глистных инвазиях и других паразитарных заболеваниях. Снижение их числа имеет место при острых инфекциях, лечении *глюкокортикоидами* и *адренокортикотропином*. Количество базофилов может быть увеличено (*базофилия*) при кожной базофильной гиперчувствительности, бронхиальной астме, а уменьшается при воспалительных процессах, после облучения, тиреотоксикозе и ряде заболеваний крови. Число лимфоцитов может быть увеличено при ряде инфекционных заболеваний (например, инфекционный мононуклеоз) и при иммунных реакциях. Одновременно может возрастать и содержание моноцитов.

ГЕМОГРАММА - это абсолютное содержание форменных элементов крови. Кроме этого, в гемограмму входят такие показатели: содержание ретикулоцитов; скорость оседания эритроцитов (СОЭ); содержание гемоглобина; гематокрит, а также лейкоцитарная формула. Ниже приводятся данные гемограммы без лейкоцитарной формулы (эти данные см. выше).

Эритроциты ($10^{12}/л$)	Гемоглобин (г/л)	Ретикулоциты (%)	СОЭ (мм/ч)	Тромбоциты ($10^9/л$)	Лейкоциты ($10^9/л$)	Гематокрит (%)
4-5,5	130-160	0,5-1	4-9	200-400	3-8	40/60

ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ КРОВИ

В постнатальном онтогенезе существенно изменяются практически все морфологические показатели крови. Врач любой специальности должен знать возрастные особенности строения крови.

Эритроциты. Количество эритроцитов у новорожденных увеличено до $6-7 \times 10^{12}/л$, к 2-недельному возрасту достигает уровня взрослых, и продолжает снижаться до минимума к 3-6-му месяцам жизни (*физиологическая анемия*). Дефинитивного количества их содержание достигает к половому созреванию. У новорожденных отмечаются анизоцитоз и *ретикулоцитоз* (увеличение количества ретикулоцитов). При старении количество эритроцитов может снижаться.

Лейкоциты. При рождении отмечается физиологический лейкоцитоз (до $10-30 \times 10^9/\text{л}$). Дефинитивный уровень устанавливается к 14-и годам. Имеют место *физиологические перекресты*, обусловленные изменениями содержания нейтрофилов и лимфоцитов. У новорожденного процентное содержание этих форм лейкоцитов примерно равно их уровням у взрослого. *Первый перекрест* отмечается на 3-4-е сутки жизни. К этому времени содержание клеток из-за падения доли нейтрофилов и повышения лимфоцитов уравнивается. Дальнейшие изменения ведут к тому, что к 1-2 годам жизни содержание нейтрофилов становится равным 25%, а лимфоцитов - 65%. В последующие 2-3 года наблюдается обратный процесс, и в 4 года наблюдается *второй перекрест*. К 14-и годам показатели соответствуют таковым у взрослых людей. При старении могут наблюдаться снижение как абсолютного содержания лейкоцитов, так и сдвиги в лейкоцитарной формуле (отсутствие молодых форм нейтрофилов, снижение и отсутствие эозинофилов и др.).

ЛИМФА

Лимфа представляет собой продукт *интерстициальной (тканевой) жидкости*, являясь ее фильтратом. В свою очередь, тканевая жидкость образуется из плазмы крови, компоненты которой (жидкость и определенное количество белка) выходят из кровеносных капилляров и венул в интерстициальную соединительную ткань, чему способствуют более высокое гидростатическое давление в капилляре по сравнению с интерстициальным пространством, и различия в онкотическом давлении. Это обеспечивает поступление из плазмы крови в лимфу определенного количества белков, возвращаемых с лимфой обратно в кровь. Объем лимфы в организме человека достигает 2 л.

Лимфа состоит из **плазмы лимфы** и **форменных элементов**. Плазма лимфы похожа по составу на плазму крови. Форменные элементы составляют не более 1% объема лимфы. В процентном отношении это 95% лимфоцитов, 5% гранулоцитов, 1% моноцитов. Могут встречаться также единичные эритроциты. Благодаря присутствию в плазме лимфы фибриногена и других факторов свертывания лимфа способна к коагуляции.

ФУНКЦИИ ЛИМФЫ. 1. Транспортная, метаболическая и трофическая функции - транспорт липидов, всосавшихся в кишечнике, пластического и энергетического материала. 2. Перераспределение жидкости в организме. 3. Участие в регуляции выработки антител, защитная функция. 4. Регуляторная функция: является каналом передачи иммунной информации, ферментов, гормонов. и других регуляторных факторов. 5. Возвращение белка из тканей в кровь и поддержание онкотического давления крови.

ГЛАВА 8

СОЕДИНИТЕЛЬНЫЕ ТКАНИ

Собственно соединительные ткани представляют собой вторую после крови и лимфы группу тканей, развивающихся из мезенхимы. Эти ткани так же, как кровь и лимфа, построены из двух видов тканевых элементов: клеток и межклеточного вещества, которое находится в коллоидном состоянии и образовано **волокнами** и **основным** веществом.

КЛАССИФИКАЦИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНЫХ ТКАНЕЙ

Классификация соединительных тканей основана на таких признаках, как степень развития межклеточного вещества, соотношение в нем волокон и основного вещества, особенности клеточного состава.

СОЕДИНИТЕЛЬНЫЕ ТКАНИ	
I. РЫХЛАЯ СОЕДИНИТЕЛЬНАЯ ТКАНЬ	
II. ПЛОТНАЯ СОЕДИНИТЕЛЬНАЯ ТКАНЬ	
1. ОФОРМЛЕННЫЙ ТИП	2. НЕОФОРМЛЕННЫЙ ТИП
Параллельно–организованная соединительная ткань: 1) плетеная соединительная ткань; 2) соединительная ткань, организованная параллельно в одном направлении; 3) соединительная ткань, организованная параллельно в разных направлениях	
СОЕДИНИТЕЛЬНЫЕ ТКАНИ СО СПЕЦИАЛЬНЫМИ СВОЙСТВАМИ: жировая, ретикулярная, слизистая, пигментная	

Для волокнистых соединительных тканей характерна выраженность в межклеточном веществе волокнистого компонента. Как видно из приведенной таблицы, волокнистые ткани делятся на **рыхлую** и **плотные** соединительные ткани. В рыхлой соединительной ткани в межклеточном веществе существенно преобладает основное вещество над волокнами. Кроме того, в этой ткани разнообразный клеточный состав. В плотных соединительных тканях в межклеточном веществе существенно преобладают волокна, а клеточный состав скуден и однороден. В зависимости от характера расположения в межклеточном веществе волокон плотные волокнистые соединительные ткани делятся на **оформленный** и **неоформленный типы**. В плотных соединительных тканях оформленного типа волокна в межклеточном веществе расположены строго упорядоченно, параллельно друг другу. Это связа-

но с однонаправленностью физических нагрузок на ткань. В зависимости от характера расположения волокон различают **плетеную** и **параллельно-организованную** **плотные соединительные ткани**. Последняя делится на **организованную в одном направлении** (сухожилия) и **параллельно организованную в разных направлениях** (**апоневрозы**) **соединительные ткани**. В плотной неоформленной соединительной ткани волокна располагаются разнонаправленно, поскольку эта ткань испытывает силовые нагрузки в разных направлениях. Соответственно рыхлая волокнистая соединительная ткань также является неоформленной, так как в межклеточном веществе волокна имеют различную ориентацию в связи с разнонаправленностью силовых нагрузок.

Соединительные ткани со специальными свойствами (жировая, ретикулярная, пигментная и слизистая) выполняют специализированные функции и в подавляющем большинстве случаев имеют ограниченное распространение в организме (исключением является белая жировая ткань, распространенная повсеместно). Некоторые из этих тканей представлены одним клеточным диффероном (например, жировая и пигментная ткани).

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ МОРФОЛОГИЯ РЫХЛОЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ (РСТ)

РСТ (Рис. 8.1) является самым распространенным видом соединительных тканей. Она сопровождает самые мелкие кровеносные сосуды, образуя *строму* паренхиматозных входя в состав *оболочек* слоистых органов. Эта ткань тесно взаимодействует с эпителием слизистых оболочек полых органов, а также с рабочими клетками (*паренхимой*) *паренхиматозных органов* (см. главу Введение в частную гистологию).

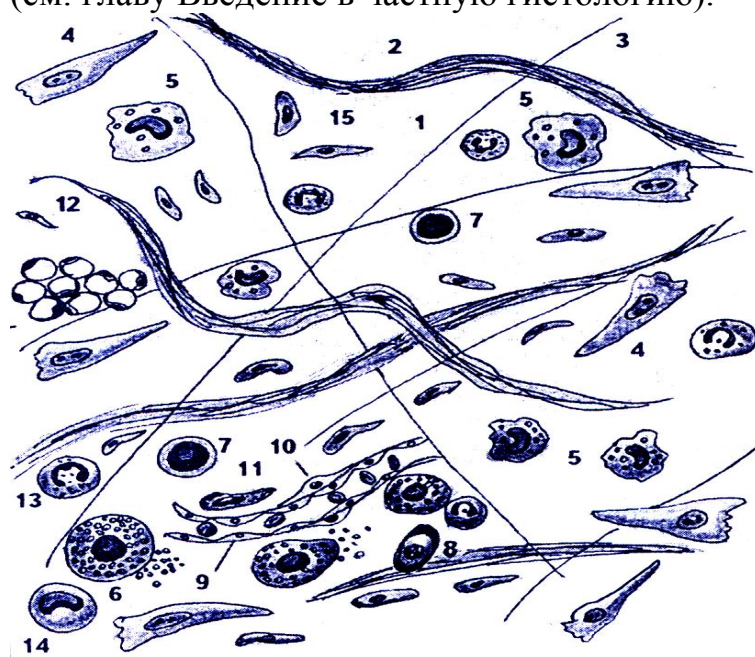


Рис. 8.1. Схема строения рыхлой волокнистой неоформленной соединительной ткани.

1 – основное вещество; 2 – коллагеновые, 3 – эластические волокна; 4 – фибробласт; 5 – макрофаг; 6 – тканевой базофил; 7 – малый лимфоцит; 8 – плазмоцит; 9 – эндотелиоциты гемокapилляра; 10 – перицит; 11 – адвентициальная клетка; 12 – жировые клетки (белые адипоциты); 13 – сегментоядерный нейтрофильный лейкоцит; 14 – моноцит; 15 – фиброцит.

Она обнаруживается также в сосочковом слое дермы, в скелетных, гладких мышцах и сердечной мышце, нервах и других органах, тесно взаимодействуя с эпидермисом, мышечной тканью и нервными волокнами. Такое тесное взаимодействие РВНСТ с указанными тканями объясняется ее функциями.

Функциями РВНСТ являются: *защитная; опорно-механическая; трофическая; регуляторная; гомеостатическая; формообразующая* (участие в образовании формы органов); *пластическая* (участие в восполнении объема разрушенной части органов и тканей, в том числе при воспалении, регенерации и других защитных реакциях).

СТРОЕНИЕ РСТ (Рис. 8.1, 8.2). Как и все ткани мезенхимного происхождения, РСТ состоит из клеток и межклеточного вещества.

Клетки РВНСТ. Клеточный состав РСТ разнообразный и объединен в несколько дифферонов (Рис. 8.2). Непосредственно в РСТ может находиться только часть клеток отдельных дифферонов.

1. **Дифферон фибробластов** образует следующую линию дифференцировки клеток: стволовые клетки → полустволовые клетки → малодифференцированные фибробласты → дифференцированные фибробласты → фиброциты; фиброкласты; миофибробласты).

2. Дифферон макрофагов (стволовая клетка крови → полустволовая клетка крови ... → моноциты крови → макрофаги РВНСТ).

3. Дифферон плазмоцитов (стволовая клетка крови → ... → В-лимфоциты крови → В-лимфоциты РСТ → плазмобласты → плазмоциты).

4. Дифферон мастоцитов (стволовая клетка крови ... → мастоцит РСТ).

5. Дифферон адипоцитов (стволовая клетка стромальных механоцитов → малодифференцированные фибробласты → адипоциты).

6. Дифферон пигментоцитов (клетки-предшественницы → ... → пигментоциты)

6. Адвентициальные клетки.

7. Перициты.

8. Лейкоциты.

Все клетки рыхлой соединительной ткани объединяются в две группы.

1. **Местные**, или “собственные” клетки РВНСТ. Эта группа включает все вышеуказанные диффероны клеток, кроме лейкоцитов.

2. **“Пришлые”** клетки, или тканевые лейкоциты, проникающие в РСТ из крови.

По источникам развития все клетки РВНСТ разделяются на 3 группы.

1. **Клетки, относящиеся к линии стромальных механоцитов.** К ним относятся адвентициальные клетки (перициты), клетки дифферона фибробластов и жировые клетки (адипоциты). Эти клетки развиваются из особой **стволовой клетки стромальных механоцитов** костномозгового происхождения, отличающейся от стволовой кроветворной клетки.

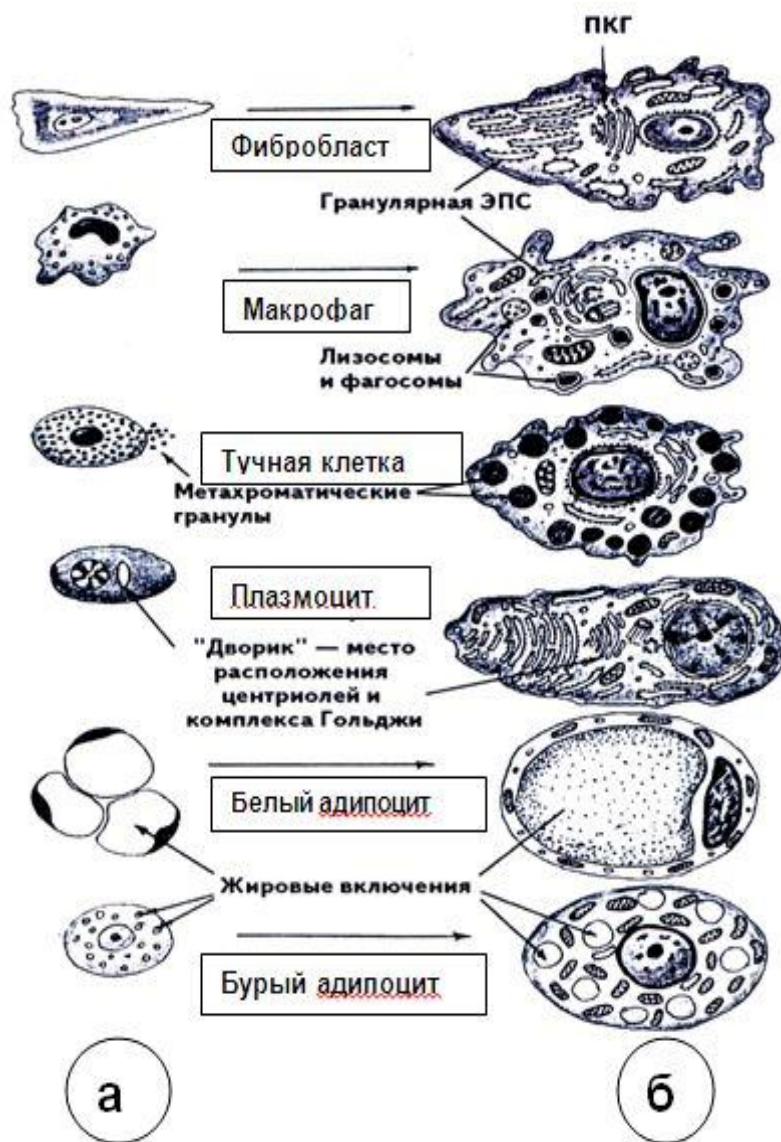


Рис. 8.2. Диффероны клеток рыхлой соединительной ткани: а – световая микроскопия; б – электронная микроскопия. ПКГ – пластинчатый комплекс Гольджи; ЭПС – эндоплазматическая сеть.

2. Клетки, развивающиеся из стволовой кроветворной клетки: макрофаги, плазмоциты, тучные клетки (тканевые базофилы), лейкоциты. Два вида стволовых клеток (стволовая клетка механоцитов и стволовая кроветворная клетка) имеют мезенхимное происхождение и подвергаются дивергентной дифференцировке на самых ранних стадиях развития.

3. Клетки нейроэктодермального происхождения развиваются из ганглиозных пластинок. К ним относятся пигментоциты.

ФИБРОБЛАСТЫ (ФБ, Рис. 8.2-8.4). В эмбриогенезе фибробласты возникают непосредственно из мезенхимных клеток. В постнатальном онтогенезе источником их развития является *стволовая клетка механоцитов соединительной ткани*, которая находится в костном мозге и, поступая в соединительную ткань, превращается в более близкую клетку-предшественницу - *адвентициальную клетку*. Адвентициальные клетки имеют морфологию малодифференцированных клеток и в РСТ лежат вблизи от микрососудов, в связи с чем их часто называют *периваскулярными клетками (ПВК)*. В зарубежной литературе в качестве непосредственных предшественников фибробластов называют не адвентициальные клетки, а *перициты* - клетки, расположенные в расщеплении базальной мембраны гемокapилляров.

Фибробласты - наиболее многочисленная популяция клеток РСТ. Их функцией является образование внеклеточного матрикса РСТ (волокон и компонентов основного вещества) и его перестройка.

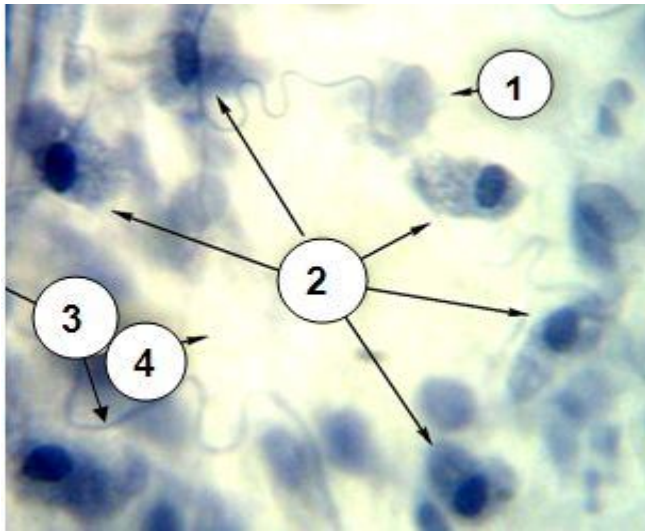


Рис. 8.3. Клетки РСТ: 1 – фибробласт; 2 – макрофаг; 3 – эластическое волокно; 4 – основное вещество

При формировании дифферона фибробластов в процессе деления и дифференцировки адвентициальных клеток последовательно образуются следующие клетки (Рис. 8.4).

1. **Малодифференцированные (юные) ФБ.** Это клетки с высоким ЯЦО, умеренным числом оргanelл, крупным или овальным базофильным ядром с 1-2 ядрышками (Рис. 8.4, А).

Эти клетки уже обладают определенной способностью к синтезу коллагена и компонентов основного вещества, но еще способны к митозу. Следовательно, их функциями является участие в биосинтезе межклеточного вещества и поддержание популяции ФБ.

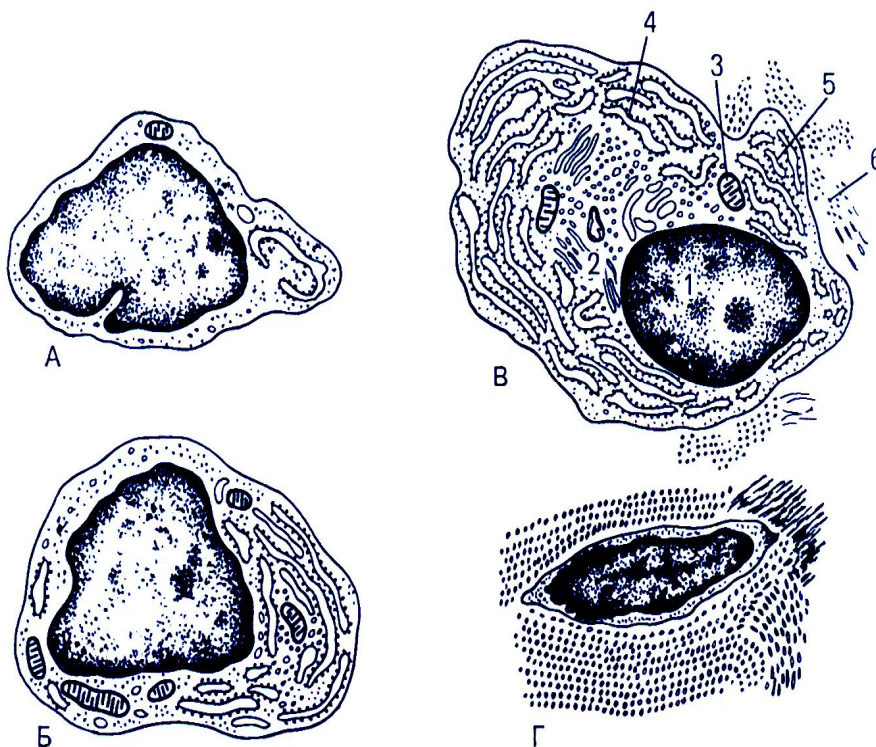


Рис. 8.4. Схема ультраструктуры фибробласта на разных стадиях дифференцировки (по Н.А. Юриной, А.И. Радоستيной, 1999).

А – малодифференцированный; Б – юный; В – зрелый; Г – фиброцит; 1 – ядро; 2 – аппарат Гольджи; 3 – митохондрии; 4 – рибосомы и полирибосомы; 5 – гранулярная эндоплазматическая сеть; 6 – коллагеновые волокна.

2. **Юные фибробласты.** Для этих клеток характерно некоторое увеличение размеров и накопление органелл биосинтеза и секреции белка (соответственно гранулярной ЭПС и комплекса Гольджи) (Рис. 8.4, Б).

2. **Дифференцированные (специализированные, или зрелые) ФБ** имеют низкое ЯЦО, светлое, с эухроматином, ядро, в котором находятся 1-2 ядрышка. В световом микроскопе цитоплазма клеток слабобазофильная и подразделяется на околядерную, более базофильную *эндоплазму* и наружную, более светлую *эктоплазму*. В эндоплазме находятся хорошо развитые органеллы белкового синтеза: гранулярная ЭПС, комплекс Гольджи, митохондрии, лизосомы (Рис. 8.4, В, 8.5, А). На периферии клетки, в эктоплазме, находятся развитые компоненты цитоскелета, обеспечивающие формирование отростков и активное передвижение ФБ. Эктоплазма ФБ по восприятию красителей мало отличается от основного вещества, сливаясь с ним. В связи с этим одним из светомикроскопических признаков дифференцированных фибробластов является неотчетливые, размытые очертания клеточных границ (см. Рис. 8.3). **Функциями** специализированных ФБ являются: а) активный синтез компонентов межклеточного вещества; б) регуляторное влияние на функции других клеток соединительной ткани путем секреции большого количества медиаторов; в) разрушение и перестройка синтезированного межклеточного вещества, в первую очередь коллагеновых волокон. Оно осуществляется как *внутриклеточно*, так и *внеклеточно* при помощи вырабатываемого фибробластами фермента *коллагеназы*. Разрушение синтезированного коллагена является необходимым процессом контроля состояния межклеточного вещества и поддержания тканевого гомеостаза. Кроме того, разрушая и синтезируя вновь коллаген, фибробласты модифицируют, перестраивают рубцовую ткань и уменьшают ее объем.

Функции фибробластов резко возрастают под влиянием различных цитокинов, выделяемых моноцитами и макрофагами (*монокинов*). Особенно отчетливо это проявляется при воспалении (см. ниже). При хроническом воспалении избыточная синтетическая деятельность фибробластов приводит к разрастанию плотной (рубцовой) соединительной ткани и склеротическим изменениям органов. Аналогичная ситуация наблюдается при гипоксии тканей. Существует особая группа заболеваний соединительной ткани, которая определяется как *системные заболевания соединительной ткани*, или *ревматические болезни*. Ранее эти заболевания именовались *коллагенозами*. К ревматическим болезням относят ревматизм, ревматоидный артрит, системную красную волчанку, системную склеродермию, дерматомиозит, узелковый периартериит, ревматоидный анкилозирующий спондилит (болезнь Бехтерева). Коллагенозы носят аутоиммунный или аллергический характер. При них наряду с дезорганизацией внеклеточного матрикса наблюдается его выраженный склероз из-за избыточной и аномальной синтетической активности фибробластов, стимулируемых цитокинами.

3. **Фиброциты** (Рис. 8.4, Г, 8.5, Б). При старении фибробласты превращаются в фиброциты - неактивные малоотростчатые клетки веретеновидной формы с плотным гипербазофильным ядром, узким ободком бедной органеллами цитоплазмы и сниженным белковым синтезом. У фиброцитов снижена способность к синтетическим процессам, но они способны в небольшом объеме синтезировать компоненты внеклеточный матрикс и участвовать в его перестройках. При травмах эти клетки могут увеличиваться в размерах и уподобляться дифференцированным ФБ. В них возрастает объем органелл белкового синтеза и появляется способность к выраженному биосинтезу межклеточного вещества.

Функции. Фиброциты являются конечным этапом развития фибробластов и заканчивают свое существование путем апоптоза. Однако в определенной степени они участвуют в обновлении компонентов внеклеточного матрикса и поддержании тканевого гомеостаза, а при травмах трансформируются в клетки, приобретающие черты зрелых фибробластов.

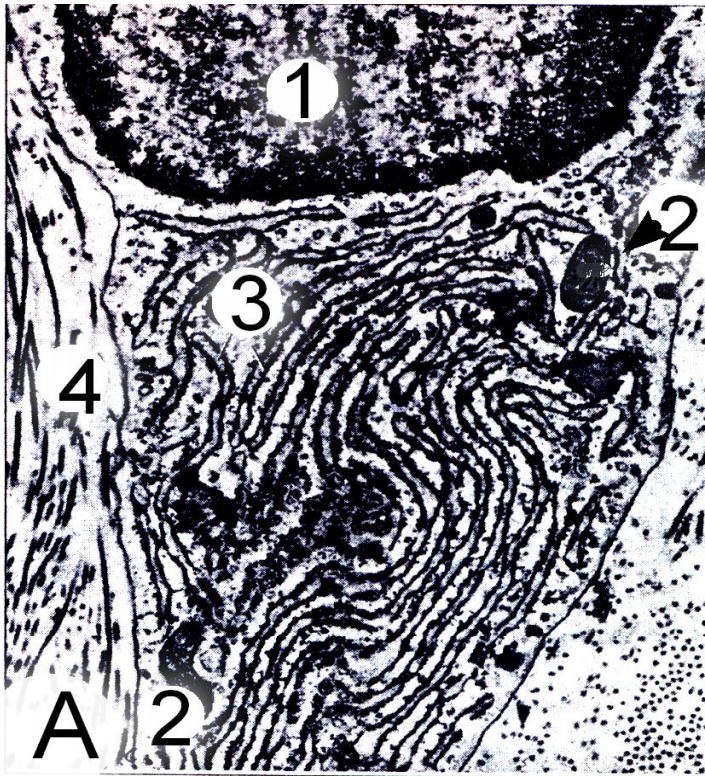
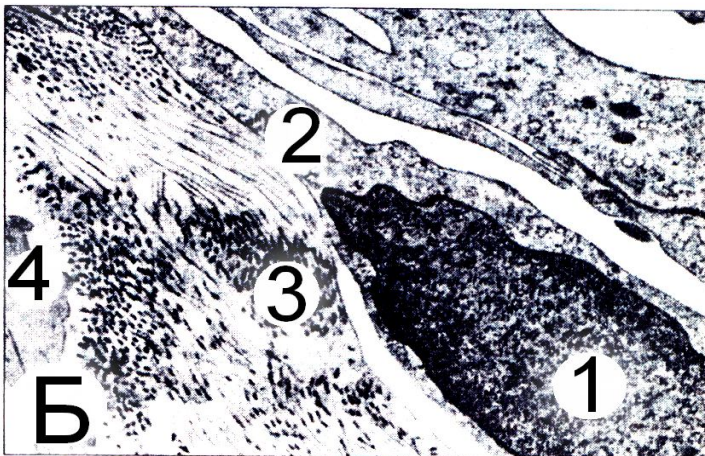


Рис. 8.5. Ультраструктура дифференцированного фибробласта (А) и фиброцита (Б).

А: 1 – ядро; 2 – митохондрии; 3 – гранулярная ЭПС; 4 – коллагеновые волокна, расположенные внеклеточно. $\times 18000$ (по Б. Россу);

Б: 1 – ядро; 2 – цитоплазма; 3 – коллагеновые волокна; 4 – эластические волокна. $\times 13000$ (по В.В. Серову, А.Б Шехтеру)



4. **Миофибробласты.**

Это ФБ, которые имеют сильно развитый цитоскелет и похожи по строению на гладкие миоциты, но в отличие от них не окружены базальной мембраной и содержат более сильно развитую ЭПС и комплекс Гольджи. Светомикроскопически миофибробласты не отличаются от обычных гладких миоцитов.

Функции. 1. Эти клетки в большом количестве появляются при регенерации тка-

ней, при этом сокращаются и сближают края раны (вызывают ее **контракцию**). Одновременно эти клетки активно синтезируют компоненты межклеточного вещества. Следовательно, за счет деятельности миофибробластов происходит более быстрое заживление ран. 2. Миофибробласты могут превращаться в гладкие миоциты и тем самым участвуют в репаративной регенерации гладкой мышечной ткани. В рубцовой ткани они превращаются вначале в фибробласты, а затем в фиброциты.

5. **Фиброкласты** - это ФБ, в которых сильно развиты лизосомы. В функциональном отношении они похожи на макрофаги. Функцией этих клеток является разрушение межклеточного вещества при его избыточном увеличении, например, в матке после родов, в рубцах после регенерации. Поскольку дифференцированные фибробласты также способны к фиброклазии, некоторые авторы рассматривают фиброкласты как дифференцированные фибробласты, у которых функция разрушения межклеточного вещества преобладает над синтетическими функциями. Таким образом, ФБ и фиброкласты являются функциональными антагонистами, регулирующими объем межклеточного вещества и гомеостаз РВНСТ.

6. **Перикрипталые фибробласты**. Эти ФБ обнаружены в РСТ собственной пластинки слизистой оболочки кишки, окружающей крипты — углубления покровного эпителия в собственную пластинку. Перикрипталые ФБ похожи на гладкие миоциты: содержат гладкомышечный актин и способны к активному сокращению. С другой стороны, они схожи с миофибробластами. Существует точка зрения, что они регулируют деление и дифференцировку покровного эпителия кишки, секретировав ростовые факторы и медиаторы. Не исключено также, что перикрипталые ФБ стабилизируют рельеф слизистой оболочки кишки, в частности, крипты.

7. **Липофибробласты**. В интерстициальной соединительной ткани межальвеолярных перегородок легких обнаружена особая разновидность фибробластов, обладающая свойствами, характерными как для адипоцитов, так и миофибробластов, гладких миоцитов, перицитов, жиронакопительных клеток Ито печени. Эти клетки названы **липофибробластами**. В их цитоплазме содержатся многочисленные включения гликогена, липидов, витамина А (**ретиноидов**), развит сократительный аппарат. Функции указанных клеток не изучены. Предполагают, что они являются депо липидов, необходимых для продукции клетками альвеолярного эпителия **сурфактанта** — гликолипопротеина, препятствующего спадению альвеол (**ателектазу**). Этому может способствовать и возможность сокращения данных клеток.

МАКРОФАГИ (МФ). Это второй по численности после фибробластов дифферон РСТ. Развиваются макрофаги из потомков стволовой кроветворной клетки - **моноцитов** крови после попадания их в ткани. Превращение моноцитов в макрофаги сопровождается увеличением размеров клетки до

25-50 мкм, приобретением ядром бобовидной формы, накоплением лизосом и других органелл: митохондрий, эндоплазматической сети. Гипертрофируется комплекс Гольджи, нарастает количество пиноцитозных пузырьков. Резко усложняется поверхность макрофага за счет увеличения количества микроворсинок, ямок и складок. Усиливаются подвижность макрофагов, способность их к пиноцитозу и фагоцитозу, бактерицидная активность. В клетках нарастает активность лизосомальных ферментов и ферментов энергетического обмена. В соединительной ткани макрофаги могут находиться как в покое (*покоящиеся гистиоциты*), так и в активном состоянии (*блуждающие гистиоциты*). Морфологически эти две формы клеток существенно отличаются.

В световом микроскопе макрофаги имеют бобовидное ядро и резко очерченные контуры цитоплазмы, в которой обнаруживаются вакуоли с фагоцитированными частицами (см. Рис. 8.3, Рис. 8.6). Покоящиеся гистиоциты трудно отличить от фиброцитов: они имеют уплощенную форму, небольшие плотные ядро и цитоплазму, в которой содержится ограниченное количество органелл. Неактивные макрофаги обычно прикреплены к коллагеновым волокнам. Блуждающие гистиоциты, напротив, высокоподвижны, что определяет высокую динамичность их формы. Поверхность клеток неровная, с многочисленными псевдоподиями. При электронной микроскопии в блуждающих макрофагах выявляются множество лизосом, митохондрий, гладкая и гранулярная ЭПС, включения гликогена, фагоцитированные частицы (*фаголизосомы*, Рис. 8.6, Б). На поверхности плазмолеммы макрофаги несут многочисленные рецепторы для медиаторов иммунной системы, нейромедиаторов, гормонов, а также молекулы клеточной адгезии, позволяющие им взаимодействовать с другими клетками и внеклеточным матриксом, совершать миграцию. У стимулированных макрофагов резко возрастают способность к фагоцитозу, метаболические процессы, активность лизосомальных ферментов, синтетическая активность. Они способны синтезировать до 60 различных антимикробных факторов и медиаторов.

Функции. 1. Фагоцитоз: распознавание, поглощение и расщепление с помощью ферментов микроорганизмов и других антигенов, погибших клеток, старых, подлежащих замене компонентов межклеточного вещества тканей. 2. Антигенпредставляющая (*антигенпрезентирующая*) функция: переработка антигена, перевод его в высокоиммунную форму и передача лимфоцитам. Благодаря этой функции макрофаги запускают иммунные реакции. В настоящее время антигенпрезентирующие клетки выделены в отдельную группу, по ряду показателей отличающихся от блуждающих макрофагов, осуществляющих неиммунный фагоцитоз. 3. Секреция: *медиаторов (монокин)* - веществ, регулирующих функции других клеток РСТ и иммунокомпетентных клеток. Наиболее известным монокином макрофагов является *интерлейкин-1 (ИЛ-1)*. Кроме того, макрофаги синтезируют про-

тивовирусные (*интерфероны*) и противобактериальные (*лизоцим, активные метаболиты кислорода* и др.) факторы. 4. Участие в противоопухолевом иммунитете. Макрофаги синтезируют и секретируют **фактор некроза опухолей (ФНО)**, вызывающий апоптоз опухолевых клеток.

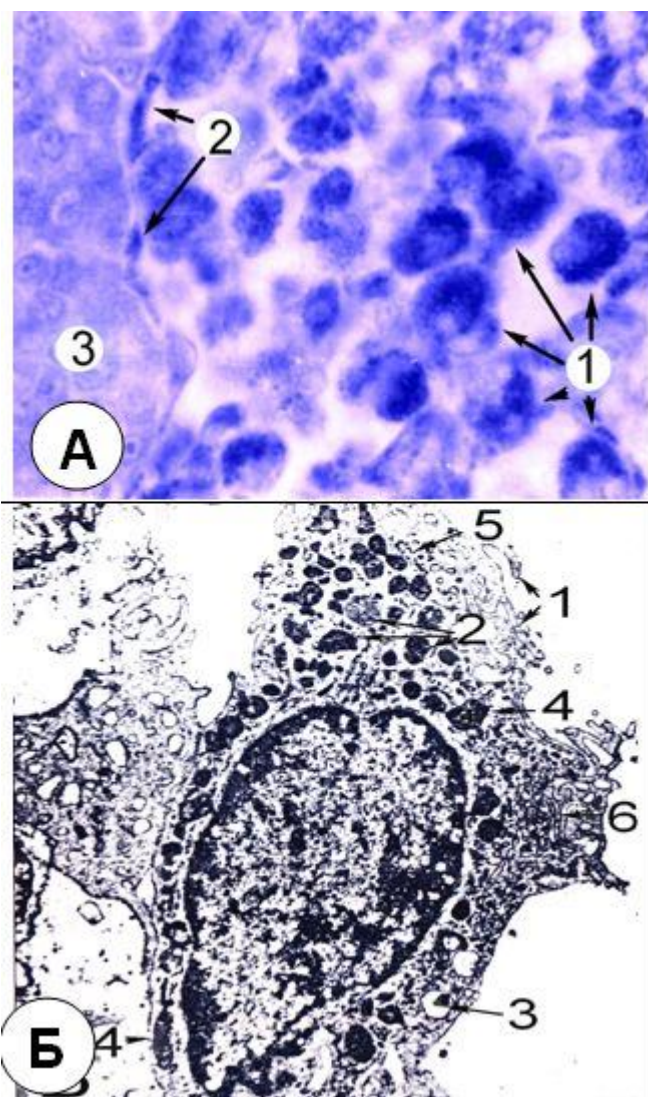


Рис. 8.6. Строение макрофага.

А – макрофаги из подкожного лимфоузла, фагоцитировавшие частицы красителя: 1 – макрофаги; 2 – эндотелий мозгового синуса («береговые клетки»), поглотивший краситель; 3 – мозговой тяж;

Б – ультраструктура макрофага из лимфатического узла: 1 – микроворсинки; 2 – лизосомы с мелкозернистым компонентом; 3 – фагосома; 4 – митохондрии; 5 – эндоплазматическая сеть; 6 – комплекс Гольджи (по И.Б. Токину).

5. Регуляция тканевого гомеостаза. Макрофаги элиминируют старые компоненты тканей, участвуют в тканевом обмене веществ, особенно в обмене жиров, регулируют состояние межклеточного вещества и активность тканевых клеток. 6. Регуляция регенерации: макрофаги секретируют ряд веществ, стимулирующих заживление ран, участвуют в **макрофагической фазе** воспаления

(см. ниже). При хроническом (*гранулематозном*) воспалении происходит размножение молодых макрофагов и моноцитов, их слияние и формирование особых разновидностей макрофагов – *эпителиоидных клеток* и гигантских клеток *инородных тел* – *клеток Пирогова-Лангханса*. Эти клетки являются характерными клетками *гранулемы* – основного морфологического субстрата гранулематозного воспаления, которое характерно для туберкулеза, сифилиса, лепры и других заболеваний.

МАСТОЦИТЫ. (*тучные клетки*). Это третий по численности клеточный дифферон РСТ (Рис. 8.7). Источником развития мастоцитов является стволовая клетка крови. Они образуются из одного предшественника с базофильными лейкоцитами крови, имеют с ними весьма схожее строение и функции, но не абсолютно идентичны. Полагают, что популяция мастоцитов

в РСТ может пополняться за счет деления молодых тучных клеток. В РВНСТ ТБ часто лежат возле кровеносных сосудов и нервов. Они имеют размеры от 10 до 30 мкм. Форма клеток может быть различна: овальная, веретеновидная, неправильная и др. Ядра клеток округлые, с преобладанием гетерохроматина, маскируются цитоплазматическими гранулами и плохо различимы в световом микроскопе. В цитоплазме содержатся умеренно развитые органеллы общего назначения и компоненты цитоскелета. Встречаются также липидные включения. Характерная особенность - наличие большого количества *метахроматических гранул*, т.е. гранул, окрашивающихся в цвет, отличающийся от цвета красителя в растворе. Гранулы

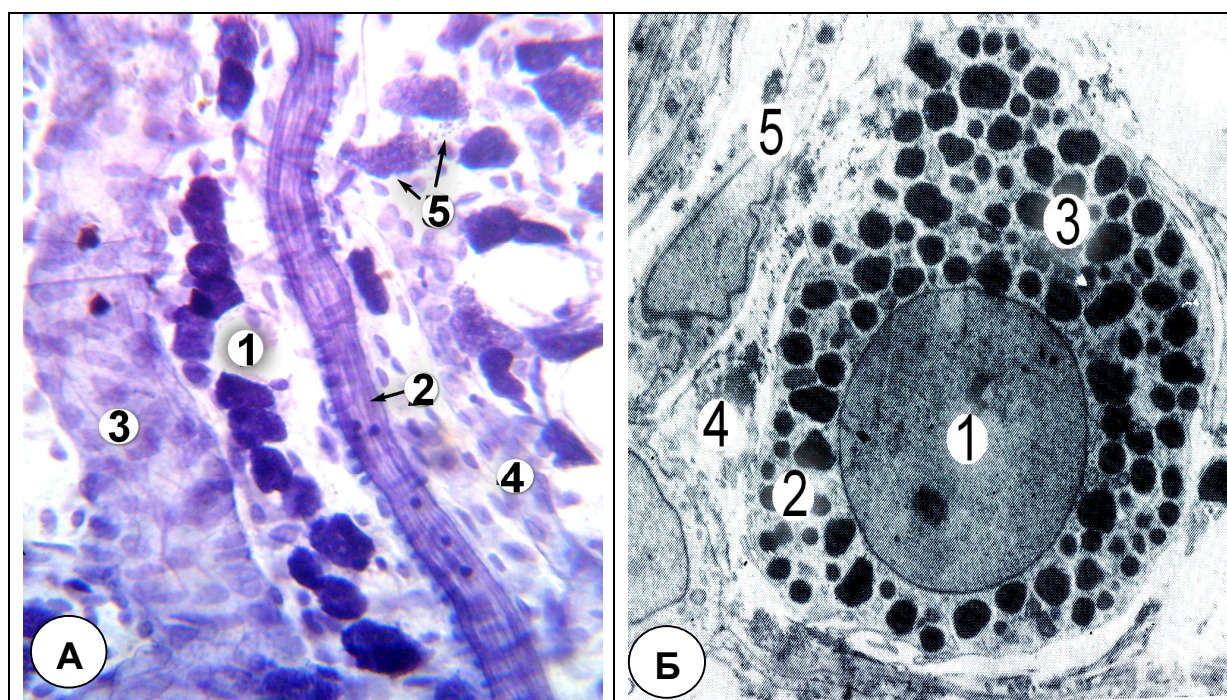


Рис. 8.7. Мастоциты при световой и электронной микроскопии.

А – тканевые базофилы подкожной соединительной ткани крысы:

1 – мастоциты без выраженных признаков дегрануляции; 2 – артериола; 3 – венула; 4 – капилляр; 5 – мастоциты с признаками дегрануляции;

Б – мастоцит в электронном микроскопе: 1 – ядро; 2 – цитоплазматические гранулы; 3 – митохондрии; 4 – коллагеновые волокна; 5 – фибробласт (по О.В. Алексеєву).

тучных клеток имеют размеры РТ 0,3 до 2 мкм и по своему содержанию похожи на аналогичные гранулы базофильных лейкоцитов крови, но отличаются от них большим количеством и выраженной вариабельностью формы и строения: есть гранулы с плотным гомогенным и зернистым строением, а также кристаллоподобные. Метахромазия гранул обусловлена *гепарином*, снижающим свертываемость крови и проницаемость сосудов. Гранулы содержат также гистамин, а у грызунов и серотонин. Эти вещества могут изменять состояние основного вещества РСТ, увеличивать проницаемость

микрососудов. Кроме того, в состав гранул входят некоторые ферменты, хемотаксические факторы для эозинофилов и нейтрофилов и ряд других веществ. Секреция гранул тучными клетками называется **дегрануляцией**. Она может быть как медленной и незначительной по объему (в условиях нормы), так и быстрой, массивной (при аллергических и анафилактических реакциях). Кроме указанных веществ, тучные клетки выделяют лейкотриены, простагландины, медленно реагирующую субстанцию анафилаксии, которые участвуют в аллергических реакциях и образуются непосредственно в ходе этих реакций из фосфолипидов плазмолеммы.

Мастоциты слизистых оболочек по ряду показателей отличаются от мастоцитов другой локализации. В связи с этим выделяют периваскулярные мастоциты и мастоциты слизистых оболочек.

Функции. 1. Регуляция тканевого гомеостаза (гомеостатическая функция): трофики тканей, проницаемости сосудов, свертываемости крови. Осуществляется за счет медленной секреции содержимого гранул. 2. Синтез и секреция компонентов основного вещества РСТ: гепарина, хондроитинсульфатов, гиалурана, гликопротеинов. 3. Регуляторная функция. Заключается в регуляции функций других клеток РСТ и крови, а также состояния внеклеточного матрикса путем выделения медиаторов. 4. Участие в иммунных, в том числе и аллергических реакциях. Медиаторы мастоцитов регулируют функции клеток иммунной системы и силу иммунного ответа. Эти клетки осуществляют фагоцитоз комплекса **антиген - антитело**, поглощение избытка гистамина, участвуя в аллергических и анафилактических реакциях. Эти клетки привлекают в очаг воспаления или иммунной реакции эозинофильные лейкоциты, которые так же, как и тучные клетки, ограничивают интенсивность аллергической реакции. На поверхности тучных клеток имеется большое количество рецепторов для IgE (реагинов). Эти антитела образуются при попадании в организм антигена (**аллергена**) и на поверхности тучных клеток фиксируются рецепторами к ним. При повторном попадании аллергена в организм он взаимодействует с IgE, что приводит к выраженной дегрануляции мастоцитов и развитию аллергической реакции или анафилактического шока, которые проявляются выраженными дилатацией микрососудов, отеком тканей, бронхоспазмом, другими патологическими симптомами. Анафилактический шок может закончиться смертью. 4. Стимуляция регенерации тканей и участие в гисто- и органогенезе. В частности, тучные клетки стимулируют развитие волос, соединительной ткани.

ПЛАЗМОЦИТЫ (плазматические клетки, Рис. 8.8). Плазмоциты развиваются из В-лимфоцитов крови через такие стадии: **В-лимфоцит → плазмобласт → плазмоцит**. В ходе дифференцировки в клетке постепенно снижается ЯЦО, в цитоплазме накапливаются органеллы белкового синтеза. Вместе с В-лимфоцитами плазмоциты всегда в том или ином количестве со-

держатся в РСТ. Особенно много их в РСТ собственных пластинок слизистых и серозных оболочек внутренних органов.

Плазмоциты имеют размеры 7-15 мкм (встречаются и более крупные плазмоциты размером до 20 мкм) и овальную форму с эксцентрично лежащим крупным овальным или округлым ядром. Гетерохроматин в ядре располагается таким образом, что создается характерная картина «*колеса со спицами*». Цитоплазма клеток сильно базофильная, однако около ядра имеется светлая неокрашенная часть («*дворик*») - место расположения комплекса Гольджи. При электронной микроскопии в цитоплазме обнаруживается сильно развитая гранулярная ЭПС. Ее цистерны сильно уплощены и располагаются параллельно и достаточно тесно друг к другу. Развиты комплекс Гольджи, митохондрии. Плазмоциты секретируют антитела без оформления секрета в секреторные гранулы. Однако иногда на светомикроскопическом уровне в клетках обнаруживаются *тельца Русселя* - плотные сферические включения, содержащие углеводы и белки, в том числе и иммуноглобулины. В электронном микроскопе тельца Русселя представляют собой гомогенный материал, лежащий в резко расширенных зонах гранулярной ЭПС. Полагают, что эти образования появляются при нарушении процессов синтеза и секреции иммуноглобулинов.

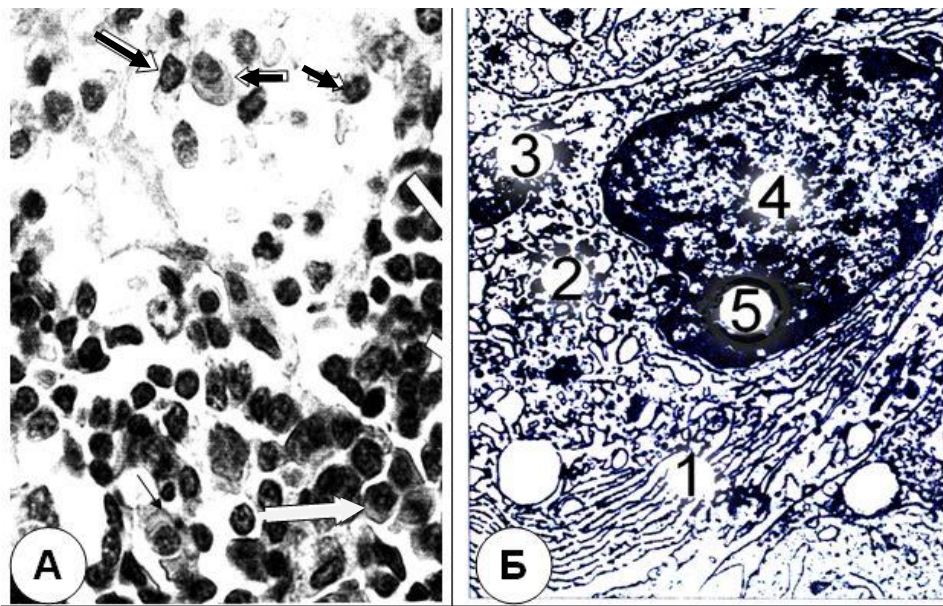


Рис. 8.8. Строение плазмоцитов по данной световой и электронной микроскопии.

А – плазматические клетки в мягкотных тяжах лимфатического узла (указаны стрелками). Б – электронная микрофотография плазмоцита:

1 – гранулярная ЭПС; 2 – комплекс Гольджи (область «дворика»); 3 – митохондрия; 4 – ядро; 5 – ядрышко. x2000 (по Э.И. Терентьевой, З.Г. Шишкановой).

Функции. Единственной функцией плазмоцитов является выработка иммуноглобулинов - *антител*, инактивирующих антигены. Они же являются единственными в организме клетками, синтезирующими антитела. Благодаря этой функции плазмоциты участвуют в гуморальном иммунитете. Один плазмоцит синтезирует антитела только одного типа, комплементарные к антигену, инициирующему их биосинтез. При взаимодействии антител с

антигеном образуется комплекс «**антиген-антитело**». В результате закрытия активными центрами антител активных центров антигена, обладающих обладающих цитотоксическим действием, антиген теряет свою активность. Одновременно антитела, обладая ферментативной активностью (**абзимная активность антител**), медленно расщепляют антиген. Кроме того, комплекс «**антиген-антитело**» активизирует фагоциты, систему особых белков крови (**белки системы комплемента**), а также воспалительные и ряд других процессов в организме, которые способствуют ликвидации антигена. В некоторых случаях процессы, запускаемые антителами и направленные на прекращение или уменьшение действия антигена, приобретают отрицательную окраску. Так, например, отек, возникающий при аллергической реакции, инициированной антителами (реагинами), направлен на уменьшение концентрации антигена отечной жидкостью, которая одновременно сдавливает микрососуды и препятствует распространению антигена. Таким образом, отек при аллергии является своеобразной защитной реакцией. Однако отек слизистой оболочки воздухоносных путей при приступе бронхиальной астмы может закончиться смертельным исходом. Сужению просвета воздухоносных путей способствует также бронхоспазм, вызванный сокращением гладких миоцитов бронхов под воздействием комплекса «антиген-антитело». Вместе с тем, бронхоспазм призван воспрепятствовать дальнейшему проникновению антигена (аллергена) в воздухоносные пути. Известны и другие факты цитотоксического действия антител, лежащего в основе патогенеза заболеваний

АДИПОЦИТЫ (жировые клетки). *Адиipoциты* в соединительной ткани встречаются практически повсеместно, однако количество их даже в одном органе в различных участках может сильно варьировать - от единичных до выраженных скоплений.

В ходе эмбрионального гистогенеза источником развития адипоцитов являются мезенхимные клетки, а в постнатальном гистогенезе - малодифференцированные фибробласты. И в тех, и в других клетках постепенно накапливаются липидные включения, в одних случаях (**белые адипоциты**) сливающиеся в одну крупную жировую каплю, в других (**бурые адипоциты**) - формирующие многочисленные капли. Механизм отбора фибробластов, направляющихся по пути превращения в адипоцит, неизвестен. Показано, что при голодании после истощения липидных включений жировые клетки могут вновь превращаться в фибробласты.

Различают **белые** и **бурые** адипоциты (Рис. 8.9). Они являются преобладающими клетками соответственно белой и бурой жировой ткани. Белые адипоциты лежат группами возле гемокапилляров. Они имеют перстневидную форму и крупные размеры (до 150 мкм). Ядра клеток темноокрашенные, лежат на периферии. Цитоплазма слабовыражена и имеет вид узкого ободка. В центре жировой клетки располагается большая жировая капля

(жировое включение), окрашивающаяся суданом. При электронной микроскопии в цитоплазме выявляются органеллы общего назначения: комплекс Гольджи, митохондрии, свободные рибосомы, слабо развитая гранулярная ЭПС. Гладкая ЭПС, напротив, выражена достаточно хорошо. Электронный микроскоп позволил также установить, что помимо крупной липидной капли в цитоплазме адипоцита содержатся мельчайшие жировые капельки, окруженные по периферии многочисленными виментиновыми промежуточными филаментами. Снаружи каждый белый адипоцит окружен базальной мембраной.

Белые адипоциты депонируют в основном нейтральные триглицериды, т.е. эфиры жирных кислот и глицерина. Эти триглицериды имеют различное происхождение. Одни из них синтезируются в печени из глюкозы и поступают в жировую ткань в виде липопротеинов очень низкой плотности (ЛОНП). Другие триглицериды образуются в эпителиоцитах тонкой кишки и в виде *хиломикронов* поступают в лимфатические капилляры ворсинок. Хиломикроны представляют собой мельчайшие жировые частицы, окруженные тончайшей монослойной белковой оболочкой. В кровеносных капиллярах жировой ткани эндотелиоциты с помощью липопротеиновой липазы расщепляют хиломикроны и ЛОНП с образованием жирных кислот и глицерофосфата, которые поступают в адипоциты, где из них синтезируются триглицериды. В процессе захвата адипоцитами жирных кислот активно участвуют митохондрии и агранулярная ЭПС. Третья часть триглицеридов синтезируется из глюкозы непосредственно в адипоцитах. Все процессы образования жира называются *липогенезом*. Липогенез стимулируется инсулином, глюкокортикоидами, парасимпатической нервной системой. При избытке глюкокортикоидов (например, при болезни Иценко-Кушинга, обусловленной гиперпродукцией адренкортикотропного гормона при аденоме аденогипофиза) наблюдается ожирение по так называемому верхнему типу (жир откладывается на лице и туловище). Противоположный липогенезу процесс называется *липолизом*. Он осуществляется гормональнозависимой триглицеридлипазой, расщепляющей триглицериды до жирных кислот и глицерофосфата. Липолиз стимулируется симпатической нервной системой, а также рядом гормонов: адреналином, гипофизарными гормонами: АКТГ (адренкортикотропным гормоном), тиротропным, липотропным гормонами, гормоном роста, лютропином, гормоном поджелудочной железы глюкагоном. Участие адипоцитов в обмене жиров отражены в приведенной схеме.

Липогенез и липолиз в жировой ткани

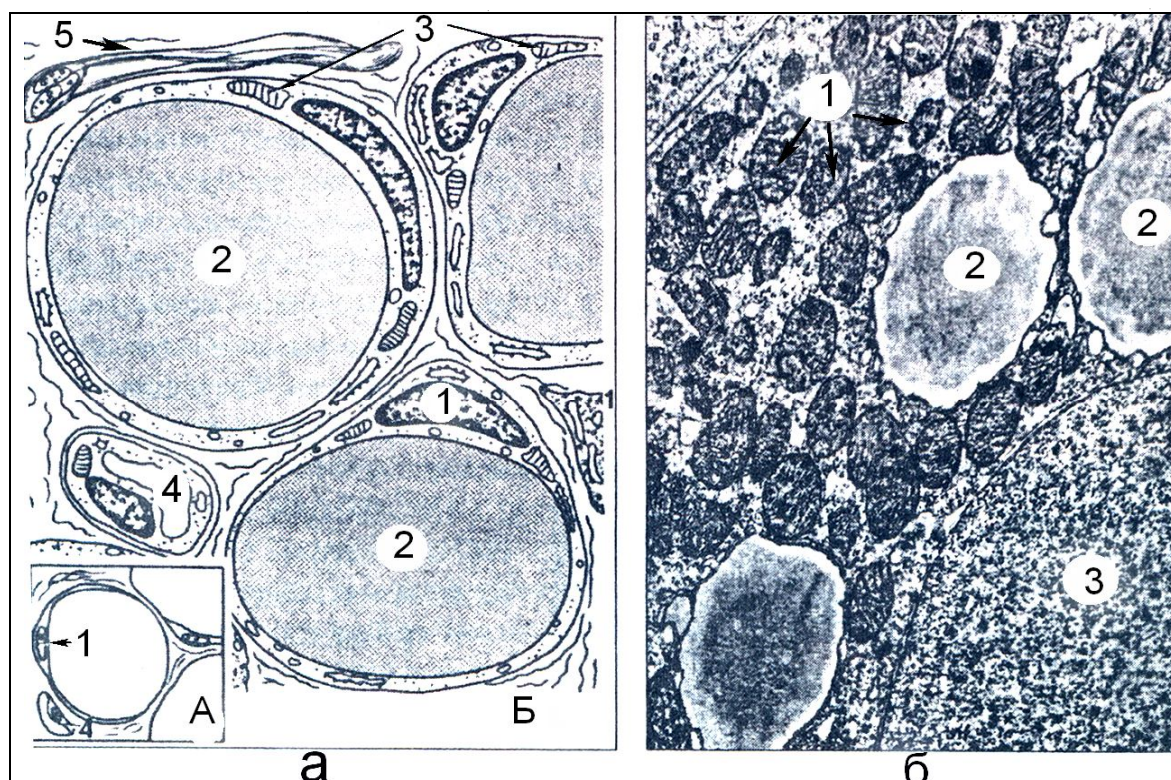
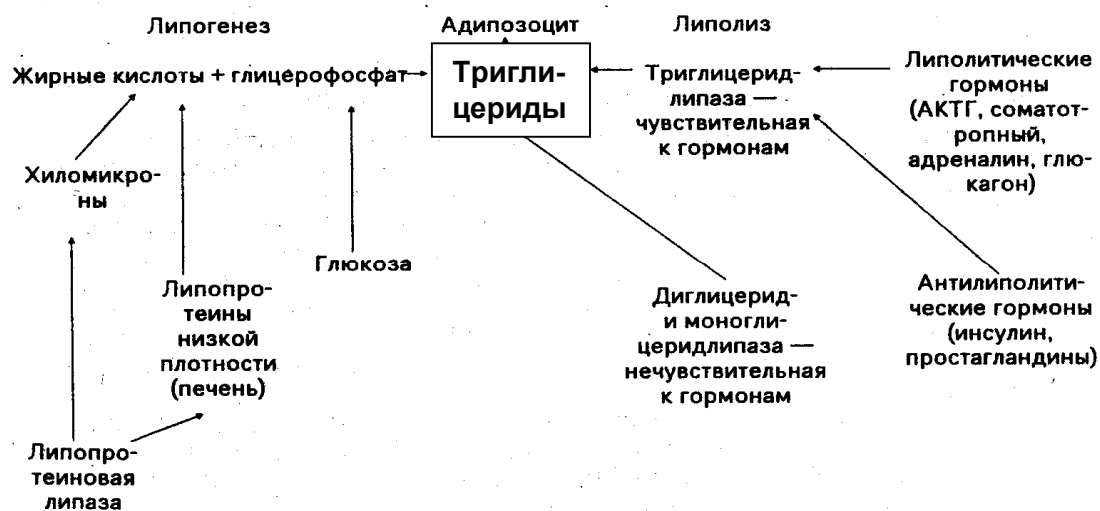


Рис. 8.9. Ультраструктура белых и бурых адипоцитов.

а – белый адипоцит (схема): А – адипоциты с удаленным жиром в световом микроскопе; Б – ультраструктура белых адипоцитов: 1 – ядро жировой клетки; 2 – крупные капли липидов; 3 – митохондрии; 4 – гемокапилляр; 5 – нервные волокна (по Ю.И. Афанасьеву);

б – ультраструктура бурого адипоцита новорожденного крысенка: 1 – митохондрии; 2 – липидные включения; 3 – ядро (по Ю.А. Афанасьеву, Е.Д. Колодезниковой)

При нарушении соотношения между липогенезом и липолизом возникает ожирение. Оно проявляется в двух вариантах: *гипертрофическом* и *гиперпластическом*. Гипертрофическое ожирение — увеличение размеров адипоцитов вследствие избыточного накопления в них жира без увеличения

их количества. Гиперпластическое ожирение — ожирение, при котором происходит увеличение числа адипоцитов с нормальным содержанием в них липидов. В большинстве случаев гиперпластическое ожирение имеет место в раннем детстве, тогда как гипертрофическое — в более позднем возрасте, что, как полагают, может быть связано с истощением в жировой ткани пула малодифференцированных клеток.

Функциями белых адипоцитов являются депонирование жира, воды (при распаде жира образуется ее большое количество), трофическая и терморегулирующая функции. Показана способность этих клеток синтезировать женские половые гормоны — *эстрогены* и *гормон лептин* (см. ниже).

Бурые адипоциты имеют меньшие размеры и многоугольную форму. Ядра в клетках расположены в центре, округлые. В цитоплазме содержатся множественные жировые капли. При электронной микроскопии в клетках выявляются умеренно развитые ЭПС и комплекс Гольджи. Многочисленные митохондрии имеют сильно развитые кристы и сосредоточены вокруг липидных капель. Находящиеся в клетках железосодержащие окислительные ферменты *цитохромы* придают им бурый цвет.

Главной функцией бурых адипоцитов является выработка тепла (*функция термогенеза*), поскольку окисление жиров в них сопровождается не синтезом АТФ, а выделением большого количества тепла. Это достигается за счет содержащегося в митохондриях бурых адипоцитов белка *термогенина*, разобщающего окисление и фосфорилирование. Второстепенной функцией бурой жировой ткани является депонирование жиров.

ПИГМЕНТОЦИТЫ (пигментные клетки). Все пигментные клетки образуются из нейромезенхимы — *нервного гребня*. Они содержат большое количество пигментных включений (включения *меланина*). Меланин обладает повышенной способностью поглощать ультрафиолетовые лучи (защитная функция). Находящиеся в составе РСТ пигментоциты (*меланофоры*) сами не способны синтезировать меланин, они получают его от меланинпродуцирующих клеток *меланоцитов*, которые находятся в составе эпителия (эпидермис и др.). Поэтому для структуры меланофоров в отличие от меланоцитов характерно слабое развитие органелл белкового синтеза.

АДВЕНТИЦИАЛЬНЫЕ КЛЕТКИ. Это малодифференцированные клетки с высоким ЯЦО, слабобазофильной, бедной органеллами цитоплазмой и большой способностью к митозу. Они лежат возле гемокapилляров (отсюда второе название этих клеток — *периваскулярные клетки, ПВК*). Свое название адвентициальные клетки получили от названия наружной, *адвентициальной оболочки* кровеносных сосудов (*tunica adventicia*), в которой они залегают. Эти клетки считают стволовыми клетками для ФБ и адипоцитов. Предшественники адвентициальных клеток мигрируют в РСТ из костного мозга, в котором имеется популяция самоподдерживающихся стволовых клеток для стромальных механоцитов. Адвентициальные клетки, как и дру-

гие стволовые клетки, обладают повышенной устойчивостью к неблагоприятным условиям, в том числе и к ионизирующей радиации.

ПЕРИЦИТЫ. Это клетки, входящие в состав стенки сосудов микроциркуляторного русла, в первую очередь гемакапилляров. Некоторые авторы считают их предшественниками фибробластов. Подробнее о перицитах см. в главе “Сердечно-сосудистая система”.

ЛЕЙКОЦИТЫ. Из крови в РСТ мигрируют лейкоциты: гранулоциты, лимфоциты, моноциты, причем последние достаточно быстро возвращаются в макрофаги. Все лейкоциты являются “*пришлыми*” клетками РСТ.

ВНЕКЛЕТОЧНЫЙ МАТРИКС. Внеклеточный матрикс является преобладающим тканевым элементом РСТ. Оно состоит из *волокон* и *основного (аморфного) вещества*. Волокна подразделяются на *коллагеновые, эластические* и *ретикулярные*. Межклеточное вещество образуется клетками РСТ. Главными его продуцентами являются фибробласты, которые синтезируют как волокна, так и основное вещество. Тучные клетки также синтезируют некоторые компоненты основного вещества. Часть основного вещества образуется из плазмы крови.

КОЛЛАГЕНОВЫЕ ВОЛОКНА. Главным белком коллагеновых волокон является *коллаген*. Коллаген является самым распространенным белком в организме. В настоящее время описаны 27 типов коллагена, из которых наибольшее значение имеют пять:

- **I тип** находится в соединительной ткани кожи, кости, стенке артерий;
- **II тип** обнаружен в хрящевой ткани;
- **III тип** встречается в дерме плода, в крупных сосудах, ретикулярных волокнах;

- **IV тип** коллагена входит в состав базальных мембран и капсулы хрусталика; в его образовании кроме соединительнотканых клеток принимают участие и клетки эпителиальных тканей;

- **V тип** коллагена участвует в образовании базальных мембран, стенки кровеносных сосудов, связок, дентина, находится в межклеточном веществе костной ткани, основном веществе роговицы. Значение различных типов коллагена в организации межклеточного вещества соединительной ткани неодинаково. В связи с этим выделяют 4 группы коллагенов.

1. Коллагены, образующие волокна (фибриллярные). К ним относят коллагены I, II, III, V и XI типов. Остальные коллагены не формируют волокон и являются аморфными, но могут быть тесно связанными с фибриллярными коллагенами.

2. Коллагены, связанные с коллагеновыми волокнами: коллагены IX, XII и XIV типов. Коллаген IX типа связан с коллагеновыми волокнами, образованными коллагеном II типа, коллаген XII типа – с коллагеновыми

волокнами из коллагена I типа, а коллаген XIV типа – с коллагеновыми волокнами из коллагена III типа.

3. Коллаген, образующий якорные фибриллы, входящие в состав базальных мембран. К этой разновидности относится коллаген VII типа. Он описан в главе «Эпителиальные ткани» в разделе «Базальная мембрана».

4. Коллаген, образующий сети. Это коллаген IV типа, который входит в состав всех базальных мембран. Он не формирует фибрилл, но его молекулы способны образовывать между собой боковые сшивки с формированием трехмерной сети.

Некоторые коллагены (XIII, XVII, XXIII и XXV типов) являются трансмембранными белками (*трансмембранные коллагены*). Они, с одной стороны, являются поверхностными клеточными рецепторами, передающими внутрь клетки информацию от внеклеточного матрикса. С другой стороны, эти молекулы сами являются частью этого матрикса. При этом внеклеточные части указанных коллагенов могут отделяться с помощью протеолитических ферментов и играть роль сигнальных молекул (лигандов). Трансмембранные коллагены и участвуют в эпителиально-мезенхимных взаимодействиях в ходе морфогенеза, эпителиально-соединительнотканых взаимодействиях в дефинитивных тканях, в клеточной адгезии, нервно-мышечной передаче и других важных тканевых процессах.

Молекулы коллагенов образованы тремя закрученными в виде спирали нитями (α -цепями). Аминокислотный состав цепей специфичен: в них преобладают аминокислоты глицин, пролин, лизин, гидроксипролин и гидроксизин. Благодаря многочисленным поперечным связям между остатками лизина коллагеновые волокна обладают весьма высокой прочностью.

Молекулы коллагенов синтезируются ФБ. Помимо их, к коллагенсинтезирующим клеткам относятся **остеобласты, хондробласты, цементобласты, дентинобласты, ретикулярные клетки, гладкие миоциты, клетки периневрия, эпителиоциты, нейроны сетчатки**. Процессы биосинтеза коллагена во всех этих клетках похожи. Их можно разделить на два этапа: **внутриклеточный и внеклеточный**.

Внутриклеточный этап. Из аминокислот в гранулярной ЭПС образуются полипептидные α -цепи. Они накапливаются в цистернах гранулярной ЭПС и подвергаются модификации: с участием витамина С происходит гидроксирование пролина и лизина, а также образуются дисульфидные мостики. Недостаток витамина С приводит к образованию слабогидроксированных полипептидных цепей, не способных скручиваться в тройные спирали. В каждой α -цепи имеются особые участки - **концевые**, или **регистрационные пептиды**. Они препятствуют внутриклеточной сборке коллагеновых фибрилл, т.к. способствуют хорошей растворимости молекул проколлагена, которые образуются в последующем. Молекулы **прокол-**

лагена состоят из трех полипептидных цепей, сдвинутых одна по отношению к другой на 1/4 длины. В результате молекулы коллагена и коллагеновые волокна имеют поперечную исчерченность. Далее молекулы проколлагена с помощью транспортных пузырьков поступают в комплекс Гольджи, где подвергаются терминальному гликозилированию, оформляются в секреторные гранулы и секретируются в межклеточное вещество.

Внеклеточный этап. После секреции в межклеточное вещество с помощью пептидазы от молекул проколлагена отщепляются *регистрационные пептиды* с образованием молекул *тропоколлагена*. Это происходит только с фибриллярными коллагенами и приводит к появлению у них способности агрегировать с образованием фибрилл. Далее молекулы тропоколлагена последовательно соединяются *конец в конец* и *сторона к стороне* и образуют *протофибриллы* d 3-5 нм. Пять-шесть протофибрилл образуют *микрофибриллы* толщиной 10-20 нм. Затем микрофибриллы склеиваются при помощи гликозаминогликанов и гликопротеинов, секретируемых ФБ, образуя *фибриллы* толщиной 100 нм. Несколько фибрилл соединяются вместе и образуют видимые в световом микроскопе *коллагеновые волокна* толщиной 1-10 мкм. *Итак, коллагеновое волокно имеет следующие*

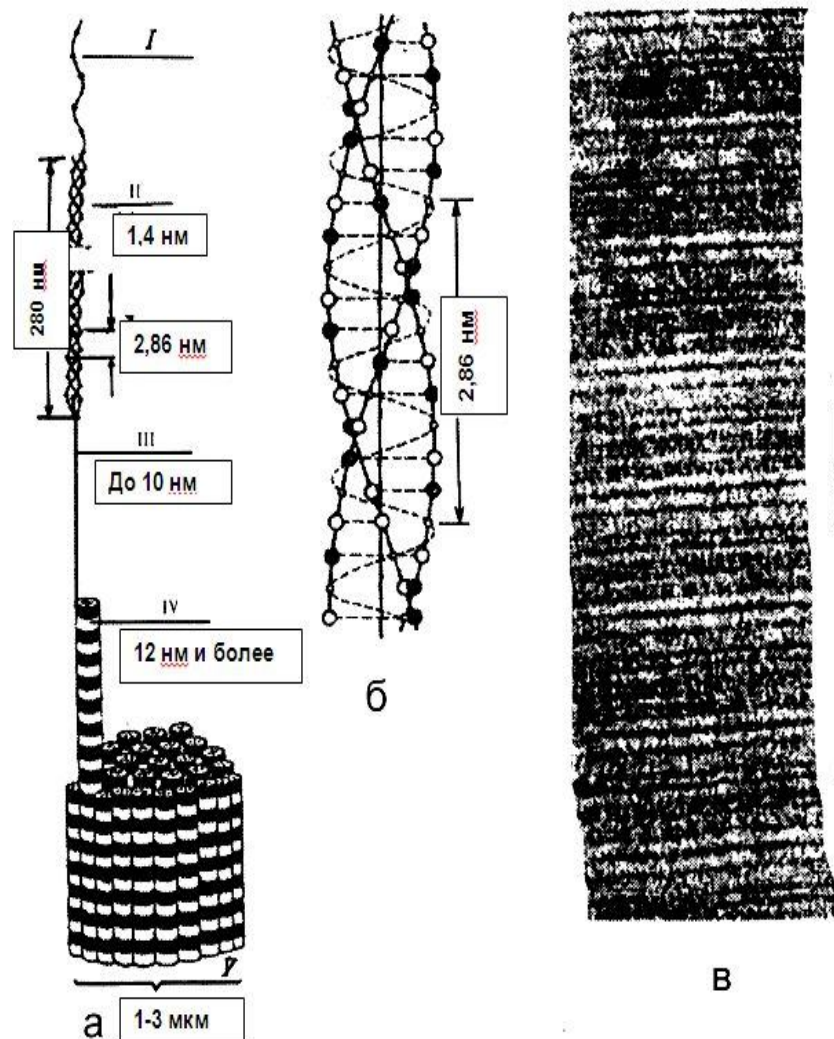


Рис. 8.10. Уровни организации коллагенового волокна (схема, а и б) и электронная микрофотография коллагеновой фибриллы (в).

а: I – полипептидная цепочка; II – молекулы тропоколлагена; III – протофибриллы; IV – фибрилла, в которой видна поперечная исчерченность; V – коллагеновое волокно.

б: спиральная структура молекулы коллагена. Мелкие светлые кружочки – глицин, крупные светлые – пролин, черные – гидроксипролин.

в: электронная микрофотография коллагеновой фибриллы. $\times 130000$. П – период (по Н.П. Омельченко).

последовательные уровни организации: полипептидная цепь → молекула проколлагена → молекула тропоколлагена → протофибриллы → микрофибриллы → фибриллы → коллагеновое волокно. Этапы биосинтеза коллагеновых волокон и их организация отражены на рис. 8.9 и 8.10.

В РВНСТ коллагеновые волокна образованы в основном коллагеном 1 типа. На гистологических препаратах они имеют вид оксифильных извитых тяжей, идущих в различных направлениях либо поодиночке, либо соединяясь в пучки различной толщины. В поляризационном микроскопе коллагеновые волокна обладают двулучепреломлением, а в электронном микроскопе в них выявляются расположенные параллельно фибриллы с поперечной исчерченностью.

Функции коллагеновых волокон: 1) *опорная*; 2) *обеспечение прочностных свойств тканей*; 3) *информационно-регуляторная* – участие в морфогенезе, дифференцировке, регенерации клеток и тканей (в первую очередь, фибробластов), регуляции миграции, секреции и синтетической активности клеток, в адгезии клеток, а также тромбоцитов при образовании тромба; 4) участие в определении архитектоники соединительной ткани и органов.

ЭЛАСТИЧЕСКИЕ ВОЛОКНА. Эти волокна содержатся в РСТ в значительно меньшем количестве, чем коллагеновые. Они состоят из аморфного белка *эластина* и образующего микрофибриллы *фибрилина*. Эластин и фибриллин синтезируются в гранулярной ЭПС клеток-продуцентов (фибробласты), а затем модифицируются в комплексе Гольджи. Эластин, как и коллаген, содержит много глицина и пролина, а также две уникальные аминокислоты: *десмозин* и *изодесмозин*. Молекулы эластина имеют вид глобул. После секреции в межклеточное вещество они соединяются в цепочки и образуют эластиновые протофибриллы толщиной 3 нм.

В последующем из протофибрилл с участием фермента лизилоксидазы формируются поперечные сшивки между молекулами эластина, в результате чего создается упругая резиноподобная сеть молекул, которая обладает способностью к обратимой деформации и образует так называемый светлый *аморфный компонент* эластического волокна, расположенный в его центре. Снаружи от аморфного компонента, частично погружаясь в него, находится *периферический фибриллярный компонент* волокна, элементы которого образованы *фибриллином*. При образовании эластического волокна вначале из фибриллина образуются микрофибриллы (*окситалановые волокна*), которые служат основой для дальнейшего отложения эластина. Эластин постепенно накапливается в центральной части в форме аморфного компонента (*элауниновые волокна*), смещая фибриллярный компонент на

периферию. В зрелом эластическом волокне фибриллы фибриллина располагаются в основном по его периферии, тогда как центральную часть занимает аморфный эластин и небольшое количество фибрилл (Рис. 8.11 и 8.12).

На светомикроскопическом уровне эластические волокна выявляются только при специальных окрасках (железный гематоксилин, орсеин и др.). Они имеют вид тонких прямых, часто ветвящихся между собой нитей, образующих трехмерную сеть. В силу своей молекулярной организации эластические волокна способны к эластичности - возвращению в первоначальное состояние после растяжения.

Как отмечалось, помимо зрелых эластических волокон в РСТ всегда имеются незрелые эластические волокна (окситалановые и элауниновые), являющиеся стадиями на пути образования зрелых волокон. Окситалановые волокна образованы только микрофибриллами, формирующими периферический компонент волокна. В элауниновых волокнах начинает формироваться центрально лежащий аморфный компонент, в котором еще содержатся микрофибриллы. В зрелых эластических волокнах фибриллярный компонент занимает только периферическое положение и слабо выражен или отсутствует в центре. Окситалановые, элауниновые и зрелые эластические волокна часто объединяют в так *называемую систему эластических волокон*.

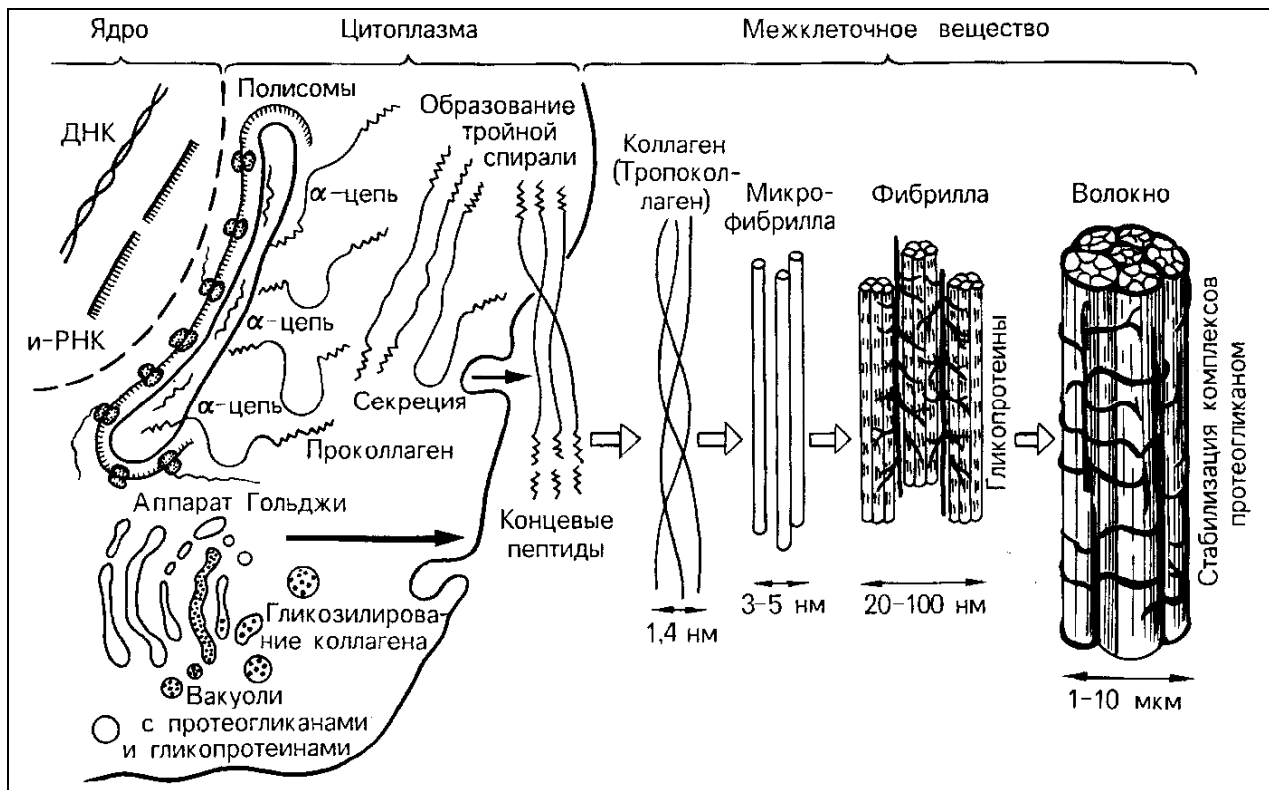


Рис. 8.9. Биосинтез коллагена и фибриллогенеза (по Ю.И. Афанасьеву и соавт.).

Для выявления эластических волокон используют окраску орсеином, альдегид-фуксином, резорцин-фуксином и некоторыми другими красителями. Окситалановые и элауниновые волокна окрашиваются этими красителями после предварительного окисления надуксусной кислотой.

Кроме фибробластов, эластические волокна синтезируют хондробласты, хондроциты и гладкие миоциты.

Существуют наследственные заболевания, обусловленные дефектами формирования эластических волокон. Так, при мутациях гена, кодирующего фермент лизилоксидазу, нарушается образование поперечных сшивок между молекулами эластина. При этом теряется способность эластических волокон к обратимой деформации (*синдром вялой кожи, cutis laxa*). При мутациях гена фибриллина возникает синдром Марфана, который проявляется потерей эластическими волокнами прочности и способности к обратной деформации (эластичности). В результате резко снижается прочность органов, в которых содержится большое количество эластических волокон. В частности, такими органами являются артерии эластического типа: аорта, легочная артерия. В результате их разрыва наступает мгновенная смерть.

Функции эластических волокон: 1) обеспечение обратимой деформации (эластичности) соединительных тканей; 2) участие в создании и поддержании архитектоники ткани; 3) опорно-механическая; 4) информационно-регуляторная.

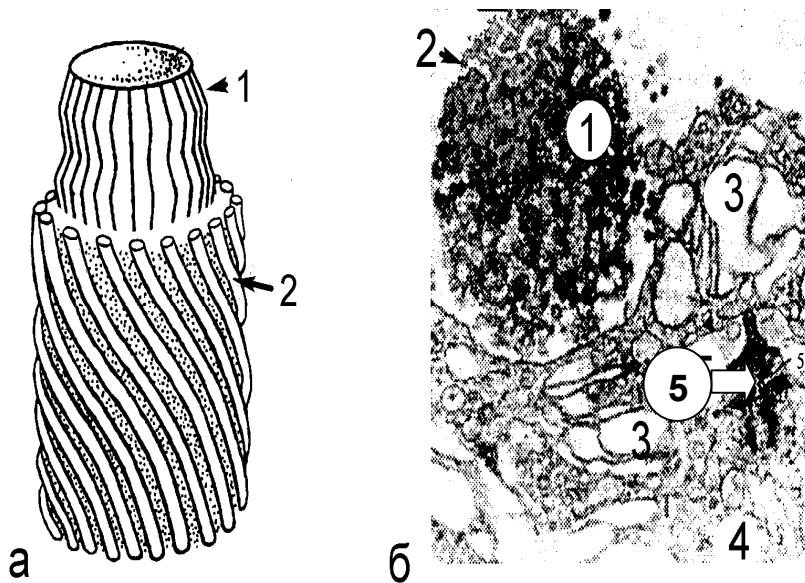


Рис. 8.11. Ультраструктура эластического волокна. а – схема: центральная гомогенная эластиновая часть; 2 – фибриллиновые микрофибриллы ((по Ю.И. Афанасьеву); б – электронная микрофотография: 1 - центральная гомогенная эластиновая часть; 2 – фибриллиновые микрофибриллы по периферии волокна; 3 – аппарат Гольджи фибробласта; 4 – гранулярная ЭПС; 5 –

центриоль (по В.П. Слюсарчуку)

РЕТИКУЛЯРНЫЕ ВОЛОКНА. По химическому составу ретикулярные волокна относятся к коллагеновым волокнам, т.к. состоят из белка коллагена (коллаген III типа). При обычной окраске гематоксилин-эозином они не выявляются. Состоят из микрофибрилл, между которыми находятся цемен-

тирующие их гликопротеины и протеогликаны. Благодаря их наличию ретикулярные волокна импрегнируются солями серебра и дают положительную ШИК-реакцию. Ретикулярные волокна находятся в ретикулярной ткани кровеносных и иммунокомпетентных органах, однако встречаются практически во всех других видах соединительной ткани. Они образуют капсулы вокруг гладких миоцитов. К клеткам-продуцентам ретикулярных волокон, кроме фибробластов, относятся ретикулярные и жировые клетки, гладкие миоциты, кардиомиоциты, нейролеммоциты нервной ткани. С генетически обусловленными дефектами биосинтеза коллагена III типа связан такой вид патологии, как *синдром Элерса-Данло IV типа*, при котором нарушается формирование ретикулярных волокон и в силу этого отмечаются разрывы стенок крупных сосудов и кишки, где содержится большое количество указанных волокон.

Функции ретикулярных волокон аналогичны функциям коллагеновых волокон.

ОСНОВНОЕ (АМОРФНОЕ) ВЕЩЕСТВО. Вторым компонентом внеклеточного матрикса является основное (аморфное) вещество. При изучении в световом микроскопе оно прозрачно, может давать базофилию, а в электронном микроскопе характеризуется низкой электронной плотностью. Аморфное вещество содержит около 90% воды, а также белки (сложные белки гликопротеины, протеогликаны, белки крови - альбумин, глобулин, фибриноген), жиры,

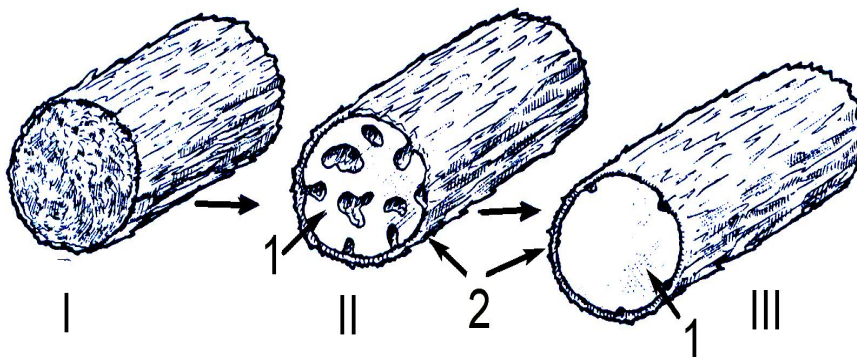


Рис. 8.12. Схема ультраструктурной организации волокон эластической системы.

Эластическую систему образуют окситалановые волокна (I), которые в ходе эластогенеза постепенно превращаются в элау-

ниновые волокна (II), а в дальнейшем - в зрелые эластические волокна (III). Первоначально фибробласты синтезируют микрофибриллы толщиной 10-12 нм, образованные гликопротеином фибриллином, которые связываются друг с другом и формируют окситалановые волокна I. Микрофибриллы служат структурной основой для последующего отложения эластина 1. Эластин постепенно накапливается в центральной части, а фибриллиновые микрофибриллы 2 оттесняются к периферии и частично разрушаются. Образуется элауниновое волокно II. Зрелое эластическое волокно III содержит два компонента: центральный, аморфный 1, образованный эластином, и периферический, микрофибрилярный 2, частично погруженный в аморфный компонент (по В.Л. Быкову).

углеводы (прежде всего, гликозаминогликаны), минеральные вещества. Молекулы гликозаминогликанов (хондроитинсульфат, дерматансульфат, ке-

ратансульфат, гепарансульфат, гиалуран) имеют крупные размеры и формируют трехмерную сеть. Гиалуран (гиалуроновая кислота) — единственный гликозаминогликан, существующий как одна длинная полисахаридная цепь. Все остальные гликозаминогликаны связаны с белками и формируют протеоглики. От типа гликозаминогликанов зависят свойства основного вещества разных видов соединительной ткани. В силу своей гидрофильности гликозаминогликаны удерживают большое количество воды и формируют гель, через который диффундируют метаболиты. Гликопротеины и протеоглики обеспечивают взаимодействие межклеточного вещества с клетками, участвуют в транспорте воды и электролитов, аккумулируют ростовые факторы. В состав протеогликанов входят гликозаминогликаны (80-90%) и белки (10-20%). Белковые молекулы образуют стержень, к которому под прямым углом присоединяются молекулы гликозаминогликанов (Рис. 8.13). Такая структура имеет вид ламповой щетки или ершика для мытья посуды. В основном веществе хряща **мономеры протеогликанов** с участием гиалуроновой кислоты образуют **агрегаты протеогликанов**. Протеоглики способны связывать огромные количества воды. Это обеспечивает упругость соединительных тканей.

Такие протеоглики, как **синдекан**, **фиброгликан**, являются поверхностными молекулами клеток. Пронизывая их плазмолемму, они прикрепляются к актиновым микрофиламентам цитоскелета, другим концом взаимодействуя с коллагеновыми волокнами внеклеточного матрикса через посредство ряда адгезионных молекул, в том числе протеогликанов (фибронектин, талин, интегрины, винкулин и др.). Таким образом, эти протеоглики закрепляют клетки соединительной ткани во внеклеточном матриксе.

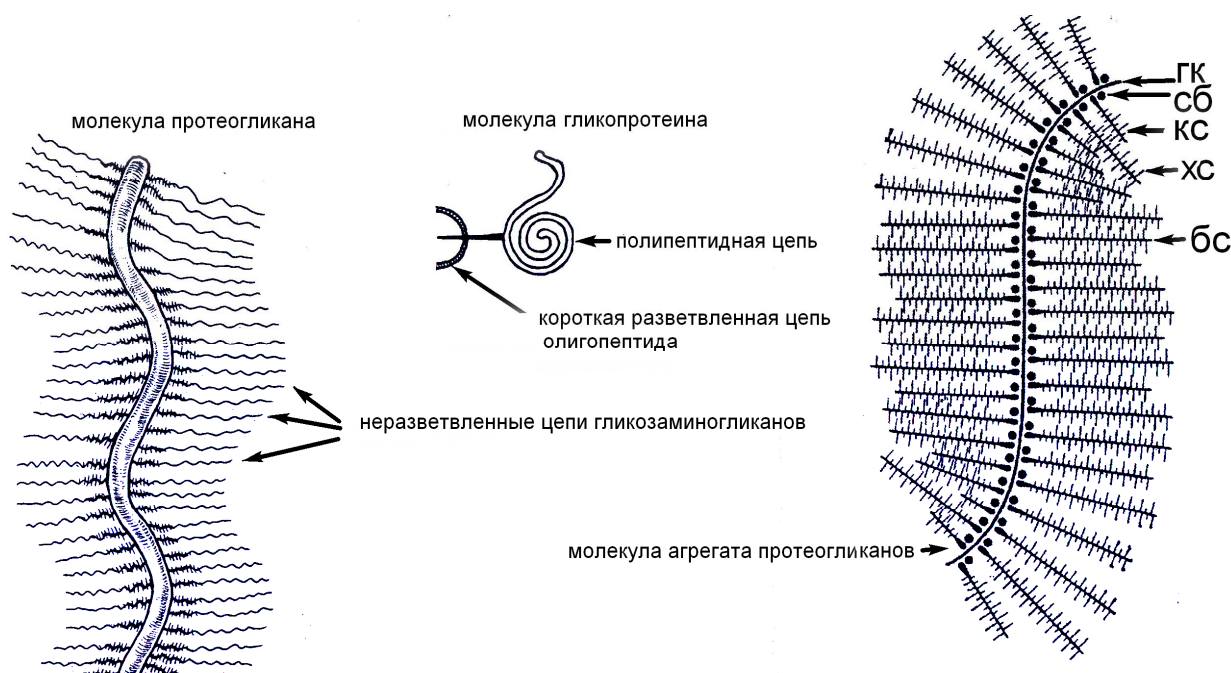


Рис. 8.13. Молекулярная организация компонентов основного вещества соединительной ткани (протеогликанов, гликопротеинов, агрегатов протеогликанов):

ГК – гиалуроновая кислота; СБ – связующий белок; КС – кератансульфат; ХС – хондроитинсульфат; БС – связующий белок (по Б. Альбертсу и соавт.).

Структурные гликопротеины представляют собой разветвленные белковые молекулы, с которыми связано небольшое количество моносахаров (гексоз), часто имеющих разветвленную структуру. Они играют важную роль в межклеточных взаимодействиях, связывая поверхность клеток с волокнами межклеточного вещества, участвуют в формировании всех видов волокон, базальных мембран, регулируют функциональную активность различных клеток. Наиболее известными гликопротеинами являются **фибронектин, ламинин, энтактин-нидоген**. Фибронектин имеет центры для связывания клеток, коллагеновых волокон и гликозаминогликанов. Ламинин обеспечивает адгезию эпителиоцитов к базальной мембране.

В зависимости от функционального состояния основное вещество может находиться в состоянии **геля** - коллоида, и в состоянии **золя** (более жидкое состояние). Переход из состояния геля в состояние золь осуществляется ферментом **гиалуронидазой**, расщепляющей гиалуроновую кислоту основного вещества. При этом снижается его плотность, увеличивается проницаемость при одновременном возрастании проницаемости сосудов.

Функции аморфного вещества: 1. Создание микросреды для клеток. 2. Регуляторная функция. Основное вещество является резервуаром гормонов и других веществ, оказывающих на клетки регулирующее влияние. 3. Обменно-трофическая функция заключается в том, что основное вещество является посредником в обмене между клетками и кровью питательными веществами и метаболитами.

ПЛОТНАЯ ВОЛОКНИСТАЯ СОЕДИНИТЕЛЬНАЯ ТКАНЬ

В отличие от РСТ для плотной соединительной ткани характерно преобладание в межклеточном веществе волокон и значительно более низкое содержание клеток, преимущественно фиброцитов. В зависимости от расположения волокон плотная волокнистая соединительная ткань подразделяется на **оформленный** и **неоформленный типы**. Оформленный тип подразделяется на плетеную соединительную ткань и параллельно-организованную соединительную ткань. Последняя делится на соединительную ткань, организованную параллельно в одном направлении и организованную в разных направлениях. Оформленная соединительная ткань формирует сухожилия, связки, апоневрозы, фасции (Рис. 8.14). Выделяют также **коллагеновую** и **эластическую** оформленные волокнистые соединительные ткани. В коллагеновой волокнистой соединительной ткани в состав межклеточного веще-

ства входят коллагеновые волокна. Эта ткань является преобладающей. В эластической оформленной волокнистой соединительной ткани, которая входит в состав голосовых связок, желтых связок позвонков и др.), основными являются эластические волокна. Неоформленная волокнистая соединительная ткань находится в сетчатом слое дермы.

Из *плотной оформленной соединительной ткани* построены такие структуры органного уровня, как *сухожилия, связки, апоневрозы, фасции*.

Сухожилие состоит из толстых, лежащих параллельно друг другу коллагеновых волокон. Эти волокна отделены друг от друга одним слоем фиброцитов (синонимы *тендиноциты, сухожильные клетки*) и называются *сухожильными пучками первого порядка*. Тендиноциты имеют выраженную отростчатую форму. Несмотря на слабое развитие в них органелл белкового синтеза, данные клетки способны к продукции межклеточного вещества, причем эта способность зависит от функциональной нагрузки на сухожилие. Тендиноциты соединяются друг с другом отростками, образуя единую трехмерную клеточную систему. Соединения между плазмолеммами отростков относятся к щелевидным контактам (*нексусы*), посредством их клетки связаны между собой не только механически, но также электрически и химически. В свою очередь, через молекулы клеточной адгезии плазмолемма отростков связана с межклеточным веществом (волокнами).

Поэтому даже незначительное изменение нагрузки на волокна ведет к изменению синтетической активности тендиноцитов и объема межклеточного вещества и всего сухожилия.

Пучки первого порядка соединяются вместе и по периферии ограничиваются прослойками РСТ. Такие пучки называются *сухожильными пучками второго порядка*, а РСТ, их разделяющая, - *эндотенонием*.

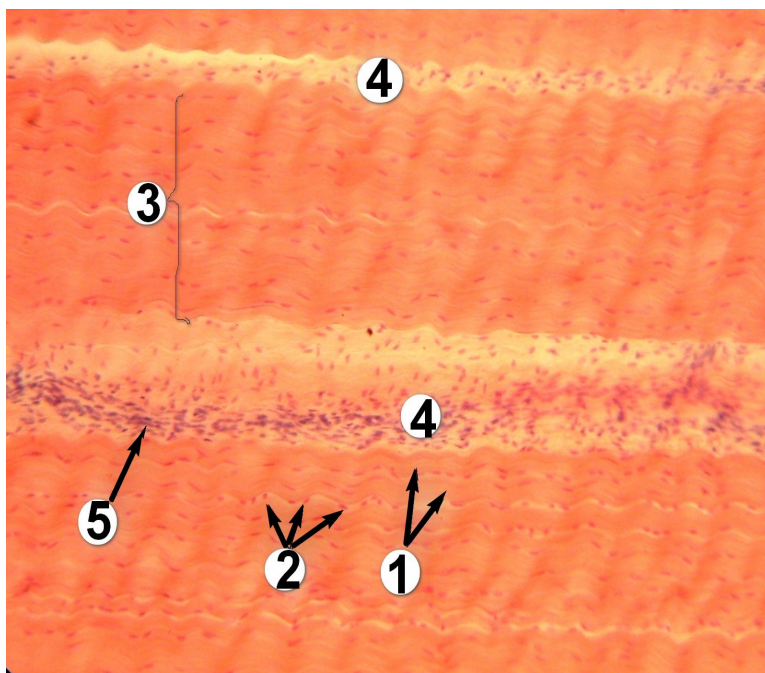


Рис. 8.14. Плотная волокнистая оформленная соединительная ткань. Сухожилие в продольном разрезе.

1 – пучки коллагеновых волокон I порядка; фиброциты; 3 – пучок коллагеновых волокон II порядка; 4 – эндотеноний; 5 – кровеносный сосуд в эндотенонии.

Эндотеноний выполняет трофическую функцию, т.к. содержит сосу-

ды (плотная волокнистая соединительная ткань собственных сосудов не имеет), а также регенераторную функцию: содержит камбиальные клетки (плотная соединительная ткань их не содержит, т.к. тендициты необратимо потеряли способность к делению).

Несколько пучков второго порядка соединяются вместе и отделяются более толстыми прослойками РСТ, которые называются *перитенонием*. Его функции аналогичны функциям эндотелия. Так формируются *сухожильные пучки третьего порядка*. Небольшие по размеру сухожилия обычно представляют собой пучки третьего порядка. В толстых сухожилиях иногда образуются пучки 4 и 5 порядка. Снаружи сухожилие покрыто капсулой из плотной соединительной ткани.

Связки (лат. ligare - связывать) представляют собой структуры, связывающие друг с другом части скелета или другие органы. Некоторые связки подвешивают органы, создают для них опору. Наиболее многочисленны связки, участвующие в соединении костей скелета. В любом случае строение связок похоже на строение сухожилий с двумя отличиями. Во-первых, в них расположение волокон менее упорядоченное, чем в сухожилиях. Во-вторых, в некоторых, но не во всех связках преобладают толстые эластические волокна, разделенные тонкими пучками коллагеновых волокон и фиброцитами.

Фасции (лат. fascis - сноп, связка; fascia - повязка, бинт). Фасции представляют собой соединительнотканые оболочки скелетных мышц, образующие вокруг них чехол, являясь вспомогательным аппаратом скелетных мышц. Они отделяют мышцы друг от друга, создают опору для брюшка мышцы при ее сокращении, уменьшают трение мышц друг о друга. При воспалительных процессах фасции препятствуют их распространению, играя роль биологического барьера. С гистологической точки зрения фасции образованы коллагеновыми и эластическими волокнами, формирующими пластины. В каждой пластине коллагеновые волокна лежат параллельно друг другу, но могут менять свое направление в отдельных пластинах. Между волокнами располагаются фиброциты. В листках фасции находятся кровеносные, лимфатические сосуды и нервы, при этом соединительная ткань фасции связана со стенками сосудов и препятствует их сдавлению. В местах прикрепления мышцы к кости с ней срастаются и фасции. Кроме того, они срастаются и с сухожилиями

Апоневрозы (греч. apo - от, далеко от + neuron. Первоначальное значение слова *neuron* было *жила, сухожилие*, и лишь позднее - *нерв*; букв. *Удаленная, периферическая часть сухожилия*). Апоневрозы представляют собой плоское широкое сухожилие, сухожильное растяжение. Они характерны для мышц, участвующих в формировании стенок полостей тела. С гистологической точки зрения апоневрозы построены так же, как и фасции. Коллагеновые волокна в них располагаются в разных плоскостях, причем каждая

плоскость характеризуется основным направлением. Пучки коллагеновых волокон в соседних плоскостях расположены под определенным углом, иногда близким к прямому. В связи с этим фиброциты, находящиеся между волокнами, могут иметь весьма причудливую форму. В отличие от связок, во всех апоневрозах присутствуют эластические волокна. Таким образом, сухожилия образованы **соединительной тканью, организованной параллельно в одном направлении**, а фасции и апоневрозы – **соединительной тканью, организованной в параллельно в разных направлениях**.

Функциями плотной волокнистой оформленной соединительной ткани являются опорная функция, передача механического воздействия с мышцы на кость, укрепление суставов и др. Параллельное расположение коллагеновых волокон в этой ткани объясняется направлением силы, к ней прилагаемой, вдоль одной оси.

Плотная волокнистая неоформленная соединительная ткань неоформленного типа расположена в сетчатом слое дермы, образует капсулы многих органов. Она состоит из клеток и межклеточного вещества. Основными клетками этой ткани являются фиброциты, а также (в незначительном количестве) фибробласты. Могут встречаться тучные клетки, лейкоциты, макрофаги. Как правило, эти клетки лежат в околососудистых зонах. Межклеточное вещество состоит из идущих в разных направлениях коллагеновых волокон, образующих трехмерную сеть, и аморфного вещества. Вокруг сосудов, пронизывающих плотную неоформленную соединительную ткань, находится РСТ, которая выполняет трофическую функцию.

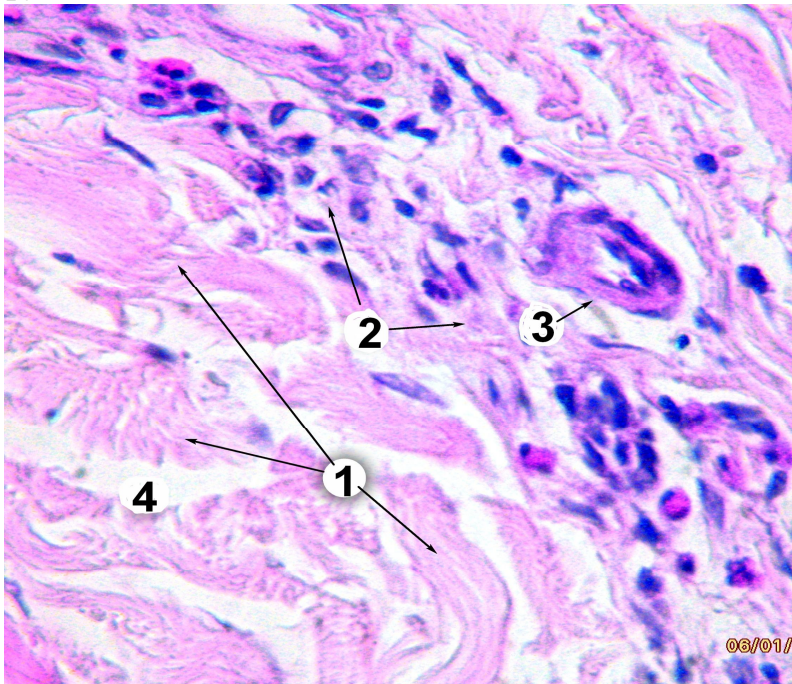


Рис. 8.15. Плотная неоформленная волокнистая соединительная ткань. Сетчатый слой дермы кожи.

1 – коллагеновые волокна, срезанные в разных направлениях; 2 – прослойка РВНТ с кровеносным сосудом 3; 4 – основное вещество.

Основной функцией плотной неоформленной волокнистой соединительной ткани является опорно-механическая функция.

Регенераторные свойства плотных волокнистых тканей невысокие, т.к. они не имеют собственного камбия. Способные к делению клетки находятся в прослойках РСТ, которые по отношению к общей массе плотных соединительных тканей выражены незначительно.

СОЕДИНИТЕЛЬНЫЕ ТКАНИ СО СПЕЦИАЛЬНЫМИ СВОЙСТВАМИ

Эта группа соединительных тканей представлена *ретикулярной, жировой, пигментной и слизистой* соединительными тканями (Рис. 8.16). Данные ткани имеют общий принцип строения собственно соединительных тканей. Их особенности заключаются: 1) в строго определенной области распространения в организме (за исключением белой жировой ткани, встречающейся почти повсеместно); 2) в выполнении специфических функций; 3) в численном преобладании одного определенного клеточного дифферона (в зависимости от вида ткани); 4) в определенном строении межклеточного вещества (волокон или основного вещества).

1. РЕТИКУЛЯРНАЯ ТКАНЬ. Эта ткань находится в органах иммунной и кроветворной систем и обеспечивает процессы *гемопоза* и *иммуногенеза*.

Ретикулярная ткань состоит из клеток и межклеточного вещества. Ее клетками являются:

- 1) **ретикулярные**, или **фибробластоподобные клетки**;
- 2) **макрофаги**;
- 3) **адвентициальные** (малодифференцированные) клетки.

Ретикулярные клетки имеют отростчатую форму, при этом их отростки контактируют друг с другом при помощи щелевидных контактов. Эти клетки имеют светлое ядро и слабооксифильную цитоплазму с умеренным количеством органелл белкового синтеза. К поверхности ретикулярных клеток прилежат ретикулярные волокна, которые частично вдавливаются в цитоплазму клеток. Функцией ретикулярных клеток является синтез межклеточного вещества. Макрофаги ретикулярной ткани имеют различные строение и специализацию, выполняют фагоцитарную, секреторную, регуляторную, антигенпредставляющую и другие функции. Кроме того, клетки ретикулярной ткани секретируют различные гемопозитические факторы роста.

Межклеточное вещество ретикулярной ткани состоит из аморфного вещества и ретикулярных волокон. Состав аморфного вещества в целом такой же, как в РВНСТ. Ретикулярные волокна формируют трехмерную сеть и построены из коллагена 3 типа.

Таким образом, в ретикулярной ткани формируются два вида трехмерных сетей. Одна из них формируется ретикулярными клетками, связанными многочисленными отростками и формирующими ложный синцитий, другая – ретикулярными волокнами. Две сети тесно взаимодействуют, поскольку

отростки ретикулярных клеток окружают ретикулярные волокна. На элементах сети прикрепляются многочисленные макрофаги. Такая сетевидная организация ретикулярной ткани обеспечивает наилучшие условия для выполнения ею свои функции.

Функцией ретикулярной ткани является *создание специфического микроокружения для развивающихся клеток крови*. В разрезе этой функции выделяют *трофическую, опорно-механическую, защитную, регуляторную и гомеостатическую* функции.

2. ЖИРОВАЯ ТКАНЬ. Эта ткань представляет собой разновидность РВНСТ, в которой преобладающими клетками являются адипоциты. Она состоит из клеток и межклеточного вещества. Состав межклеточного вещества аналогичен таковому в РВНСТ. Среди клеток преобладают адипоциты, но встречаются и все другие клетки, характерные для РВНСТ. В зависимости от вида адипоцитов, входящих в ее состав, жировая ткань подразделяется на *белую и бурую*.

Белая жировая ткань находится в подкожной жировой клетчатке (гиподерме), сальнике, межмышечно, в стенках внутренних органов и т.д. Эта ткань составляет основную долю жировой ткани организма и встречается практически повсеместно, за исключением век, мошонки, полового члена, большей части ушной раковины (имеется только в мочке). Ее распределение (в особенности в гиподерме) зависит от возраста, пола, образа жизни (питания, двигательной активности, уровня стрессовых ситуаций), конституции и топографии. Количество белой жировой ткани нарастает с возрастом, при избыточном питании, малоподвижном образе жизни. В гиподерме у мужчин ее количество больше в верхней части тела, тогда как у женщин – в области ягодиц и бедер. Этот характер распределения жировой ткани в организме определяется половыми гормонами и гормонами коры надпочечников. Жировая ткань участвует во всех процессах, связанных с обменом нейтральных жиров (триглицеридов) в организме: поглощении их из крови, биосинтезе, депонировании и мобилизации (см. .

Функции белой жировой ткани следующие.

1. Депонирующая функция жировой ткани достаточно разнообразна. Она играет роль депо для: 1) питательных веществ (*трофическая функция*); 2) воды (при распаде жиров образуется достаточно большое ее количество); 3) жирорастворимых витаминов А, Д, Е, К, а также 4) стероидных гормонов, особенно женских половых гормонов (эстрогенов);

2. Энергетическая функция. При распаде жира образуется большое количество энергии, т.к. при распаде 1 г жиров выделяется 9,3 ккал, тогда как 1 г углеводов дает только 4,1 ккал.

3. Терморегулирующая функция заключается как в термоизоляции из-за низкой теплопроводности жира, так и в термопродукции в холодной атмосфере при усилении метаболизма жира;

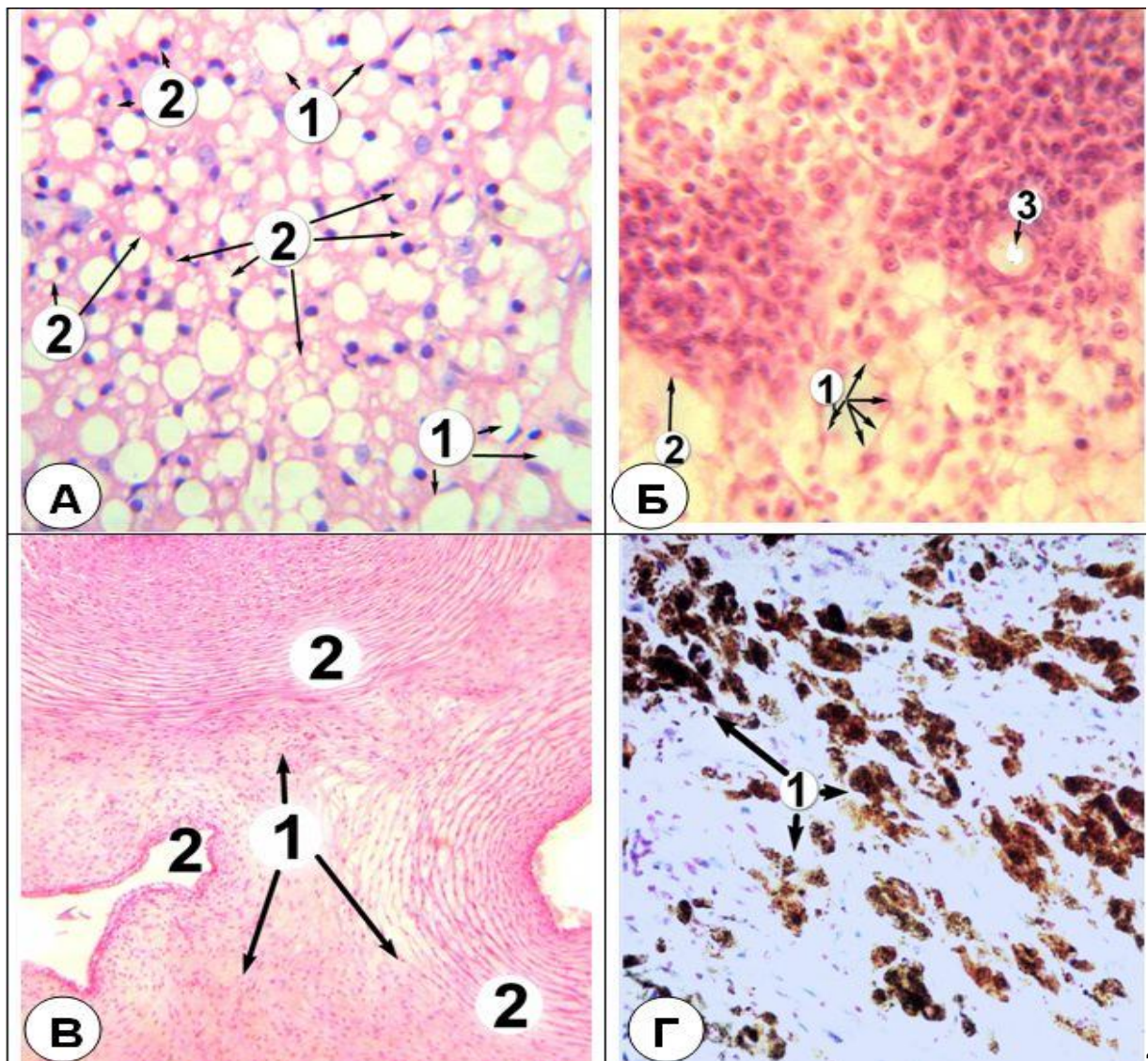


Рис. 8.16. Соединительные ткани со специальными свойствами.

А – жировая ткань: 1 – белые, 2 – бурые адипоциты; Б – ретикулярная ткань: 1 – отростчатые ретикулярные клетки; В – слизистая ткань: 1 – слизистая ткань с клетками; 2 – кровеносные сосуды; Г – пигментная ткань: 1 – меланофоры

4. Защитно-механическая и опорная функции состоят в механической защите тех органов, которые окружает жировая ткань. Эта ткань существенно смягчает механические воздействия на отдельные органы и организм в целом. При резком исхудании может происходить смещение органов, фиксируемых этой тканью (например, почек);

5. Косметическая функция: подкожный жир участвует в образовании формы тела, а также в проявлении вторичных половых признаков;

6. В последнее время установлена эндокринная функция белой жировой ткани: в ней синтезируются эстрогены и гормон, регулирующий потребление пищи – *лептин* (греч. *leptos* – тонкий). Лептин тормозит секрецию гипоталамусом особого нейропептида (*нейропептид Y, NPY*), который усиливает потребление пищи. При голодании секреция лептина снижается, а

при насыщении - возрастает. Таким образом, лептин является важным регулятором жирового обмена. Недостаточная выработка его ведет к ожирению.

Строение. Белая жировая ткань состоит из отделенных друг от друга прослойками РВНСТ *долек*, образованных адипоцитами. Строение адипоцитов описано выше. В прослойках РВНСТ находятся кровеносные капилляры и нервные волокна, которые могут проникать вглубь долек. Плотность кровеносных капилляров в белой жировой ткани значительно превышает этот показатель в скелетной мышце. Кроме адипоцитов, в белой жировой ткани встречаются и другие клетки: фибробласты, макрофаги, лейкоциты и др.

Бурая жировая ткань хорошо развита у новорожденных детей и животных, впадающих в зимнюю спячку. У взрослых эта ткань развита слабо, расположена вокруг крупных сосудов, почек, в средостении. Бурая жировая ткань состоит из бурых адипоцитов и межклеточного вещества. В ней может встречаться некоторое количество белых адипоцитов. Адипоциты формируют дольки, отделенные друг от друга тончайшими прослойками РВНСТ. Ткань чрезвычайно богата кровоснабжается, а также имеет симпатическую иннервацию, причем нервные волокна тесно контактируют практически с каждым бурым адипоцитом.

Функции: 1. Терморегуляционная функция. Эта функция особенно важна у новорожденных детей, у которых терморегуляция недостаточно; у зимоспящих животных эта ткань обеспечивает выделение большого количества тепла и быстрый подъем температуры тела при пробуждении от спячки. 2. Депо жира.

3. **СЛИЗИСТАЯ (СТУДЕНИСТАЯ) ТКАНЬ.** Слизистая ткань является эмбриональной соединительной тканью, представляющей собой видоизмененную РВНСТ. В ней резко преобладает межклеточное вещество с малым содержанием волокон и резко увеличенным количеством гиалуроновой кислоты. Находится в дерме плодов, в пупочном канатике, в амнионе. У взрослых близкое строение имеет стекловидное тело глазного яблока.

Слизистая ткань состоит из клеток и межклеточного вещества. Ее клетками являются *слизистые клетки*, или *мукоциты*, близкие по строению и функциям к фибробластам. Они имеют отростчатую форму и секретируют межклеточное вещество (в основном аморфное вещество и лишь в незначительных количествах коллагеновые волокна). Эти клетки по ряду признаков похожи на стволовые мезенхимные клетки костного мозга. В экспериментальных исследованиях показано, что *In vitro* мукоциты пупочного канатика при соответствующей стимуляции могут дифференцироваться в клетки различных тканей: остеогенные, жировые, кардиомиоциты и другие, что может быть использовано в клинической практике..

Межклеточное вещество (*вартонов студень*) состоит из тонких коллагеновых волокон, образованных коллагенами I и III типов, и аморфного вещества, в котором резко увеличено содержание сложных углеводов, в ча-

стности, гиалуроновой кислоты. Гиалуроновая кислота придает ткани упругость и метакромазию. В дерме слизистая ткань постепенно заменяется на полноценную РСТ. В пупочном канатике она играет защитно-механическую функцию, так как препятствует сдавливанию пупочных сосудов.

4. **ПИГМЕНТНАЯ ТКАНЬ.** Эта разновидность соединительной ткани напоминает по строению РСТ, но в отличие от нее содержит большое количество пигментцитов. Она наиболее хорошо развита в радужке и сосудистой оболочке глаза, находится также в коже некоторых областей (вокруг сосков, анального отверстия, мошонке), в пигментных пятнах.

Пигментная ткань состоит из большого количества пигментных клеток, а также фибробластов, макрофагов, тучных клеток, лейкоцитов и других клеток РВНСТ. Пигментциты пигментной ткани делятся на *меланоциты* и *меланофоры*. Меланоциты способны сами синтезировать пигмент меланин, а меланофоры лишь получают его от меланоцитов и депонируют. Некоторые авторы считают, что меланоциты находятся только в эпителиальной ткани, а соединительная ткань содержит лишь меланофоры.

Межклеточное вещество пигментной ткани образовано теми же компонентами, что и в РВНСТ.

Функции пигментной ткани аналогичны функциям РВНСТ, однако благодаря пигментцитам, аккумулирующим меланин, здесь на первое место выступает функция защиты клеток и тканей от повреждающего и мутагенного действия ультрафиолета, а также токсических продуктов перекисного окисления липидов.

УЧАСТИЕ РЫХЛОЙ ВОЛОКНИСТОЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ И КРОВИ В ВОСПАЛЕНИИ

Кровь и РСТ тесно связаны между собой функционально, что ярко проявляется в защитных реакциях организма, таких, как воспаление, репаративная регенерация, иммунный ответ и др.

Воспаление наряду с иммунными реакциями относится к общебиологическим защитно-приспособительным реакциям организма и проявляется после повреждения тканей физическими, механическими, химическими, биологическими и другими факторами. В воспалительной реакции выделяют три частично накладывающиеся друг на друга фазы: **1) начальную (фаза повреждения, альтерации,** от лат. *alteratio* - нарушение); **2) фазу экссудации** (от лат. *exsudatio* – выпотевание); **3) фазу репарации (продуктивную, или пролиферативную, фибробластическую).**

1. Фаза альтерации характеризуется повреждением тканей, активацией в них физиологических и метаболических процессов и выделением медиаторов воспаления и хемотаксических веществ, которые привлекают в очаг воспаления лейкоциты. Хемотаксические вещества выделяются также

микроорганизмы. Медиаторы делятся на *гуморальные* (поступающие из плазмы крови) и *клеточные*, выделяющиеся многочисленными клетками крови и РВНСТ. В результате деполимеризации белково-полисахаридных комплексов основного вещества образуются аминокислоты, полипептиды, уроновые кислоты, аминсахара, повышающие осмотическое давление в тканях. Сразу после повреждения происходит дегрануляция тканевых базофилов. Вазоактивные вещества выделяются также макрофагами, базофильными гранулоцитами, тромбоцитами крови и другими клетками.

2. Фаза экссудации. 1) Изменения микроциркуляторного русла и формирование жидкого экссудата. Медиаторы и биологически активные вещества, обладающие вазоактивным действием, вызывают в очаге воспаления увеличение просвета и проницаемость артериол, капилляров и венул и, как результат – *артериальную и венозную гиперемия (полнокровие)*, активацию метаболических процессов и повышение температуры. В результате возникают два важных местных внешних признака воспалительной реакции: *покраснение (rubor)* и *жар (calor, гипертермия)*. Гиперемия и жар носят положительный характер, поскольку, с одной стороны, в очаг воспаления с кровью к поврежденным тканям приносятся большое количество питательных, регуляторных, защитных и противовоспалительных веществ, с другой – в этих тканях активируются метаболические процессы.

Повышение осмотического давления в тканях, с одной стороны, и изменения гемомикроциркуляции и лимфомикроциркуляции, с другой, ведут к выходу из микрососудов в ткани жидкой части крови и лимфы и формированию *жидкого экссудата*. В результате возникает третий местный признак воспаления - *припухлость (tumor)*. Местный отек способствует уменьшению концентрации воспалительного агента, и, сдавливая ткани, препятствует его распространению. Однако при этом сдавливаются и нервные окончания, что вызывает появление четвертого классического признака воспаления - *боли (dolor)*. Боль, которую определяют как «сторожевой пес здоровья», изменяет поведенческие реакции, направленные на создание наиболее удобных условий для воспаленного органа, например, ограничение подвижности. Этому же способствует и пятый классический признак воспаления – *ограничение функции (functio leasae)*.

Однако каждый из пяти классических признаков воспалительной реакции, обеспеченный соответствующими изменениями в тканях, имеет и отрицательные стороны. Так, гиперемия и вызванное ею покраснение ведут в застою крови, ишемии и ацидозу, микротромбозам и микронекрозам тканей. Повышение температуры как следствие повышения метаболизма и гиперемии ведет к накоплению кетоновых тел и ацидозу, резкому повышению онкотического давления в тканях, несовместимому с жизнью клеток. Сдавление тканей жидким экссудатом может вызвать в них резкое нарушение крово-и лимфообращения и в результате – скопление метаболитов, повреж-

дающих ткани. Болевые ощущения при воспалении могут быть настолько мучительными, что способны привести к суициду. Естественно, что и повреждение функции, несомненно, несет в себе отрицательную окраску.

2) **Формирование клеточного экссудата.** В результате указанных выше подготовительных изменений со стороны микроциркуляторного русла (расширение и повышение проницаемости микрососудов, прежде всего капилляров и венул, снижение в них скорости кровотока) создаются условия для **эмиграции** из крови в ткани лейкоцитов. Обычно самыми первыми (спустя первые десятки минут после повреждения) в очаг воспаления выселяются нейтрофильные гранулоциты. Нейтрофилы фагоцитируют микроорганизмы, попавшие в очаг повреждения. Одновременно в них происходит **респираторный взрыв**, сопровождающийся выделением больших количеств активных форм кислорода, губительных для микроорганизмов. Однако эти активные формы кислорода способны повреждать как ткань, так и самих нейтрофилов. Погибшие нейтрофилы вместе с продуктами распада воспаленной ткани образуют гной (**гнойное воспаление**) и привлекают выделяемыми хемотаксическими веществами все новые нейтрофилы. Массовый выход нейтрофилов из крови в поврежденные ткани приводит к формированию **лейкоцитарного вала**, отделяющего здоровые участки тканей от погибших, а также от инородных тел и др. Одновременно лейкоциты выделяют вещества, стимулирующие выход из крови в ткань моноцитов. Моноциты выселяются в очаг воспаления несколько позднее нейтрофильных гранулоцитов, а к концу первых суток их численность становится максимальной. Они превращаются в макрофаги, которые активно фагоцитируют погибшие клетки тканей, погибшие нейтрофилы, микроорганизмы, а также секретируют большое количество медиаторов (**монокинов**), стимулирующих другие клетки воспалительного инфильтрата, факторов, оказывающих бактериостатический и бактерицидный эффекты, в том числе и активные формы кислорода в процессе **респираторного взрыва**. Кроме того, макрофаги в очаге воспаления выполняют антигенпредставляющую функцию: перерабатывают антигены и передают информацию о них Т- и В-лимфоцитам, которые выселяются из крови в поврежденные ткани одновременно с моноцитами или несколько позднее. Т- и В- лимфоциты служат основой для развертывания иммунной реакции на чужеродные антигены и собственные измененные антигены тканей. Позднее лимфоциты регулируют качество и количество восстанавливающихся компонентов поврежденной ткани. В аллергическом воспалении кроме указанных клеток участвуют эозинофильные и базофильные лейкоциты

3. **Фаза пролиферации (репарации, продуктивная фаза).** Макрофаги, лимфоциты и ряд других клеток очага воспаления, продуцируя соответственно монокины, лимфокины и другие медиаторы, активируют фибробласты. Предшественники фибробластов (адвентициальные клетки) мигрируют

к очагу воспаления, размножаются, претерпевают дифференцировку и синтезируют межклеточное вещество. Одновременно выделяются *ангиогенные* факторы, активирующие новообразование кровеносных и лимфатических сосудов (*репаративный ангиогенез*). В результате происходит полное (*реституция*) или частичное, с некоторыми отклонениями от нормы (*субституция*) восстановление структуры и функции разрушенных тканей.

На всех этапах воспалительного процесса осуществляется его регуляция. Она осуществляется путем выделения веществ, предупреждающих избыточное накопление медиаторов воспаления и прекращающих их действие. Эти вещества называются *антимедиаторами*. Они прекращают воспалительный процесс в том случае, если повреждающий агент уничтожен, а структура и функция тканей восстановлены. К антимедиаторам относятся ферменты, расщепляющие медиаторы (гистаминаза, эстеразы, карбоксипептидазы и др.), некоторые гормоны. Антимедиаторы могут быть местными и системными гуморальными и нервными. Многие местные антимедиаторные факторы продуцируются клетками, участвующими в воспалении. Например, гистамин разрушается *гистаминазой*, синтезируемой эозинофилами. К антимедиаторным гормонам относятся кортикостероиды, широко используемые в лечении воспалительных процессов. Системным гуморальным антимедиатором воспаления является α_1 -антитрипсин плазмы крови.

ГЛАВА 9

ОПОРНЫЕ ТКАНИ. ХРЯЩЕВЫЕ И КОСТНЫЕ ТКАНИ

КЛАССИФИКАЦИЯ И ОБЩАЯ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОПОРНЫХ ТКАНЕЙ

Опорные ткани имеют общие принципы организации, свойственные тканям мезенхимного происхождения. Они развиваются из *склеротомной мезенхимы* и *эктомезенхимы* и построены из клеток и внеклеточного матрикса. Последний состоит из основного вещества и волокон. Вместе с тем, преобладающей функцией этих тканей является опорная, что определяет особенности их строения. Такими особенностями являются, *во-первых*, существенное преобладание внеклеточного матрикса над клетками, *во-вторых*, особый состав и строение внеклеточного матрикса, который имеет более плотную, чем в волокнистых соединительных тканях, консистенцию, а в костной ткани минерализован и имеет твердую консистенцию.

Скелетные ткани подразделяются на две группы: *костные* и *хрящевые* ткани. В свою очередь, и те, и другие включают несколько разновидностей.

ХРЯЩЕВЫЕ	КОСТНЫЕ ТКАНИ
ГИАЛИНОВАЯ ЭЛАСТИЧЕСКАЯ ВОЛОКНИСТАЯ	ГРУБОВОЛОКНИСТАЯ ПЛАСТИНЧАТАЯ ДЕНТИННАЯ

ХРЯЩЕВЫЕ ТКАНИ

ОБЩАЯ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА. Хрящевые ткани у взрослого человека выполняют *опорно-механическую функцию*. Они входят в состав стенки некоторых полых органов (воздухоносные пути), обеспечивая ее жесткость; участвуют в формировании соединений костей, в том числе и подвижных (суставной гиалиновый хрящ). Эластический хрящ обеспечивает обратимую деформацию органов, в состав которых он входит. В эмбриональном периоде хрящевая ткань *выполняет формообразующую функцию*, а также используется при образовании кости в *непрямом остеогистогенезе*. Это так называемая *провизорная функция хрящевой ткани* (см. ниже Непрямой остеогистогенез). В некоторых случаях гиалиновая хрящевая ткань образуется при регенерации костей путем так называемого *вторичного заживления*, а затем заменяется пластинчатой костной тканью (*пластическая функция хрящевой ткани*). Благодаря особому строению внеклеточного матрикса, в первую очередь основного вещества,

хрящевые ткани обладают повышенной прочностью и упругостью, а эластический хрящ, кроме того, и эластичностью. Как и эпителиальные ткани, хрящевые ткани не содержат кровеносных сосудов, которые находятся либо в надхрящнице (при ее наличии), либо в подлежащей кости. Поэтому трофика хрящевых тканей осуществляется путем диффузии питательных веществ из сосудов либо (суставной хрящ) из синовиальной жидкости.

ОБЩИЙ ПЛАН СТРОЕНИЯ. Все хрящевые ткани состоят из клеток и внеклеточного матрикса. Клетками этих тканей являются *хондробласты* и *хондроциты*. Внеклеточный матрикс образован основным аморфным веществом и волокнами. Подразделение хрящевой ткани на три вида (*гиалиновую, эластическую* и *волокнистую*) основано на строении внеклеточного матрикса. В гиалиновой хрящевой ткани во внеклеточном матриксе содержатся только коллагеновые волокна. В эластической ткани кроме коллагеновых волокон имеются эластические волокна. В волокнистой хрящевой ткани коллагеновые волокна идут параллельно друг другу.

РАЗВИТИЕ ХРЯЩЕВЫХ ТКАНЕЙ (ХОНДРОГЕНЕЗ). Хрящевые ткани развиваются из *склеротомной мезенхимы*. Хондрогенез будет рассмотрен на примере гиалиновой хрящевой ткани. В развитии хряща выделяют 3 основные стадии (Рис. 9.1). Кроме того, иногда выделяют дополнительно 2 стадии: стадии роста хрящевой закладки и стадию возрастных изменений хрящевой ткани.

1. Стадия образования хондрогенного островка. В эту стадию в месте образования хрящевой ткани мезенхимные клетки теряют отростки, размножаются и образуют плотное скопление, называемое *хондрогенным островком*. Типичный внеклеточный матрикс на этой стадии отсутствует.

2. Стадия первичной хрящевой ткани (хондроиды). В эту стадию мезенхимные клетки превращаются в хондробласты. В них развиваются гранулярный эндоплазматический ретикулум, комплекс Гольджи, накапливаются митохондрии и включения. Клетки имеют крупное ядро с преобладанием эухроматина. Они начинают продуцировать и секретировать специфический для хрящевых тканей коллаген II типа. В результате синтетической деятельности хондробластов появляется первичный внеклеточный матрикс, в котором другие его компоненты (сульфатированные гликозаминогликаны, протеогликаны) в это время еще не выявляются.

3. Стадия дифференцировки хрящевой ткани. Эта стадия характеризуется дальнейшей дифференцировкой хондробластов, которые наряду с коллагеном начинают секретировать сульфатированные гликозаминогликаны (*хондроитинсульфаты*), придающие внеклеточному матриксу хрящевой ткани базофилию, и протеогликаны. Формирующиеся компоненты внеклеточного матрикса раздвигают хондробласты, которые оказываются лежащими в лакунах, постепенно снижают синтетическую активность и превращаются в хондроциты. Снаружи из мезенхимы формируется надхрящ-

ница с кровеносными сосудами и камбиальными клетками (*периваскулярные клетки и прехондробласты*), постоянно превращающиеся в

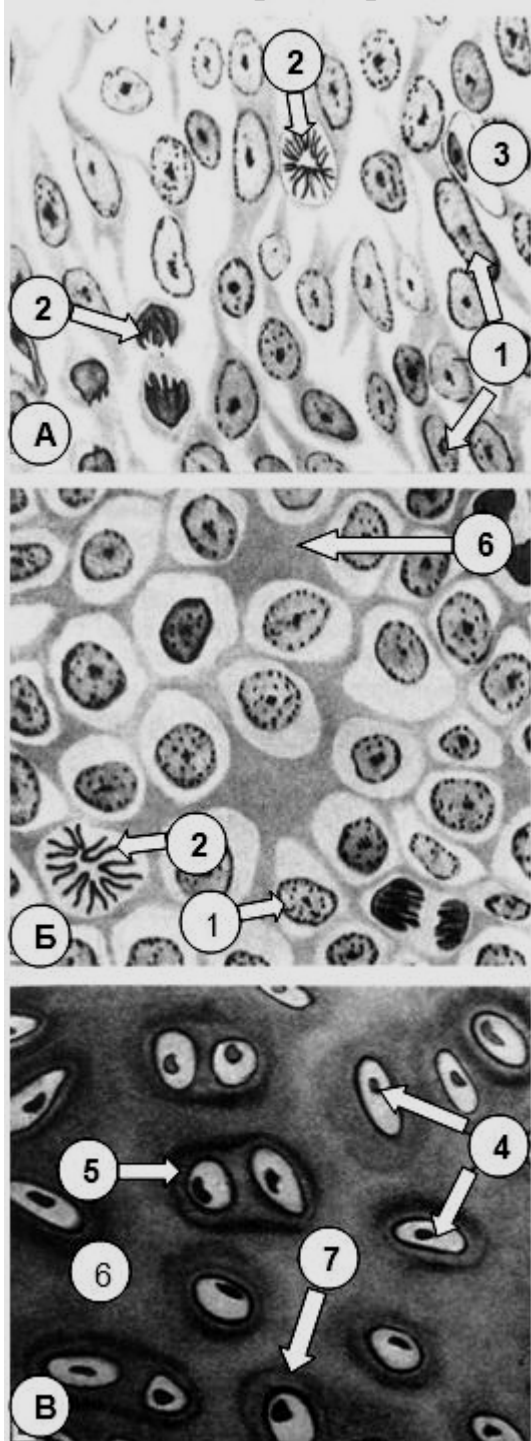


Рис. 9.1. Развитие гиалиновой хрящевой ткани.

а– хондрогенный островок; б – первичная хрящевая ткань; в - стадия дифференцировки хондроцитов: 1 – мезенхимные клетки; 2 – митотически делящиеся клетки; 3 – кровеносный капилляр; 4 – изогенная группа хондроцитов; 5) территориальный матрикс; 6 – интертерриториальный матрикс; 7 – перичеселлюлярная капсула (по Ю.И. Афанасьеву).

хондробласты. В результате формируется хрящ как органная структура.

4. Рост хрящевой закладки. За счет постоянной дифференцировки находящихся в надхрящнице прехондробластов в синтетически активные хондробласты происходит рост хряща с периферии - *аппозиционный рост*. Находящиеся внутри хряща хондроциты определенное время способны к делению, дифференцировке и синтезу внеклеточного матрикса. За счет этого происходит рост хряща изнутри, или *интерстициальный рост*.

5. Стадия возрастных изменений хрящевой ткани. Возрастные изменения сводятся к дегенерации и обызвествлению и в наибольшей степени затрагивают гиалиновую хрящевую ткань, тогда как эластическая и волокнистая хрящевые ткани этих изменений не претерпевают. При дегенерации хряща происходят

изменения и клеток, и внеклеточного матрикса. Они выражены в наиболее глубоко расположенных зонах хряща, которые в результате интерстициального и оппозиционного роста оказываются удаленными от сосудов надхрящницы, из которых хрящ получает питание. В результате нарушения питания хрящевые клетки глубоких зон хряща перестают делиться, и интерстициальный рост в этих зонах прекращается. Часть хондроцитов может трансформироваться в *гипертрофированные (пузырчатые)* хондроциты,

которые резко набухают и вакуолизируются. Эти клетки продуцируют вещества, связывающие кальций: агрегаты протеогликанов и пропептид коллагена X типа. Кроме того, такие хондроциты секретируют **матриксные пузырьки**, аналогичные таковым у остеобластов (см. ниже). Матриксные пузырьки участвуют в обызвествлении внеклеточного матрикса хряща. В результате он минерализуется, а хондроциты разрушаются. В дальнейшем минерализованный хрящ **разрушается остеокластами**.

СТРОЕНИЕ ХРЯЩЕВЫХ ТКАНЕЙ. Хрящевая ткань состоит из клеток и внеклеточного матрикса.

КЛЕТКИ. Клетки хрящевой ткани формируют основной дифферон – **дифферон хондробластов**, включающий **стволовые (периваскулярные), полустволовые клетки (прехондробласты), хондробласты, хондроциты**.

ХОНДРОБЛАСТЫ. Это молодые клетки хрящевой ткани. Они способны к митозу и одновременно к синтезу межклеточного вещества. В зрелом хряще локализация данных клеток ограничена надхрящницей. За счет деятельности хондробластов происходит **аппозиционный (краевой) рост** хряща. Хондробласты образуются из стволовых клеток, которые находятся вокруг кровеносных капилляров в камбиальном слое надхрящницы (**периваскулярные клетки**) и превращаются в прехондробласты, а затем в хондробласты. В хондробластах хорошо развиты гранулярная и агранулярная эндоплазматическая сеть, комплекс Гольджи, митохондрии. Хондробласты являются синтетически активными клетками, продуцирующими внеклеточный матрикс хряща. Синтезируемые ими вещества, необходимые для построения хрящевого матрикса, выделяются в составе секреторных пузырьков (**матриксные пузырьки**). Матриксные пузырьки образуются в комплексе Гольджи. По мере образования внеклеточного матрикса он окружает хондробласты, которые постепенно превращаются в хондроциты. Различия между молодыми хондроцитами и хондробластами нечеткие. Они заключаются в том, что хондроциты являются более дифференцированными, в значительной степени потерявшими способность к делению клетками по сравнению с хондробластами. Однако эта способность в определенных условиях может интенсифицироваться.

ХОНДРОЦИТЫ. Хондроциты (Рис. 9.2) являются основной разновидностью хрящевых клеток. Эти клетки располагаются в полостях, или **лакунах** поодиночке или группами (**изогенные группы**). В зависимости от степени зрелости (дифференцировки) и функциональной активности в составе изогенных групп выделяют три вида хондроцитов.

Первый тип - молодые хондроциты. Они имеют высокое ядерно-цитоплазматическое отношение, т.е. в них площадь ядра больше, чем площадь цитоплазмы. Они располагаются также под надхрящницей поодиночке, параллельно друг другу. Эти клетки способны к митотическому деле-

нию и формированию изогенных групп хондроцитов (см. ниже). Одновременно клетки способны к ограниченному биосинтезу компонентов межклеточного вещества. В цитоплазме хондроцитов I типа хорошо выражены все органеллы общего назначения: митохондрии, эндоплазматическая сеть, комплекс Гольджи. Лизосомы. Данный тип клеток чаще находится в молодом хряще, который способен к интерстициальному росту.

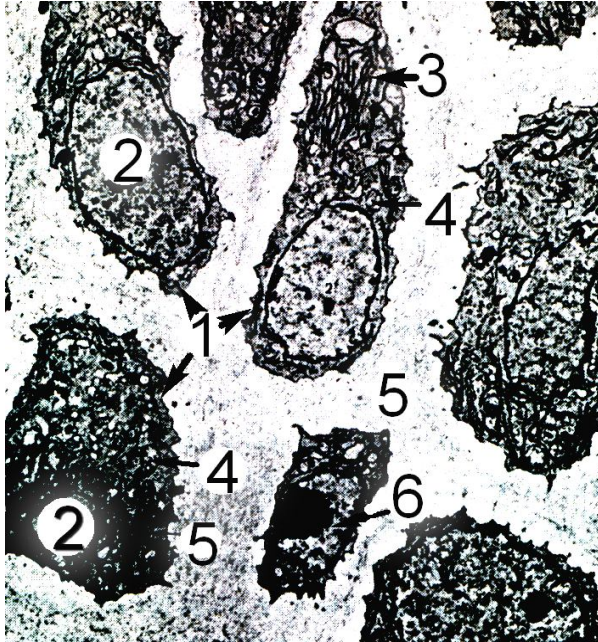


Рис. 9.2. Электроннограмма эпифизарного хряща новорожденной мыши.

1 – хондроциты; 2 – ядра хондроцитов; 3 – цистерны эндоплазматической сети; 4 – митохондрии; 5 – межклеточное вещество; 6 – ядрышко хондроцита (по Н. Зенгмиллеру).

Второй тип хондроцитов характеризуется тем, что в них снижается ядерно-цитоплазматическое отношение за счет увеличения объема цитоплазмы. Клетки имеют округлое или овальное ядро, в котором находится крупное ядрышко и преобладает эу-

хроматин. В цитоплазме накапливаются органеллы синтеза и секреции белка. Появляются секреторные включения. Эти клетки образуют компоненты основного вещества - гликопротеины и протеогликаны. Синтез коллагена в этих клетках еще не выражен.

Третий тип хондроцитов характеризуется самым низким ядерно-цитоплазматическим отношением, т.е. в них отмечается дальнейшее увеличение объема цитоплазмы, в которой еще более возрастает количество органелл синтеза белка и включений. Этот тип хондроцитов вырабатывает коллагеновые белки, а синтез гликопротеинов и протеогликанов в них несколько снижается. Продукция хондроцитами межклеточного вещества стимулируется гормоном роста, тиреоидными гормонами и тестостероном, а подавляется глюкокортикоидами и эстрадиолом.

ВНЕКЛЕТОЧНЫЙ МАТРИКС ХРЯЩЕВОЙ ТКАНИ. Он состоит из коллагеновых волокон, построенных из коллагена II типа. В гиалиновой хрящевой ткани коллаген II типа занимает около 40% сухой массы. Кроме того, в состав коллагеновых волокон *минорные коллагены*, в частности, YI, X и XI типов. Коллаген IX типа осуществляет сшивку коллагеновых волокон. Содержание этого коллагена в хряще в 5 раз меньше, чем коллагена II типа, однако его значение высоко. При остеоартритах (воспалении суставных хрящей) сшивание хондриновых волокон нарушается из-за угнетения продукции коллагена IX типа, что ведет к дегградации хряща. Коллаген X

типа обнаружен в гиалиновых хрящах. Установлено, что с его присутствием связана способность хрящевых тканей к обызвествлению. Не подвергающиеся обызвествлению хрящи лишены этого коллагена.

Весь внеклеточный матрикс хрящевой ткани подразделяют на две зоны: *территориальный* и *интертерриториальный* матрикс. Территориальный матрикс непосредственно окружает *агрегаты хрящевых клеток (изогенные группы, см. ниже)*. В его состав входят *periцеллюлярные протеогликаны*, непосредственно окружающие хондроциты, и *periцеллюлярная капсула*. Periцеллюлярные протеогликаны при помощи адгезивных молекул (*хондронектин, анкорин* и др.) связаны с гликокаликсом хондроцита. Periцеллюлярная капсула состоит в основном из коллагена типа IX и связана с коллагеновыми фибриллами внеклеточного матрикса, состоящими из коллагена II типа. Территориальный матрикс окрашивается базофильно и в целом содержит значительно меньшее количество коллагеновых волокон, чем интертерриториальный. Интертерриториальный матрикс находится между изогенными группами хрящевых клеток, представляет собой наиболее старые участки матрикса и окрашивается оксифильно. Входящие в его состав коллагеновые волокна тесно связаны с волокнами periцеллюлярной капсулы. Расположение волокон интертерриториального матрикса подчиняется направлению вектора силовых нагрузок.

В эластической хрящевой ткани преобладают эластические волокна (90% от всех волокон). Оставшиеся 10% составляют коллагеновые волокна.

Аморфное вещество хрящевой ткани представлено главным образом *протеогликанами*, а также гликопротеинами и *сольвацонной (структурированной) водой*. В этой воде растворены минеральные вещества и низкомолекулярные белки.

Протеогликаны. В состав протеогликанов входят гликозаминогликаны (80-90%) и белки (10-20%). Из гликозаминогликанов преобладают *хондроитин-4-сульфат, хондроитин-6-сульфат, кератансульфат*. Белковые молекулы образуют стержень (*стержневой белок*), к которому под прямым углом присоединяются молекулы гликозаминогликанов. В результате формируются *мономеры протеогликанов* - структура, напоминающая ламповую щетку или ершик для мытья посуды. В свою очередь около 200 мономеров протеогликанов при помощи *связующих (коровых)* белков участием длинной молекулы гиалуроновой кислоты образуют *агрегаты протеогликанов*, которые могут формировать *суперагрегаты*.

Протеогликаны способны связывать огромные количества воды: 75% веса хряща образовано тканевой жидкостью. Это обеспечивает низкую сжимаемость хряща, его упругость, которая прямо пропорциональна содержанию воды в основном веществе хряща. При воздействии на хрящ механических нагрузок вода вытесняется из его зон, подвергнутых воздействию. При этом сближаются сульфатированные и карбоксильные группы проте-

огликана, несущие отрицательный заряд. Возникающие силы отталкивания препятствуют дальнейшему сжатию хрящевой ткани. При прекращении воздействия вода возвращается в исходное положение. Таким образом, протеогликаны и связанная с ними сольватационная вода обеспечивают упругость хряща. При старении способность к связыванию протеогликанов воды постепенно снижается, и хрящ становится менее упругим. Кроме того, протеогликаны связывают составляющие компоненты межклеточного вещества хряща воедино.

Протеогликаны. Наиболее важным гликопротеином хрящевого матрикса является хондронектин. В его молекулах содержатся участки связывания коллагена типа II, протеогликанов и рецепторов хондронектина в плазмолемме хондроцитов. Таким образом, с помощью гликопротеинов и протеогликанов образуется тесная связь клеток и межклеточного вещества и создаются условия для адаптации хрящевой ткани к физическим нагрузкам. При их повышении механические стимулы вначале приводят к деформации межклеточного вещества, что в последующем передается на рецепторный аппарат плазмолеммы хондроцитов, а далее через каскад внутриклеточных процессов происходит усиление их синтетической активности.

ОСОБЕННОСТИ СТРОЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ ХРЯЩЕВОЙ ТКАНИ

ГИАЛИНОВАЯ ХРЯЩЕВАЯ ТКАНЬ. Этот вид хрящевой ткани находится в местах соединения ребер с грудиной, в гортани, трахее, бронхах крупного калибра, на суставных поверхностях. Из нее образован также скелет эмбриона, замещающийся в последствии костной тканью в результате непрямого остеогенеза. Основное вещество гиалинового хряща имеет такой же коэффициент преломления, как и коллагеновые волокна. Поэтому последние при обычной окраске отдельно не видны, и все межклеточное вещество имеет вид матового стекла (греч. "*hyalos*" - стекло). Строение гиалинового хряща различно в зависимости от его локализации.

ХРЯЩЕВАЯ ТКАНЬ РЕБЕР, ГОРТАНИ, ВОЗДУХОНОСНЫХ ПУТЕЙ (Рис. 9.3). Эта ткань имеет *надхрящницу*, из которой получает питание. В таких случаях она приобретает черты *органного строения*. **Надхрящница** состоит из двух слоев: наружного *волокнистого (фиброзного)* и внутреннего *хондрогенного*. Наружный слой образован плотной волокнистой соединительной тканью, камбиальный - рыхлой волокнистой соединительной тканью (РВНСТ), содержащей хондрогенные клетки: периваскулярные клетки, прехондробласты. В ней содержатся также хондробласты.

Надхрящница выполняет три основные **функции**: **1) трофическая функция**: в надхрящнице находятся кровеносные сосуды, из которых к хрящу поступают питательные вещества. Поскольку хрящ не имеет собственных

сосудов, надхрящница является его единственным источником питания. **2) регенераторная, камбиальная функция:** благодаря содержащимся в ней камбиальных клеток надхрящница обеспечивает аппозиционный рост хряща и участвует в его восстановлении при повреждениях (см. ниже). **3) опорно-механическая функция** заключается в обеспечении механической связи хряща с сухожилиями, связками и другими тканями.

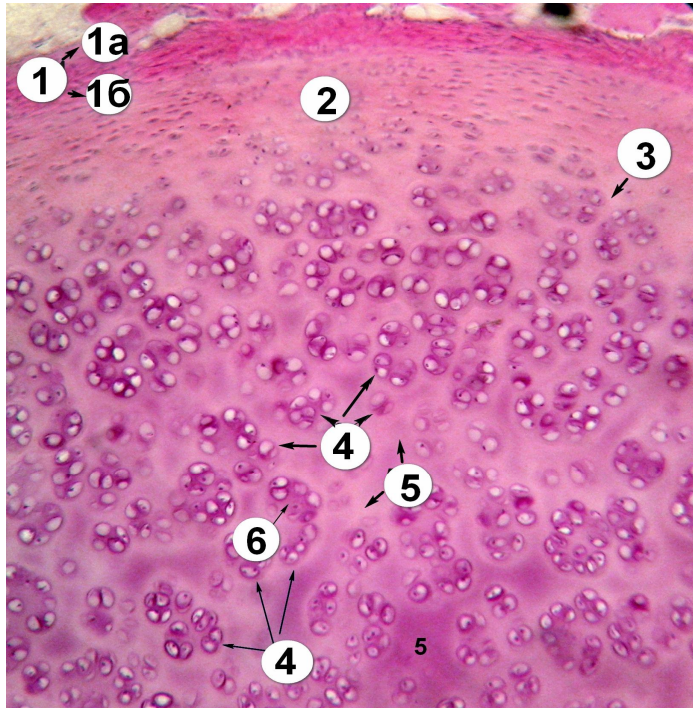


Рис. 9.3. Строение реберного хряща.

1 – надхрящница (эпихондр): а – наружный фиброзный, б – внутренний камбиальный слой; 2 – зона малодифференцированного хряща; 3 – зона дифференцированного хряща; 4 – изогенные группы хондроцитов; 5 – интертерриториальный матрикс; 6 – интратерриториальный матрикс.

Под надхрящницей лежит **зона малодифференцированного хряща**, в которой хондроциты расположены параллельно надхрящнице. Здесь содержатся хондроциты всех трех видов, но преобладают молодые клетки (первый тип хондроцитов). Следующая зона - **зона дифференцированного хряща**. Хондроциты в этой зоне лежат группами, которые называются **агрегатами хондроцитов**, или **изогенными группами**. Эти группы состоят из нескольких хондроцитов, окруженных капсулой. Они образуются в результате деления молодых хондроцитов.

В последнее время предложено понятие “хондрон” как **структурно-функциональная единица хряща**. В состав хондрона входят **хондроцит, перицеллюлярный матрикс и перицеллюлярная капсула**. Перицеллюлярный матрикс содержит протеогликаны, которые при помощи молекул адгезии тесно связаны с гликокаликсом хондроцита. Перицеллюлярная капсула, образованная коллагеном IX типа, контактирует с коллагеновыми фибриллами межклеточного вещества, состоящими из коллагена II типа. В зонах пролиферации в суставном и метаэпифизарном хряще единичные хондроны объединяются в цепочки по две клетки и более. Такая цепочка имеет общую перицеллюлярную капсулу. Хондроновая организация хряща создает наилучшие возможности адаптации хряща к механической нагрузке, обес-

печивая тесную интеграцию клеток и межклеточного вещества. Размножение клеток в хондроне обеспечивает интерстициальный рост хряща.

Здоровый некальцинированный хрящ выделяет **антиангиогенный фактор** - фактор, препятствующий врастанию в него из надхрящницы кровеносных сосудов. При старении хряща интенсивность выработки этого фактора существенно снижается. В результате в хрящ врастают кровеносные сосуды, что способствует его минерализации и превращению в кость. В настоящее время этот фактор выделен в чистом виде. Его использование может оказаться перспективным в онкологии, поскольку известно, что клетки злокачественных опухолей вырабатывают **ангиогенный фактор**, способствующий врастанию в опухоль кровеносных сосудов и ее питанию.

СУСТАВНОЙ ГИАЛИНОВЫЙ ХРЯЩ. Суставной хрящ прочно срастается с подлежащей костью. Благодаря гладкой поверхности он обеспечивает скольжение костей друг относительно друга, а его выраженные упругие свойства амортизируют всевозможные удары, неизбежные при движении. Суставной хрящ состоит из трех зон (Рис. 9.4).

1. Поверхностная зона. Эта зона образована тремя слоями: поверхностной **бесклеточной пластинкой**, состоящей из гликопротеиновых и коллагеновых фибрилл, **тангенциальным** и **переходным** слоями. Тангенциальный слой содержит уплощенные, а переходный - округлые хондроциты. Хондроциты поверхностной зоны в основном относятся к первому типу, однако встречаются хондроциты второго и третьего типов. Коллагеновые волокна в тангенциальном и переходном слоях идут параллельно суставной поверхности. Эта зона обеспечивает гладкую поверхность суставного хряща, а также его регенерацию.

2. Промежуточная (основная) зона. В этой зоне проходят мощные пучки коллагеновых фибрилл, которые образуют сложную сеть, в основном ориентированы под углом к суставной поверхности и могут формировать **аркады**. В результате переплетения коллагеновых волокон образуются лакуны, в которых лежат хондроциты первого и второго типов. Они продуцируют коллаген, гликопротеины и протеогликаны, а кроме того, способны к делению. В результате их деления образуются **колонки** и **изогенные группы** хондроцитов.

3. Базальная (глубокая) зона. Подразделяется на два слоя: **поверхностный слой необызвествленного хряща** и **глубокий слой обызвествленного хряща**. Эти два слоя отделяются друг от друга зигзагообразной **базофильной линией**, формирующей **фронт минерализации**. Матрикс базальной зоны представлен мощными пучками коллагеновых волокон, которые прямо связаны с подлежащей костью и направлены перпендикулярно к суставной поверхности. Со стороны кости в эту зону проникают кровеносные капилляры. Клетки в глубокой зоне малочисленные. Они подвергаются

деструкции в зоне обызвествленного хряща, а в зоне необызвествленного хряща обнаруживаются гипертрофированные клетки с большим числом органелл и интенсивными синтетическими процессами.

Питание суставного хряща осуществляется частично из сосудов базальной зоны, а в основном - из синовиальной жидкости.

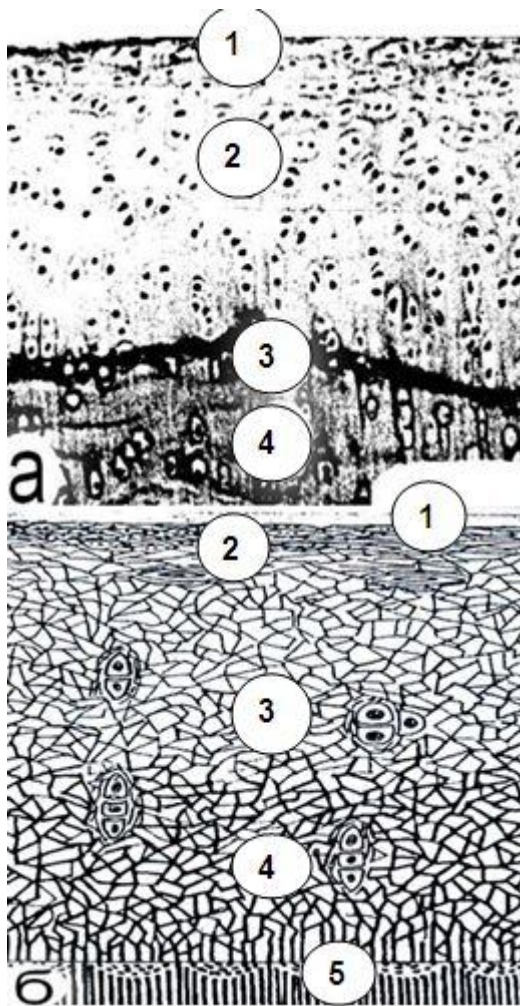


Рис. 9.4. Строение суставного хряща.

а – зональная дифференцировка суставного хряща: 1 – поверхностная зона; 2 - промежуточная зона с изогенными группами клеток; 3 – граница кальцификации (базофильная линия); 4 - кальцифицированный слой глубокой зоны;

б – архитектура волокнистых структур суставного хряща человека: 1,2 - поверхностная зона; 3 – промежуточная зона; 4 – глубокая зона; 5 – субхондральная кость.

В период роста кости клетки суставного хряща наряду с активным синтезом межклеточного вещества активно делятся, благодаря чему компенсируется убыль хряща, подвергающегося разрушению и замещению костной тканью. После завершения роста деление хрящевых клеток в основном прекращается, большинство их полностью специализируются на выработке межклеточного вещества.

ЭЛАСТИЧЕСКАЯ ХРЯЩЕВАЯ

ТКАНЬ. Эта разновидность хрящевой ткани входит в состав хрящей ушной раковины, надгортанника, в состав стенки бронхов среднего калибра, формирует некоторые хрящи гортани. Эластический хрящ обеспечивает эластичность - обратимую деформацию органов, в состав которых он входит.

По строению эластический хрящ похож на гиалиновый хрящ ребер (Рис. 9.5). Снаружи он покрыт *надхрящницей*, состоящей из наружного фиброзного и внутреннего камбиального слоев. Далее последовательно расположены *зоны малодифференцированного и дифференцированного хряща*. В зоне дифференцированного хряща лежат изогенные группы хрящевых клеток. Отличие эластической хрящевой ткани от гиалиновой состоит в том, что в межклеточном веществе кроме коллагеновых волокон содержатся

тонкие эластические волокна толщиной до 5 мкм, которые идут в разных направлениях и существенно преобладают над коллагеновыми волокнами. Изогенные группы содержат меньше хондроцитов, чем аналогичные группы в гиалиновом хряще (не более 2-3 клеток). В межклеточном веществе объем основного вещества незначителен, оно содержит меньше липидов, гликогена и хондроитинсульфатов. Поскольку в состав межклеточного вещества эластического хряща не входит коллаген X типа, обеспечивающий связывание ионов кальция, эластический хрящ никогда не минерализуется. В ряде случаев эластическая хрящевая ткань переходит в гиалиновую.

ВОЛОКНИСТАЯ (КОЛЛАГЕНОВОВОЛОКНИСТАЯ) ХРЯЩЕВАЯ ТКАНЬ. Данная разновидность хрящевой ткани входит в состав хрящей повышенной прочности: хрящей межпозвоночных дисков, лонного сращения. Она обнаруживается также в местах переходов сухожилий и связок в гиалиновый хрящ. Волокнистая хрящевая ткань никогда не встречается изолированно, т.к. переходит, с одной стороны, в гиалиновую хрящевую, с другой - в плотную оформленную соединительную ткань. В ряде случаев небольшие участки волокнистой хрящевой ткани могут встречаться как в ги-

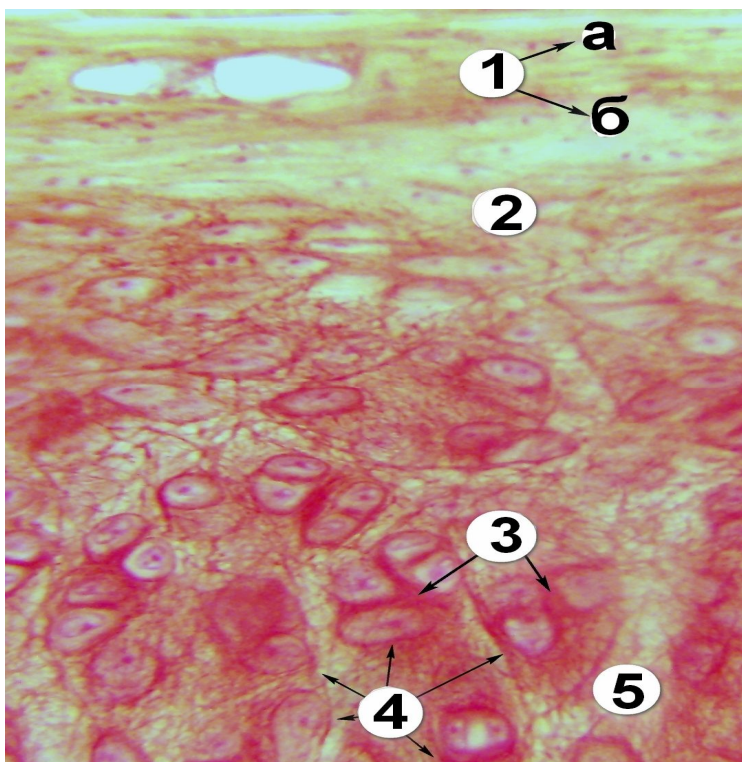


Рис. 9.5. Строение эластического хряща.

1 – надхрящница: **а** – фиброзный, **б** – камбиальный слои; **2** – зона малодифференцированного хряща; **3** – зона дифференцированного хряща: изогенные группы хондроцитов; **4** – капсула изогенных групп хрящевых клеток; **5** – межклеточное вещество.

линовой хрящевой ткани, так и в плотной волокнистой соединительной ткани сухожилия. Эта хрящевая ткань не участвует в форми-

ровании органной структуры и не имеет надхрящницы.

Волокнистая хрящевая ткань состоит из клеток и межклеточного вещества (Рис. 9.6). Хондроциты могут располагаться или изолированно, или мелкими изогенными группами, или в виде цепочек вдоль коллагенового волокна. Они часто имеют округлую или удлиненную форму, вакуолизированную цитоплазму и занимают промежуточное положение между типич-

ными хондроцитами и фибробластами. По строению они похожи на хондроциты, функционально же могут приближаться к фибробластам, поскольку кроме коллагена II типа и протеогликанов синтезируют коллаген I типа. Сходство с фибробластами увеличивается при приближении к сухожилию.

В межклеточном веществе, испытывающем существенные однонаправленные механические нагрузки, находятся толстые коллагеновые волокна, которые, как и в сухожилии, лежат параллельно друг другу и на 90% состоят из коллагена I типа. В межклеточном веществе очень скудное содержание основного вещества, которое на большом протяжении не маскирует хорошо контурирующие оксифильные коллагеновые волокна. При переходе к сухожилию хрящевые клетки постепенно приобретают строение

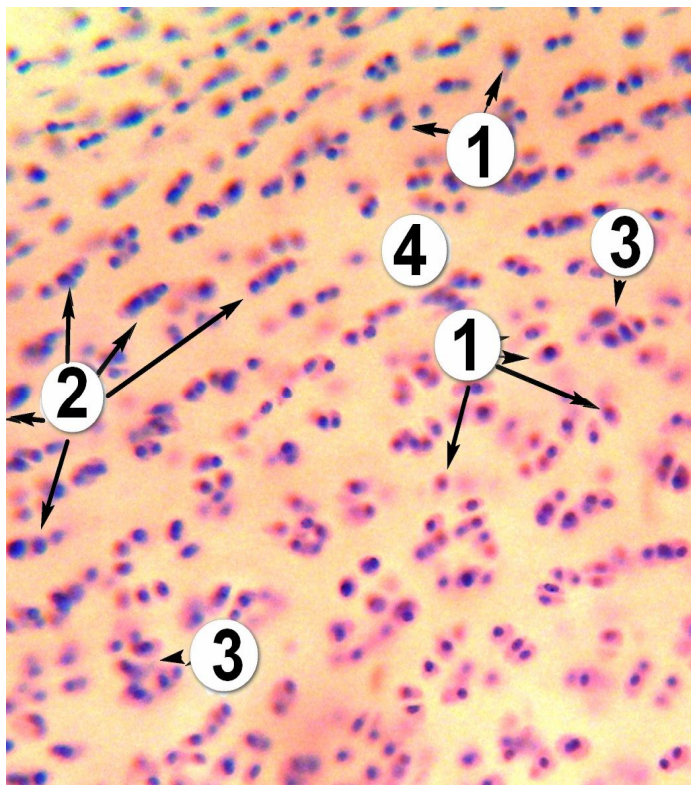


Рис. 9.6. Коллагеноволоконнистая хрящевая ткань межпозвоночного диска человека.

Хондроциты в волокнистой хрящевой ткани располагаются поодиночке (1), а также формируют изогенные группы: в виде цепочки по 2-3 клетки (2) или неопределенной формы (3). Толстые коллагеновые волокна 4 выражено оксифильные, состоят из коллагена I типа, аналогичного коллагену волокнистых соединительных тканей и располагаются параллельно друг другу. Основное вещество содержится в небольших количествах, главным образом около хондроцитов, что обеспечивает хорошую контурированность коллагеновых волокон.

фиброцитов, а хрящ - строение сухожилия. Регенерация осуществляется за счет надхрящницы, объем которой незначительный.

Межпозвоночный диск состоит из двух частей. По периферии его находится **фиброзное кольцо** (*annulus fibrosus*). Снаружи оно образовано плотной волокнистой соединительной тканью, внутри от которой располагаются пластины, образованные волокнистой хрящевой тканью, причем в соседних пластинах коллагеновые волокна из коллагена I типа лежат под прямым углом друг к другу. Центральная часть диска называется **студенистым ядром** (*nucleus pulposus*). Оно состоит из основного вещества, в котором

большой объем занимает гиалуроновая кислота, и немногочисленных коллагеновых волокон, построенных из коллагена I типа. Клетки студенистого ядра (*пузыревидные клетки*) образуют скопления разной формы и величины. Размеры студенистого ядра зависят от возраста: у детей оно крупное, с возрастом постепенно уменьшается, частично замещаясь волокнистой хрящевой тканью. Одновременно уменьшается толщина фиброзного кольца. Поскольку межпозвоночный диск, и в первую очередь студенистое ядро, выполняет амортизирующую функцию, с возрастом эта функция снижается.

СТРОЕНИЕ ХРЯЦА КАК ОРГАНА. Хрящ иногда приобретает органические черты строения и состоит не только из хрящевой, но и из других видов тканей: рыхлой и плотной волокнистой соединительных тканей (образующих надхрящницу). В таких хрящах помимо надхрящницы имеются зоны малодифференцированного и дифференцированного хряща. Подробно строение надхрящницы и других зон описано выше. Волокнистый хрящ надхрящницы не содержит и лишен типичной органической структуры.

РЕГЕНЕРАЦИЯ ХРЯЩЕВЫХ ТКАНЕЙ. Физиологическая регенерация. Регенерация хрящевых тканей зависит от их разновидности и органической локализации. Хрящ, имеющий надхрящницу, обновляется за счет размножения, дифференцировки хондрогенных клеток и новообразования ими межклеточного вещества. Суставной хрящ не содержит надхрящницу, и у взрослого человека его регенерационные способности сводятся лишь к наработке хондроцитами межклеточного вещества. Возможно также незначительное пополнение числа клеток за счет деления хондроцитов первого типа поверхностной пластинки. **Репаративная регенерация** хрящевых тканей также определяется в первую очередь наличием надхрящницы. В то же время, показано, что при полном отсутствии перихондра возможна регенерация хряща за счет клеток окружающей соединительной ткани, в силу генетического родства с хондрогенными клетками не потерявших способности к переориентации синтетических процессов. Это происходит, например, при удалении части ушного хряща. Однако даже в хрящах, имеющих надхрящницу, полноценная регенерация возможна только в детском возрасте. У взрослых на месте повреждения чаще формируется рубцовая ткань.

В суставном хряще источник регенерации зависит от глубины повреждения. При поверхностном повреждении регенерация может происходить за счет хондроцитов первого типа соседних зон поверхностной пластинки. После глубокого повреждения, захватывающего зону кальцификации, регенерация осуществляется, во-первых, за счет деления хондроцитов соседних участков поверхностной пластинки, во-вторых, за счет гематогенных предшественников хрящевых клеток (их роль в данном случае основная). В регенерации могут участвовать и клетки синовиальной оболочки. При поверхностных повреждениях образуется типичная хрящевая ткань, но поверх-

ность хряща восстанавливается длительно и неполностью. При глубоких повреждениях образуется так называемая *хондронидная ткань*, которая затем превращается в *фиброзный слой*, полноценный функционально, но отличающийся от типичного гиалинового хряща морфологически.

Стимуляция регенерации хряща. Пролиферацию хондроцитов и усиление ими синтеза межклеточного вещества можно стимулировать подсадкой в область дефекта суспензии хондроцитов из эпифизов молодых животных, применением салицилатов, ростовых факторов (гормон роста, инсулин и др.). Основным условием успешной регенерации суставного хряща является обеспечение ранней функции сустава.

Трансплантация хряща. Матрикс хряща является низко проницаемым для различных веществ. В связи с этим и отсутствием в хряще сосудов он практически недоступен клеткам и факторам иммунной системы, т.е. является *иммунологически инертным*. Поэтому в настоящее время достаточно успешно используется трансплантация хряща. При этом в силу наибольшей функциональной значимости чаще трансплантируют суставной хрящ. Может трансплантироваться как собственный хрящ (*аутопластика*), так и донорский, в первую очередь, трупный хрящ (*аллопластика*). Трансплантация хряща позволяет восстановить подвижность пораженных суставов и все шире применяется в травматологии.

КОСТНЫЕ ТКАНИ

ФУНКЦИИ КОСТНЫХ ТКАНЕЙ. Костные ткани состоят из клеток (*остеоцитов, остеобластов и остеокластов*) и минерализованного межклеточного вещества. Эти ткани выполняют следующие основные функции:

1. Опорно-механическая функция. Из костной ткани построены такие органы, как кости, которые, в свою очередь, образуют скелет, являющийся частью аппарата движения. Скелет служит для прикрепления внутренних органов, обеспечивает их правильное взаимоположение. Входящая в состав зубов дентинная костная ткань участвует в обменных процессах в зубах, в частности, в эмали, а также, прочно связываясь с другими твердыми тканями зуба, выполняет опорно-механическую функцию.

2. Гомеостатическая функция - регуляция минерального гомеостаза. Костная ткань является депо минеральных веществ (в первую очередь, фосфора и кальция), может их извлекать из крови при избытке и отдавать обратно при недостатке.

3. Регуляторная функция. Костная ткань участвует в регуляции кроветворения (гемопоеза). Между костной и кроветворной тканью существуют тесные взаимодействия, которые обеспечивают нормальное окружение для дифференцировки клеток крови.

4. Защитная функция. Скелет, образованный костной тканью, выполняет защитно-механическую функцию по отношению к головному и спинному мозгу, внутренним органам.

КЛАССИФИКАЦИЯ КОСТНЫХ ТКАНЕЙ. В зависимости от строения межклеточного вещества различают *грубоволокнистую (первичную, ретикулофиброзную), пластинчатую (вторичную) и дентинную* костные ткани. В *грубоволокнистой костной ткани* коллагеновые волокна располагаются в разных направлениях, а распределение лакун с лежащими в них остеócитами не имеет определенной закономерности. Эта разновидность костной ткани преобладает в скелете эмбриона (в последующем он замещается пластинчатой костной тканью), а у взрослых индивидуумов находится в местах прикрепления к кости связок и сухожилий, в швах черепа, а также образуется как провизорная (временная) при заживлении переломов. В последующем она замещается пластинчатой костной тканью. В *пластинчатой костной ткани* коллагеновые волокна идут параллельно друг другу, образуют структурно-функциональные единицы - *пластинки*. В *дентинной костной ткани*, которая имеется только в зубах, клетки отсутствуют, среди межклеточного вещества в канальцах находятся только клеточные отростки. Межклеточное вещество дентина представлено коллагеновыми волокнами и основным веществом (содержащим преимущественно протеогликаны), связанными с кристаллами гидроксиапатита. Оно пронизано *дентинными трубочками*, в которых лежат отростки клеток *одонтобластов*. Коллагеновые волокна в дентинной костной ткани идут в двух направлениях: тангенциально (перпендикулярно дентинным трубочкам) и радиально, параллельно дентинным трубочкам. Следует отметить, что не все гистологи выделяют дентинную костную ткань как самостоятельную разновидность костных тканей.

СТРОЕНИЕ КОСТНЫХ ТКАНЕЙ

КЛЕТКИ КОСТНОЙ ТКАНИ. В световом микроскопе клетки костной ткани удобнее всего изучать в процессе остеогенеза (Рис. 9.7)

1. Остеобласты. Это молодые, функционально активные клетки костной ткани. В зрелой кости местами их локализации являются: 1) надкостница; 2) эндост; 3) каналы остеонов. В процессе развития костной ткани они располагаются на поверхности образующихся костных балок (Рис. 9.7, 1). Предшественниками остеобластов являются *остеогенные клетки*. Они имеют мезенхимное происхождение и в зрелой кости находятся в тех же зонах, что и образующиеся из них остеобласты. Остеогенные клетки лежат в тесной близости к капиллярам надкостницы, эндоста и остеонов, поэтому их часто называют *периваскулярными клетками*. Популяция остеогенных

клеток может пополняться за счет *гематогенных предшественников стромальных механоцитов*. Остеогенные клетки бипотентны: при высоком парциальном давлении кислорода в тканях они превращаются в остеобласты, при низком - в хондробласты. Этим обстоятельством объясняется частое развитие хряща при посттравматической регенерации кости. Дифферен остеобластов является основным в костной ткани и включает клетки следующих стадий развития: **остеогенные клетки (периваскулярные клетки) → преостеобласты → остеобласты → остециты**.

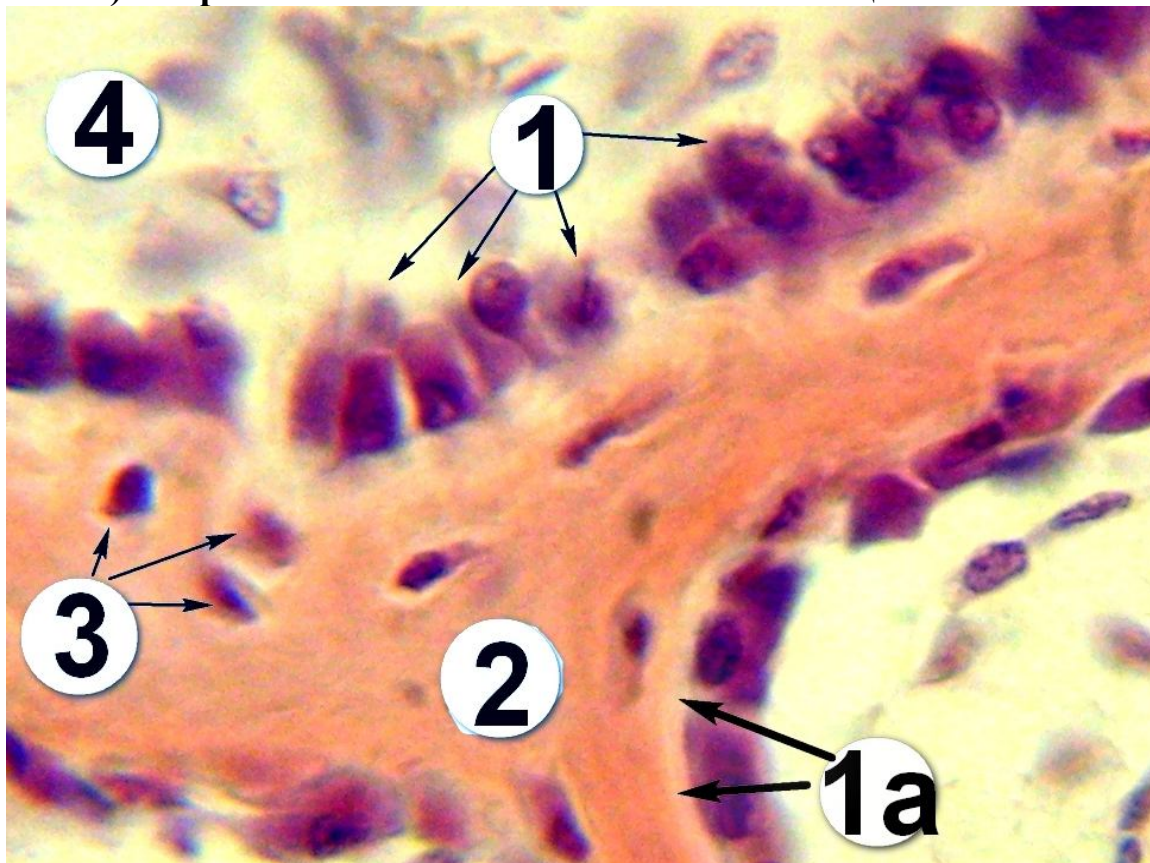


Рис. 9.7. Клетки костной ткани в процессе развития костной ткани на месте соединительной ткани.

1 – молодые остеобласты; 1a – остеоид; 2 – грубоволокнистая костная ткань; 3 – остециты; 4 – мезенхима.

Превращение остеогенных клеток в остеобласты индуцируют *морфогенетические белки кости (МБК)*. В свою очередь, остеобласты подразделяются на **активные** и **покоящиеся** клетки.

При помощи молекул клеточной адгезии остеобласты тесно связаны с межклеточным веществом.

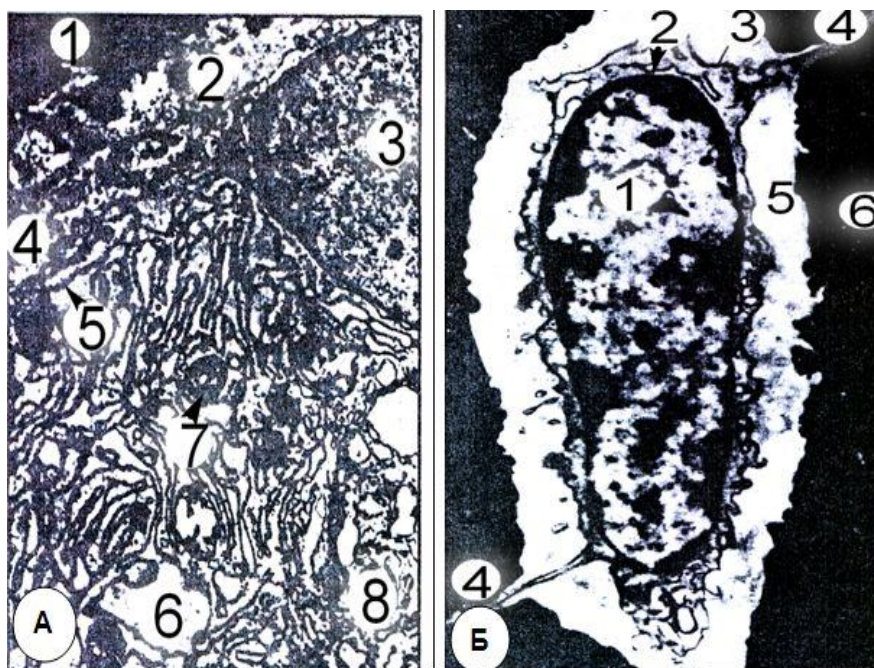


Рис.9.8. Ультраструктура дифференцированного остеобласта и остеоцита.

А – остеобласт: 1 – минерализованный матрикс; 2 – остеоид; 3 – ядро остеобласта; 4 – плазмолемма остеобласта; 5,6 – гранулярная ЭПС; 7 – митохондрия; 8 – комплекс Гольджи. x16000 (по Б. Родину); Б– остеоцит: 1 – ядро; 2 – эндоплазматическая сеть; 3 – плазмолемма; 4 – отростки

остеоцита; 5 – костная лакуна; 6 – минерализованное межклеточное вещество.

Увеличение нагрузки на кость приводит к формированию во внеклеточном матриксе отрицательного заряда (*пьезоэлектрический эффект кости*, см. ниже), который стимулирует остеобласты, продукцию и минерализацию ими внеклеточного матрикса. Поэтому у лиц физического труда объем костей выше, чем у лиц умственного труда.

Покоящиеся остеобласты находятся в эндосте и надкостнице взрослых индивидуумов, в эндосте растущей кости, а также в участках перестройки костной ткани в фазе ее резорбции (Рис. 9.9, 3). Они имеют удлиненную форму, ориентированы параллельно минерализованному матриксу кости, лежат разрозненно. В цитоплазме находятся узкие цистерны гранулярной ЭПС и комплекса Гольджи, развитая система аутофагосом. В целом органеллы в покоящихся остеобластах редуцированы. Данные клетки покрывают подавляющую часть поверхности кости. При этом они тесно контактируют друг с другом и с остеоцитами, формируя единую клеточную систему, главной функцией которой является поддержание минерального гомеостаза. При перестройке кости покоящиеся остеобласты стимулируются и активно участвуют в процессах новообразования костной ткани.

Функциями остеобластов всех трех разновидностей являются: 1) биосинтез органических компонентов межклеточного вещества (*остеоида*). К таким компонентам относятся коллаген I типа (90% от всех белков), коллагены III, IV, V, IX и XIII типов (5% от белков); гликопротеины *остеокальцин*, *остеонектин* и др. 2) секреторная функция: биосинтез различных ростовых факторов, в том числе и *морфогенетических белков кости (МБК)*, различных цитокинов, регулирующих деятельность других клеток. 3) Минер-

рализация органического матрикса (остеоида). Остеобласты осуществляют минерализацию остеоида двумя механизмами.

А. Путем секреции фермента щелочной фосфатазы;

Б. Путем секреции матриксных пузырьков.

В первом случае секретлируемая остеобластами щелочная фосфатаза обеспечивает местное повышение концентрации Ca^{2+} путем отщепления его от фосфопротеинов основного вещества. Перед этим фосфопротеины в особых участках связываются с коллагеновыми фибриллами и реагируют с ионами кальция. Отщепление щелочной фосфатазой фосфатов кальция ведет к образованию кристаллов гидроксиапатита, которые ориентируются вдоль коллагеновых волокон и в дальнейшем являются зонами кристаллизации (*нуклеация*). Рост первичных ядер происходит за счет дальнейшего упорядоченного присоединения ионов к ядрам кристаллизации. Кроме коллагена и фосфопротеинов, сродством к минеральным веществам обладают гликопротеины основного вещества (*остеонектин, остеокальцин* и др).

Второй механизм минерализации заключается в том, что остеобласты секретлируют *матриксные пузырьки* – мелкие везикулы размером до 200 нм, содержащие большие концентрации фосфата кальция, щелочную фосфатазу и липиды. После секреции в межклеточное вещество матриксные пузырьки разрушаются, высвободившаяся щелочная фосфатаза отщепляет от органических фосфатов фосфорную кислоту, которая вместе с фосфатом кальция, содержащимся в матриксных пузырьках, образует кристаллы гидроксиапатита, являющиеся ядрами кристаллизации. В результате минерализации до 95% солей кальция оказываются связанными с коллагеновыми волокнами, и лишь 5% взаимодействуют с молекулами основного вещества.

2. Остеоциты. Эти клетки являются основными, численно преобладающими клетками костной ткани. Они образуются из остеобластов, которые, окружая себя синтезированным и минерализованным межклеточным веществом, постепенно теряют функциональную активность. Различают три вида остеоцитов.

А) Остеоциты поверхностных зон кости имеют черты строения, свойственные активным остеобластам 2 типа. Это *синтезирующие* остеоциты (*остеоциты 1 типа*). В них развиты гранулярная ЭПС, комплекс Гольджи, сохраняется синтез коллагена и гликозаминогликанов.

Б) Остеоциты более глубоких зон кости в значительной степени (но не полностью) теряют синтетическую активность. Они имеют многочисленные (до 100) отростки разной длины, лежащие в канальцах минерализованного матрикса и содержат хорошо развитые элементы цитоскелета, отвечающие за движение отростков и самих остеоцитов в костной лакуне. В этих клетках слабо развита гранулярная ЭПС, комплекс Гольджи, напротив, развит хорошо. Характерной особенностью этого типа остеоцитов является развитие лизосомального аппарата. Ферменты лизосом постоянно секретлируются в

межклеточное пространство. Этот тип остеоцитов имеет рецепторы для паратгормона кальцитонина. Это *резорбирующие остеоциты*, осуществляющие так называемый *физиологический*, или *остеоцитарный остеолиз*. Остеоцитарный остеолиз находится под контролем гормона паращитовидных желез *паратирин (паратгормона)*, который его стимулирует, и кальцитонина, оказывающего угнетающее действие. Стимуляция остеоцитарного остеолиза происходит и при недостатке витамина D.

В) Третий тип остеоцитов - клетки, расположенные в наиболее глубоких зонах кости. Это стареющие, часто подвергающиеся деструкции остеоциты первого и второго типа (*дегенеративные остеоциты*). В определенной степени они могут вовлекаться в биологические процессы, происходящие в костной ткани. При этом, как полагают, они могут в небольшом объеме выполнять либо остеолиз (разрушение), либо созидание кости.

Остеоциты всех описанных разновидностей лежат в лакунах и своими отростками контактируют друг с другом (характерны контакты при помощи десмосом и нексусов). Благодаря этому создается единая сеть взаимодействующих клеток, связанная при помощи молекул клеточной адгезии с межклеточным веществом. Остеоциты в лакунах окружены узкой зоной необызвествленного межклеточного вещества (остеоида). Благодаря постоянному сокращению отростков остеоцитов происходит постоянное перемещение и перемешивание тканевой жидкости, формирующейся путем фильтрации плазмы крови из сосудов кости. Это облегчает питание кости.

Таким образом, **функциями** остеоцитов являются: 1) участие в поддержании минерального гомеостаза благодаря осуществляемому ими остеоцитарному остеолизу; 2) обеспечение нормальной трофики кости; 3) участие в физиологической регенерации костной ткани.

3. Остеокласты. Эти клетки образуются из моноцитов крови путем их слияния с формированием гигантских многоядерных клеток. Они являются *макрофагами* костной ткани и способны разрушать межклеточное вещество и погибшие клетки кости. В связи с высвобождением при этом большого количества минеральных веществ, поступающих из костной ткани в кровь, остеокласты участвуют в регуляции минерального гомеостаза.

При световой микроскопии остеокласты имеют большие размеры и большое число (до 100) ядер (Рис. 9.9, 5; 9.10, а). Их расположение в костной ткани характерно: эти клетки в отличие от остеобластов, формирующих эпителиоподобные ассоциации, всегда располагаются поодиночке в тех участках кости, которые подвергаются резорбции. При этом клетки лежат в углублениях в костной ткани (*лакунах Хаушипа*), образованных ими в ходе остеолиза. При изучении в световом микроскопе на стороне остеокластов, обращенной к костному матриксу, обнаруживается щеточная каемка. Цитоплазма клеток оксифильная или слабобазофильная, пенистая. При элек-

тронномикроскопическом исследовании установлено наличие трех зон остеокласта (Рис. 9.10, б-г).

- **зона щеточной каемки**, или **гофрированная зона**, которая представляет собой многочисленные выпячивания плазмолеммы (**микроворсинки**), увеличивающие поверхность клеток. Благодаря этой зоне остеокласт напоминает гребенку для расчесывания волос. При помощи указанной зоны остеокласт непосредственно контактирует с разрушающейся костной тканью. В этой зоне секретируются гидролитические ферменты, разрушающие органические вещества;

- **зона окклюзии**, или плотного прилегания цитолеммы остеокласта к кости. В этом месте благодаря адгезивным взаимодействиям циторецепторов остеокласта с молекулами внеклеточного матрикса плазмолемма остеокласта плотно прикрепляется к кости. В результате создается герметичность в участке резорбции кости;

- **зона расположения ядер и органелл клетки**. В ней находятся многочисленные ядра остеокластов, лизосомы, митохондрии, ЭПС, комплекс Гольджи, вакуоли с кислым содержимым (молочная и лимонная кислоты).

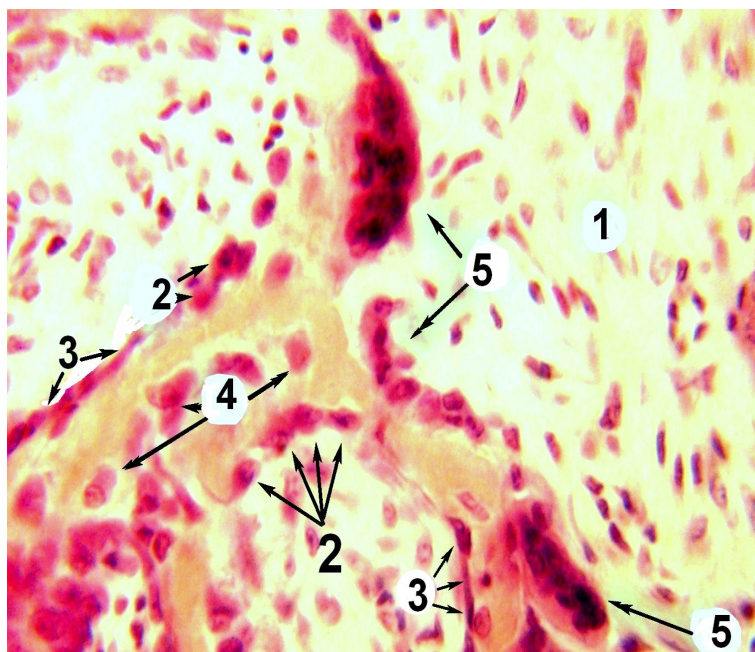


Рис. 9.9. Клетки костной ткани в процессе развития костной ткани из мезенхимы.

1 – мезенхима; 2 – функционально активные остеобласты; 3 – покоящиеся остеобласты; 4 – остециты; 5 – остеокласты.

Механизм разрушения кости заключается в следующем. После прикрепления к резорбируемому участку кости и герметизации зоны резорбции остеокласты выделяют

кислое содержимое своих вакуолей в зону резорбции. Одновременно образующийся в ходе метаболических реакций остеобласта углекислый газ при помощи фермента **карбоангидразы**, секретируемой остеокластами, превращается в угольную кислоту. Отделяющийся от угольной кислоты ион водорода с помощью АТФазы переносится в резорбционную полость. Кроме того, в нее выделяется кислое содержимое пузырьков. Это ведет к закислению среды в зоне резорбции. В кислой среде растворяется минеральный компонент межклеточного вещества, а затем органический компонент разрушается гидролитическими ферментами лизосом.

Поступление продуктов разрушения костной ткани из резорбционной лакуны в кровь осуществляется двумя способами. Во-первых, с помощью везикулярного транспорта они перемещаются на полюс клетки, противоположный зоне резорбции, где выделяются путем экзоцитоза и далее направляются к микрососудам. Во-вторых, после накопления продуктов резорбции в лакуне в определенном участке может происходить отделение плазмолеммы остеокласта от костного матрикса (*“временная разгерметизация”* зоны остеолиза), и через этот участок происходит эвакуация продуктов распада кости в кровь.

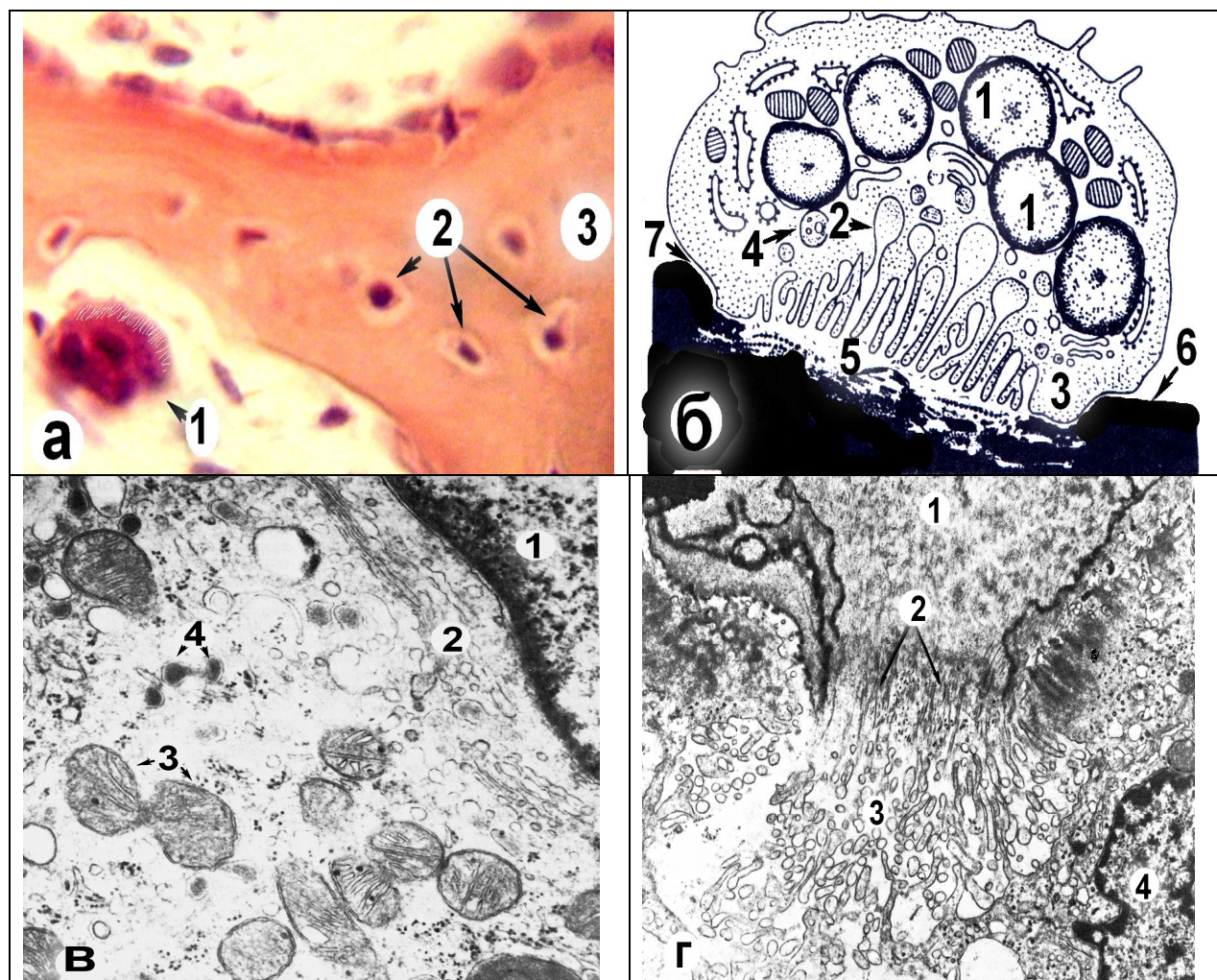


Рис. 9.10. Строение остеокласта.

А– по данным световой микроскопии: 1 - остеокласт, располагающийся в лакуне Хоушипа; отчетливо видны многочисленные ядра и щеточная каемка; 2 – остеоциты; 3 – межклеточное вещество костной ткани;

Б– схема ультрамикроскопического строения остеокласта: 1 – ядра; 2 - микроскладчатая кайма; 3 – зона плотного прилегания остеокласта к матриксу кости (светлая зона); 4 – лизосомы; 5 – зона резорбции межклеточного вещества (лакуна Хоушипа); 6 – минерализованный матрикс кости (по Ю.И. Афанасьеву);

В – электроннограмма остеокласта . Область цитоплазмы, прилежащая к ядру: 1 – ядро; 2 – аппарат Гольджи; 3 - митохондрии; 4- лизосомы (по Д. Камерону);

Г - электроннограмма остеокласта. Область, прилежащая к резорбируемому костному матриксу: 1 – минерализованный хрящ; 2 – коллагеновые фибриллы лизуемого матрикса; 3 –микроскладчатая кайма; 4 – ядро.

Соли кальция поступают в кровь, что ведет к повышению в ней его уровня. Поскольку кальций имеет чрезвычайно большое значение для многих физиологических процессов (сокращение мышц, передача нервного импульса, свертывание крови, секреция желез, апоптоз и др.), функция остеокластов жестко контролируется гормонами. В частности, гормон щитовидной железы *тирокальцитонин* и *женские половые гормоны* подавляют функции остеокластов. В то же время, гормон паращитовидной железы *паратирин* способен стимулировать функцию этих клеток, причем его действие не прямое (на клетках отсутствуют рецепторы к паратгормону), а опосредуется через остеобласты, которые имеют рецепторы к данному гормону и образуют с остеокластами тесно скоординированную функциональную ось. Активность остеокластов повышается также лимфоцитами, продуцирующими *фактор активации остеокластов* и ряд интерлейкинов, продуцируемых лейкоцитами (*интерлейкины 1, 3, 6*). При растяжении кости (или существенном уменьшении нагрузки на кость, что происходит при длительных космических полетах, длительном постельном режиме больных и т.д.) также отмечается активация остеокластов. Это связано с *пьезоэлектрическим эффектом* кости: появлением в межклеточном матриксе положительного заряда, к которому тропны остеокласты.

Таким образом, функциями остеокластов являются остеокластический остеолит и поддержание минерального гомеостаза. В дефинитивной кости, однако, преобладает остеоцитарный (физиологический) остеолит.

МАТРИКС КОСТНОЙ ТКАНИ. Костный матрикс состоит из коллагеновых волокон, построенных из коллагена I типа, и основного вещества. Межклеточное вещество сильно минерализовано и на 70% состоит из солей кальция и фосфора. Эти соли образуют *гидроксиапатиты* $\text{Ca}_{11}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$. 90% и более общего объема кристаллов гидроксиапатита в кости связано с поверхностью коллагеновых фибрилл и лишь менее 10% находится в основном веществе. Основное вещество состоит из гликозаминогликанов, протеогликанов и гликопротеинов. При патологии минерализация межклеточного вещества может происходить в любой ткани при повышении в ней концентрации ионов кальция (см. Эктопическое костеобразование).

ОСОБЕННОСТИ СТРОЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ КОСТНОЙ ТКАНИ

ГРУБОВОЛОКНИСТАЯ КОСТНАЯ ТКАНЬ (Рис. 9.11, а). Эта ткань наиболее распространена в эмбриональном периоде как *провизорная костная ткань*. У взрослых особей она сохраняется в области швов черепа, в местах прикрепления сухожилий к кости, возникает при заживлении переломов. Преобладающими клетками в этой ткани являются остециты, которые лежат в костных полостях - *лакунах* - и имеют длинные отростки, с помощью которых контактируют друг с другом. Межклеточное вещество образовано коллагеновыми волокнами и основным веществом. Основное вещество минерализовано, в его составе уменьшено содержание гликопротеинов и повышено содержание лимонной и других кислот, образующих связи с кальцием. Снаружи кость покрыта надкостницей, состоящей из фиброзного и камбиального слоев. В камбиальном слое содержатся покоящиеся остеобласты. Механические свойства грубоволокнистой костной ткани по сравнению с пластинчатой снижены, поэтому в ходе эмбриогенеза и при регенерации она закономерно замещается пластинчатой костной тканью. Грубоволокнистая костная ткань может возникать в патологических условиях при резкой периодической активации остеобластов неизвестной этиологии (*болезнь Педжета*).

ПЛАСТИНЧАТАЯ КОСТНАЯ ТКАНЬ (Рис. 9.11, б). Пластинчатая костная ткань - это наиболее распространенный вид костной ткани. Из нее построен весь скелет человека. Она состоит из *костных пластинок, структурно-функциональных единиц* этой разновидности костной ткани. Каждая костная пластинка, в свою очередь, состоит из клеток остецитов и межклеточного вещества. Коллагеновые волокна в пластинках имеют параллельное расположение, при этом их направление в соседних пластинках противоположное. Это создает повышенную прочность кости.

ДЕНТИННАЯ КОСТНАЯ ТКАНЬ (Рис. 9.11, в). Дентин рассматривают как специализированную костную ткань. Он состоит из минерализованного межклеточного вещества, которое пронизывают дентинные каналы. Межклеточное вещество дентина образовано коллагеновыми волокнами и основным веществом, в котором преобладают протеогликаны. С протеогликанами связаны с кристаллы гидроксиапатита. Коллагеновые волокна в дентинной костной ткани расположены упорядоченно. В околопульпарном дентине они идут тангенциально и называются *волокнами Эбнера*. В более удаленных от пульпы участках их направление радиальное (*волокна Корфа*). В дентинных каналах находятся отростки клеток *одонтобластов*. Тела одонтобластов лежат за пределами дентина, в периферическом слое пульпы зуба. Таким образом, дентин как костная ткань содержит не клетки, а только их отростки.

СТРОЕНИЕ КОСТИ КАК ОРГАНА

Пластинчатая костная ткань является основной тканью, из которой построены кости скелета. Как органы кости содержат ряд других тканей: гиалиновую хрящевую (на суставных поверхностях), плотную и рыхлую волокнистые, жировую, нервную (нервные волокна и окончания), эпителиальную (эндотелий сосудов). Кость имеет собственную систему кровоснабжения и лимфообращения. Разберем строение кости как органа на примере трубчатой кости.

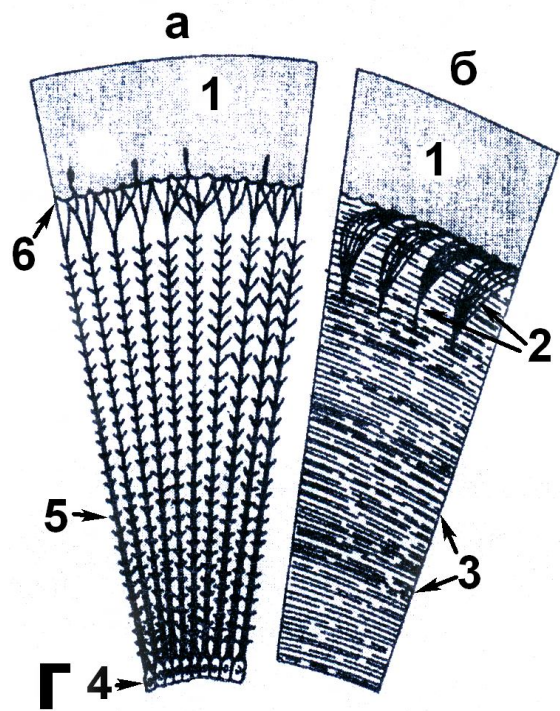
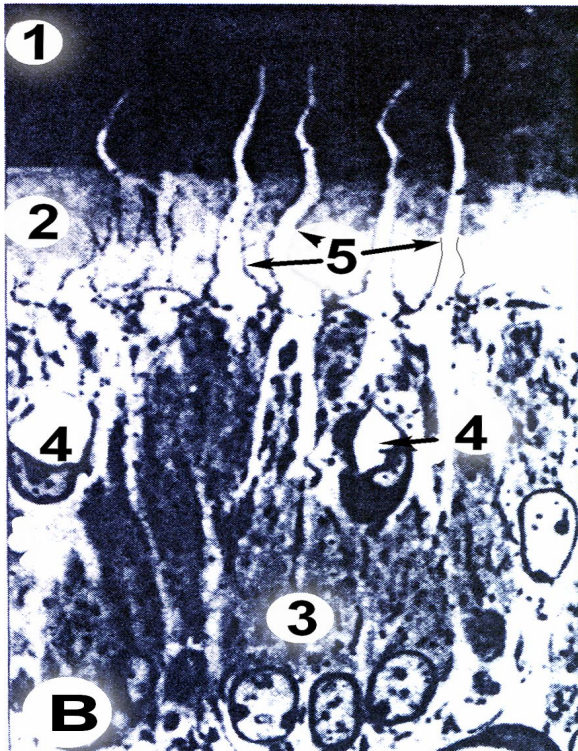
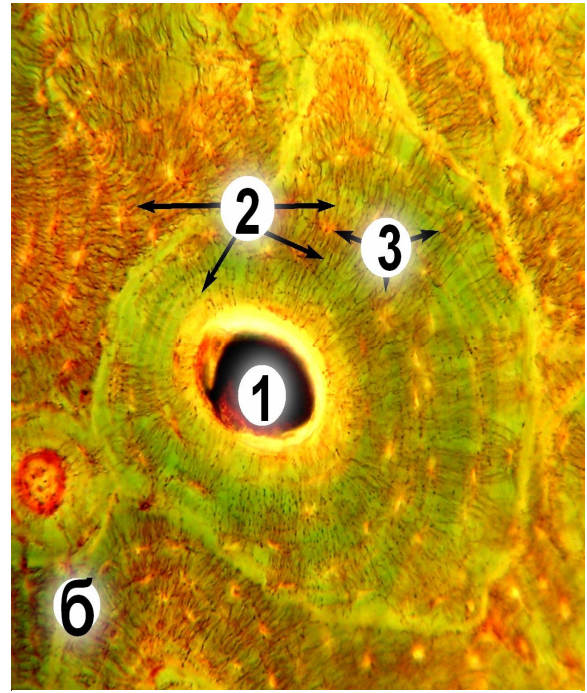
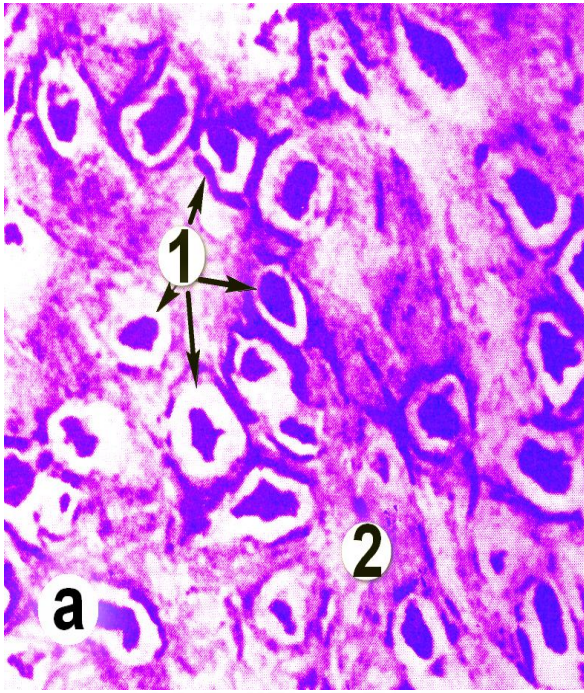


Рис. 9.11. Разновидности костной ткани.

а – грубоволокнистая костная ткань: 1 – остеоциты; 2 – межклеточное вещество;
б – пластинчатая костная ткань: 1 – канал остеона; 2 – пластина остеона; 3 - остеоциты;

в – дентинная костная ткань: 1 – минерализованный дентин; 2 - неминерализованный дентин (предентин); 3 – одонтобласты, расположенные в пульпе зуба; 4 - гемокapилляры пульпы зуба; 5 – отростки одонтобластов (по М. Вайнштоку);

г – схема расположения коллагеновых волокон в дентинной костной ткани:
1 – эмаль; 2 – радиальные волокна Корфа; 3 – тангенциальные волокна Эбнера; 4 – тела одонтобластов; 5 – дентинные трубочки с отростками одонтобластов; 6 - дентино-эмалевая граница (по В.Л. Быкову)

Трубчатая кость состоит из *диафиза* и двух *эпифизов*. Функционально ведущей тканью в кости является костная ткань, причем пластинчатая костная ткань преобладает. Лишь в местах костных бугорков имеется грубоволокнистая костная ткань. В кости выделяют *компактную костную ткань*, с плотным расположением пластин, занимающую 80%, и *губчатую костную ткань*, образованную трехмерной сетью костных пластин (20% всей кости). Компактная костная ткань имеет высокую прочность, более низкий уровень метаболизма, в связи с чем обновляется медленнее и меньше подвержена возрастным изменениям. Губчатая костная ткань формирует трехмерную сеть анастомозирующих друг с другом трабекул, в состав которых входят костные пластины. Общий их объем в 10 раз превышает объем компактной кости, а суммарная площадь трабекул достигает 10 м². Между пластинами находятся остеоциты, количество которых существенно превышает таковое в компактной кости. Трабекулы губчатой кости создают каркас, на котором располагается костный мозг. Губчатая кость метаболически высокоактивна, быстро обновляется и чаще, чем компактная, подвергается патологическим процессам. Ее роль в поддержании минерального гомеостаза более значительна. Вместе с тем, благодаря своей архитектонике губчатая кость обладает достаточно высокой прочностью.

В диафизе кости отчетливо выделяются следующие слои (Рис. 9.12):

1. Надкостница, в которой имеются свои два слоя: наружный волокнистый и внутренний остеогенный. Наружный слой образован плотной волокнистой неоформленной, внутренний - рыхлой волокнистой неоформленной соединительной тканями. Надкостница выполняет функции: 1) **опорно-механическую**: связывает компактное вещество кости с окружающими тканями; 2) **трофическую**: содержит кровеносные сосуды, которые под прямым углом прободают кость и осуществляют ее питание; 3) **регенераторную**: в камбиальном слое надкостницы содержатся остеогенные (*периваскулярные*) клетки, при необходимости превращающиеся в активные одонтобласты. В надкостнице содержатся также предшественники остеокластов. Благодаря надкостнице осуществляется *аппозиционный рост кости* (в от-

личие от хряща кость способна расти в толщину только за счет аппозиционного роста). Надкостница плотно прикрепляется к компактной кости при помощи коллагеновых волокон, входящих в нее под прямым углом из слоя наружных генеральных пластин (*шарпеевские волокна*).

2. Слой наружных опоясывающих пластинок. Костные пластинки в этом слое располагаются параллельно друг другу и охватывают диафиз по окружности (не полностью). Между пластинками в лакунах лежат остециты.

3. Остеонный слой. В этом слое содержатся два основных образования: *остеоны* и *вставочные пластинки*. **Остеон** - структурно-функциональная единица кости.

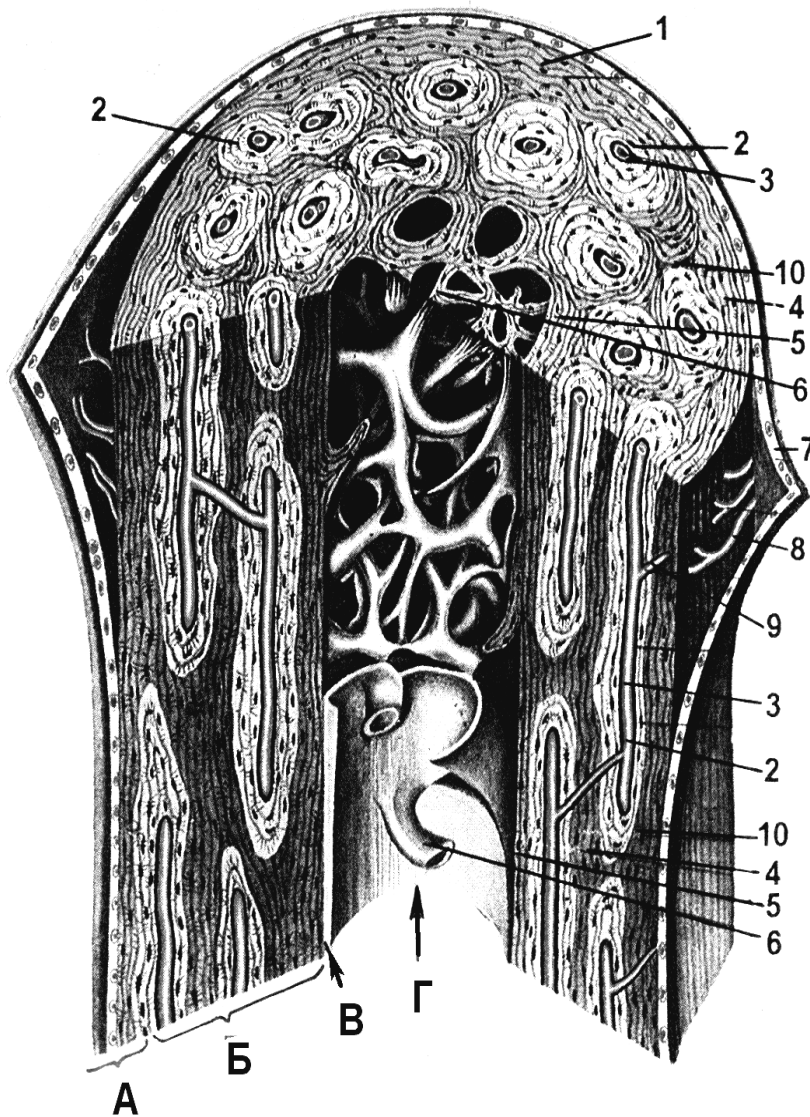


Рис. 9.12. Строение трубчатой кости (схема по В.Г. Елисееву, Ю.И. Афанасьеву, Е.Ф. Котовскому)

А - надкостница; Б - компактное вещество кости; В - эндост; Г - костномозговая полость; 1 - слой наружных опоясывающих пластинок; 2 - остеон; 3 - канал остеона (гавверсов канал); 4 - вставочные пластинки; 5 - слой внутренних опоясывающих пластинок; 6 - костная трабекула губчатой костной кости; 7 - волокнистый слой надкостницы; 8 - кровеносные сосуды надкостницы; 9 - прободающий канал; 10 - остециты.

Он состоит из *канала остеона (гавверсова канала)*, в котором лежат кровеносные сосуды (артериола, венула, капилляр), питающие участок кости. Вокруг сосудов находится *периваскулярное пространство*, заполненное РСТ и жировой тканью. Вокруг сосудов располагаются остеогенные (периваскулярные) клетки и остеокласты. Снаружи от канала остеона лежат *концентрические пластинки остеона*, между которыми в лакунах находятся остециты. Наружной границей ос-

теонов является *цементирующая линия*, имеющая толщину до 2 мкм, практически лишенная волокон и представленная основным веществом. Строение остеона отражает ход его образования: активированные остеобласты последовательно синтезируют вокруг сосуда межклеточное вещество. Так создаются концентрические пластины, а остеобласты превращаются в остециты. Между остеонами лежат *промежуточные пластинки*. Они представляют собой остатки старых остеонов.

4. Слой внутренних опоясывающих пластинок. Эти пластины имеют строение, сходное с наружными генеральными пластинами.

5. Эндост, или внутренняя надкостница. По строению эндост аналогичен надкостнице, однако тоньше ее. В эндосте, как и в периосте, содержатся остеогенные клетки и остеокласты.

Кроме каналов остеона, или гаверсовых каналов, в кости имеются *фолькмановы*, или *прободающие* каналы. Они идут из надкостницы перпендикулярно диафизу кости и содержат питающие кость кровеносные сосуды. При помощи фолькмановых каналов часто соединяются несколько гаверсовых каналов, которые имеют направление, параллельное диафизу.

Все вещество кости пронизано системой канальцев, в которых лежат отростки остецитов. Эти канальцы связывают друг с другом лакуны с остеocytes в единую *лакунарно-канальцевую систему кости*. Вместе с системой гаверсовых и фолькмановых каналов эта система формирует мощную *транспортно-эвакуаторную дренажную систему* кости, обеспечивающую транспорт к ее структурам и от них питательных веществ, метаболитов и газов, а также минеральных веществ. Как отмечалось, в работе этой системы важная роль принадлежит подвижным отросткам остецитов.

ГИСТОГЕНЕЗ КОСТНЫХ ТКАНЕЙ

Источником развития подавляющего большинства костных тканей является склеротомная мезенхима. Источником развития костных тканей черепа и дентинной костной ткани является эктомезенхима (нейромезенхима), образующаяся из нервного гребня. Различают два способа развития костной ткани:

1) интрамембранозное окостенение (образование кости на месте соединительной ткани);

2) хрящевое окостенение или образование костной ткани на месте хряща.

Развитие дентинной костной ткани имеет ряд специфических особенностей. Оно подробно рассматривается в стоматологической гистологии

ИНТРАМЕМБРАНОЗНЫЙ ОСТЕОГИСТОГЕНЕЗ состоит из нескольких стадий (Рис. 9.13).

1. Стадия образования остеогенного островка. В эту стадию в месте образования кости мезенхимные клетки теряют отростки, округляются, цитоплазма их становится базофильной. Клетки активно делятся митозом и образуют клеточные скопления - *остеогенные островки*. Одновременно из окружающей мезенхимы образуются кровеносные сосуды, и островок обильно кровоснабжается.

2. Стадия остеоида, или первичной костной ткани. В эту стадию мезенхимные клетки дифференцируются в остеобласты, которые начинают продуцировать межклеточное вещество. Остеобласты в эту стадию приобретают отростчатую форму и связаны отростками друг с другом. Они образуют коллагеновые волокна и компоненты основного аморфного вещества (*оссеомукоида*): гликозаминогликаны, протеоглики и гликопротеины. Объем остеоида благодаря продолжающейся синтетической деятельности остеобластов нарастает, что ведет к увеличению расстояния между клетками, которые сохраняют связи друг с другом при помощи отростков.

3. Стадия кальцификации (минерализации) межклеточного вещества. Осуществляется эта стадия за счет деятельности остеобластов. Два основных механизма минерализации костной ткани описаны выше и заключаются в секретиции остеобластами щелочной фосфатазы и матриксных пузырьков. Образуются фосфаты кальция, которые соединяются вместе и формируют кристаллы гидроксиапатита, связанные с коллагеновыми волокнами. В итоге формируются перекладины грубоволокнистой костной ткани. По периферии этих перекладин, полностью их покрывая, находятся остеобласты с резко базофильной цитоплазмой и светлым, с преобладанием эухроматина, эксцентрично расположенным ядром. По мере биосинтеза все новых порций остеоида и его минерализации остеобласты окружают себя межклеточным веществом, теряют синтетическую активность и превращаются в отростчатые остециты, лежащие в лакунах. Отростки клеток располагаются в канальцах. Одновременно из клеток-предшественников постоянно формируются новые остеобласты, продолжающие процесс созидания костной ткани. В результате костные перекладины увеличиваются в размерах (*аппозиционный рост* костной ткани) и соединяются друг с другом, образуя единую сеть. Между остеобластами и остеоцитами существуют тесные взаимодействия. Процесс созидания костной ткани на поверхности перекладин идет с различной интенсивностью. Поэтому можно обнаружить участки костной ткани, покрытые уплощенными, с более темными ядрами, теряющими синтетическую активность остеобластами. В таких участках часто обнаруживаются остеокласты, осуществляющие разрушение костной ткани. Из окружающей мезенхимы образуется надкостница, обеспечивающая регенерацию и трофику кости.

4. Стадия перестройки грубоволокнистой костной ткани в пластинчатую. Образующаяся в результате трех предыдущих стадий костная

ткань является грубоволокнистой. В большинстве случаев она временная и подлежит замене на пластинчатую костную ткань. Этот процесс составляет сущность четвертой стадии прямого остеогенеза.

В эту стадию из моноцитов крови образуются остеокласты, которые разрушают участки грубоволокнистой костной ткани. В участки разрушения (лакуны Хаушипа) прорастают кровеносные капилляры, вокруг которых концентрируются активные остеобласты, формирующие пластины остеонов. Постепенно вся грубоволокнистая кость разрушается, и на ее месте образуются остеоны, т.е. развивается пластинчатая костная ткань. Формируются также наружные и внутренние генеральные пластины. Образующиеся таким способом кости называют вторичными губчатыми костями.

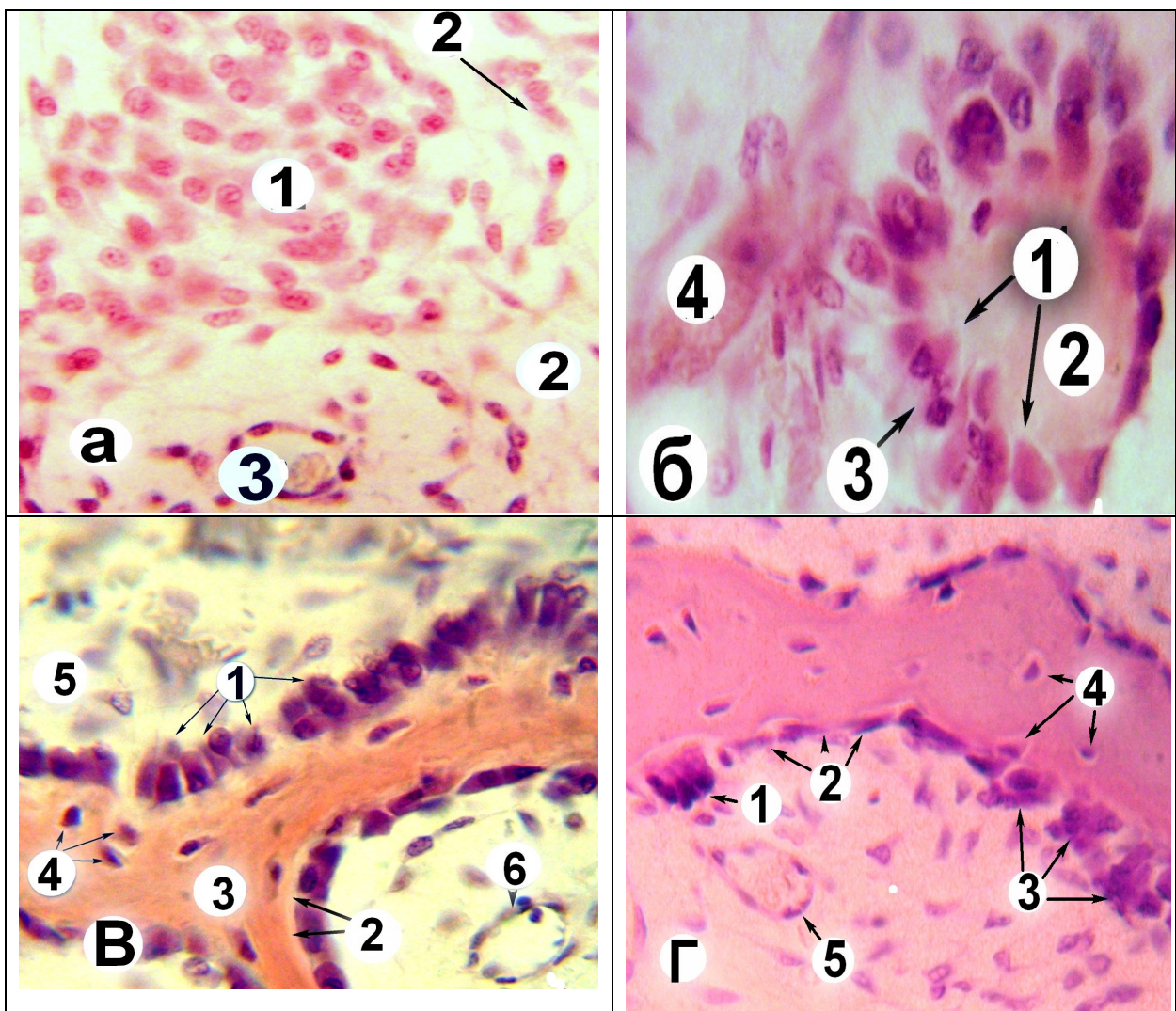


Рис. 9.13. Развитие костной ткани из мезенхимы (прямой остеогистогенез).
 а – стадия остеогенного островка: 1 – остеогенный островок; 2 – мезенхима; 3 – кровеносный сосуд вблизи остеогенного островка;
 б – стадия разрушения грубоволокнистой костной ткани остеокластами (1) и формирования нового остеоона (3) остеобластами (2) вблизи капилляра (4);
 в – стадия формирования остеоона (1) остеобластами (2) и разрушения грубоволокнистой костной ткани остеокластами (4) вблизи капилляра (3);
 Г – стадия формирования остеоона (1) остеобластами (2) и разрушения грубоволокнистой костной ткани остеокластами (4) вблизи капилляра (3).

б – стадия остеоида: 1 – остеоид; 2 – начало минерализации остеоида; 3 – функционально активные остеобласты; 4 – кровеносный сосуд;

в – стадия минерализации: 1 – функционально активные остеобласты; 2 – остеоид; 3 – минерализованное межклеточное вещество костной ткани; 4 – остеоциты; 5 – мезенхима; 6 – кровеносный сосуд;

г – стадия перестройки грубоволокнистой костной ткани: 1 – остеокласт, разрушающий костный матрикс; 2 – функционально неактивные остеобласты, расположенные вблизи остеокласта; 3 – функционально активные остеобласты в зоне продолжающегося остеогенеза; 4 – остеоциты; 5 – кровеносный сосуд в мезенхиме вблизи остеокласта. Вокруг этого сосуда будет формироваться остеон пластинчатой костной ткани.

5. Стадия возрастных и функциональных изменений костной ткани. В эту стадию происходит постоянное разрушение стареющих и образование новых остеонов.

Путем прямого остеогенеза образуются плоские кости черепа, ключицы, концевых фаланг пальцев.

ОБРАЗОВАНИЕ КРСТНОЙ ТКАНИ НА МЕСТЕ ХРЯЦА. Этот вид остеогенеза характерен для большинства костей скелета (трубчатые, плоские кости таза, кости основания черепа, позвонков). Он также протекает в несколько стадий (Рис. 9.14; рис. 9.15).

1. Стадия образования хрящевой модели будущей кости. Из мезенхимы по общим механизмам хондрогенеза (см. хрящевую ткань) образуется гиалиновый хрящ, который формирует модель кости с диафизом и эпифизами. За счет постоянного деления хрящевых клеток в надхрящнице, а также интерстициального роста эта модель увеличивается в размерах и принимает форму будущей кости.

2. Стадия развития перихондральной костной манжетки и начала эндохондрального окостенения в диафизе. В эту стадию надхрящница хрящевой модели постепенно превращается в надкостницу, которая богато васкуляризуется и содержит остеобласты с выраженной активностью щелочной фосфатазы. Они продуцируют межклеточное вещество кости, которое подвергается минерализации. Так образуется *перихондральное костное кольцо*, состоящее из грубоволокнистой костной ткани. Оно называется зоной *перихондрального окостенения*, которая формируется только в диафизе. Костное кольцо имеет неодинаковую толщину по длине диафиза: оно наиболее широкое в его середине и суживается по направлению к эпифизам. С образованием перихондрального костного кольца, которое отсекает расположенную глубже хрящевую ткань от сосудов надкостницы, питание хрящевой ткани нарушается. В результате она подвергается разрушению и минерализации. Вначале появляются вакуолизированные (пузырчатые) хондроциты, которые далее погибают. Матрикс хрящевой ткани обызвествляется и приобретает выраженную базофилию. Однако достаточно быстро из надкостницы внутрь хряща по каналам, образованным в костной манжетке остеокластами, вырастают кровеносные капилляры, вместе с которыми мигри-

руют остеогенные предшественники, дифференцирующиеся в остеобласты, а также остеокласты. Обызвествленная хрящевая ткань диафиза подвергается разрушению остеокластами, а остеобласты вокруг сосудов синтезируют взамен ее костную ткань. Это эндохондральное окостенение. В отличие от перихондральной костной ткани, эндохондральная костная ткань сразу формируется как пластинчатая.

3. В третью стадию две зоны окостенения - *перихондральная* и *эндохондральная* - сливаются вместе. Одновременно грубоволокнистая перихондральная костная ткань подвергается разрушению остеокластами и замене на пластинчатую костную ткань. За счет деятельности остеобластов надкостницы по периферии костной модели образуются все новые концентрические массы костной ткани. В результате формируются наружные генеральные пластинки. В эту же стадию остеокласты разрушают эндохондральную костную ткань в центральном участке диафиза. В результате формируется костномозговая полость, в которую заселяются кроветворные клетки. Образуются внутренние генеральные пластинки. На этой стадии вся костная ткань диафиза представлена пластинчатой костью.



Рис. 9.14. Развитие кости на месте хряща (непрямой остеогистогенез)

4. Стадия эндохондрального окостенения эпифизов. В предыдущей стадии основные события происходили в диафизе. Эпифизы в это время состоят из хрящевой ткани. В них отчетливо выделяются четыре зоны:

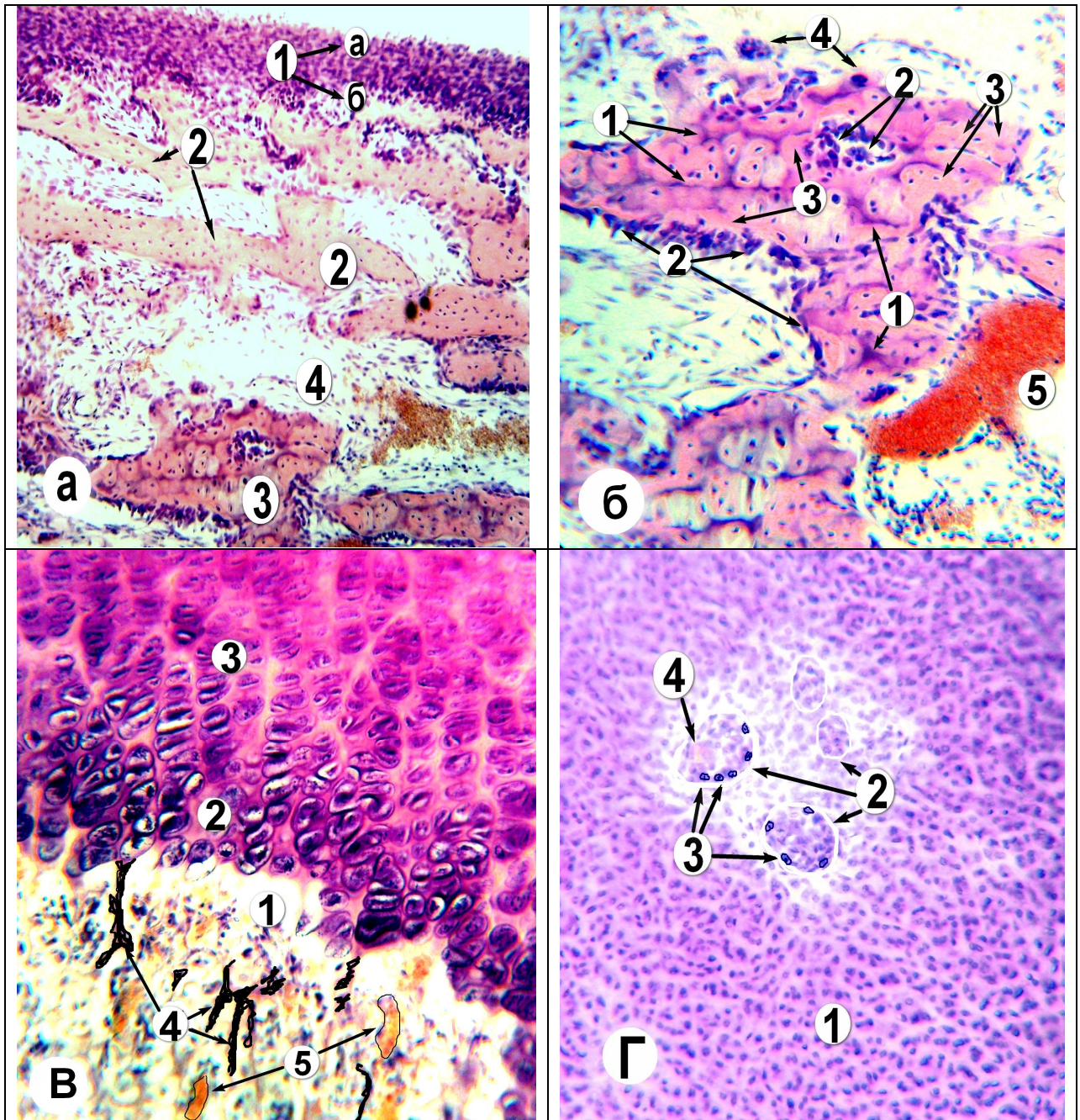


Рис. 9.15. Развитие костной ткани на месте хряща.

Развитие костной ткани в диафизе. Peri- и эндохондральное окостенение.

а - 1 – надкостница: а – волокнистый, б – остеогенный слой; 2 – перихондральное окостенение; 3 – эндохондральное окостенение; 4 – формирующаяся костномозговая полость;

б – эндохондральное окостенение: 1 – остатки хряща, обладающие базофилией; 2 – остеобласты по периферии хряща; 3 – костная ткань; 4 – остеокласты; 5 – кровеносный сосуд;

в – участок развивающейся кости на границе диафиза и эпифиза: 1 – зона резорбции хряща; 2 – зона пузырьчатого хряща; 3 – зона столбчатого хряща; 4 – участки эндохондральной костной ткани; 5 – кровеносные сосуды; **г** – окостенение эпифиза: 1 – неизменная хрящевая ткань; 2 – кровеносные сосуды; 3 – остеогенные клетки (osteoblastы).

- 1) периферическая, или зона покоя;
- 2) зона пролиферации с колонками хондроцитов;
- 3) зона гипертрофии;
- 4) зона кальцификации.

Четвертая стадия (вскоре после рождения ребенка) характеризуется появлением в хряще эпифизов зон дегенерации, а также последующим врастанием в измененный хрящ эпифиза из окружающей надкостницы кровеносных сосудов, с которыми мигрируют остеогенные клетки. Они превращаются в остеобласты, продуцирующие и минерализующие костный матрикс. Это приводит к образованию пластинок губчатой кости. Однако указанные изменения захватывают только часть зоны покоя хряща. Остальной хрящ остается неминерализованным, образуя *метаэпифизарную хрящевую пластинку роста*. За счет размножения хрящевых клеток этой пластинки кость растет в длину, а за счет надкостницы - в толщину.

5. Стадия минерализации метаэпифизарной пластинки роста. В эту стадию (в возрасте 20-25 лет) хрящ метаэпифизарной пластинки подвергается минерализации, в него врастают кровеносные сосуды с остеобластами, которые образуют и подвергают минерализации межклеточное вещество кости. В результате этого вся кость оказывается построенной из костной ткани.

6. Стадия функциональной и возрастной перестройки кости. Эта стадия продолжается в течение всей жизни. Суть ее заключается в постоянном разрушении старых и формировании новых остеонов, нарастании их количества и размеров при физической нагрузке и уменьшении при гипокинезии.

РОСТ КОСТИ. Рост кости в длину происходит за счет *метаэпифизарной пластинки роста* при сочетании двух процессов: 1) разрушения и минерализации хряща на границе диафиза и пластинки роста; 2) постоянного деления хрящевых клеток пластинки роста. В результате возникает ситуация, при которой фронт минерализации постоянно «наступает» на хрящ метаэпифизарной пластинки, а последняя постоянно от него «отступает» за счет деления хрящевых клеток. Удлинение кости возможно только до периода полового созревания, после наступления которого половые гормоны подавляют деление хондроцитов и способствуют минерализации хряща ме-

таэпифизарной пластинки. Рост кости в толщину происходит за счет надкостницы, остеогенные клетки которой постоянно превращаются в остеобласты, осуществляющие биосинтез и минерализацию межклеточного вещества новообразующейся костной ткани. Физический труд и занятия спортом способствуют размножению остеогенных клеток в надкостнице, что ведет к увеличению толщины кости и повышению ее плотности.

РЕГУЛЯЦИЯ МИНЕРАЛИЗАЦИИ КОСТИ И ХРЯЩА. Процесс минерализации кости и хряща находится под строгим контролем организма и зависит от многих факторов. Особенно велика в регуляции образования кости роль эндокринной системы.

1. Гормон паращитовидных желез **паратгормон (паратирин)** опосредованно через остеобласты стимулирует остеокласты, что ведет к резорбции минерального и органического компонентов кости и повышению уровня кальция в крови. Паратирин подавляет также функции остеобластов.

2. Гормон щитовидной и паращитовидных желез **кальцитонин** оказывает на клетки костной ткани противоположный эффект: тормозит активность остеокластов и стимулирует функцию остеобластов. В результате этого в костной ткани стимулируются процессы остеогенеза.

3. Гормон щитовидной железы **тироксин** у молодых особей ускоряет образование костной ткани, а у пожилых - вызывает резорбцию кости.

4. **Гормон роста** гипофиза стимулирует остеобласты, а также деление хрящевых клеток в пластинке роста. Он же подавляет ее минерализацию.

5. **Половые гормоны** оказывают на развитие кости сложное влияние. С одной стороны, они стимулируют остеобласты, подавляют остеокласты и способствуют росту костей в длину. С другой стороны, резкое повышение содержания их в крови при преждевременном половом созревании, вызванном опухолями половых желез, ведет к минерализации пластинок роста в костях и низкорослости. При *гипогонадизме* отмечается гигантизм.

6. **Кортизол** (гормон коры надпочечников) снижает синтез коллагена в костной ткани и способствует развитию *остеопороза* (уменьшению плотности костной ткани).

7. Гормон **кальцитриол (витамин D₃)** стимулирует поглощение кальция костной тканью, биосинтез органического матрикса кости.

Витамины также играют важную роль в регуляции остеогенеза. Витамин С стимулирует остеобласты и синтез ими межклеточного вещества кости. Недостаток его (при котором развивается **цинга**) ведет к дефектам коллагеногенеза и синтеза гликозаминогликанов. Витамин А также стимулирует остеобласты и подавляет остеокласты. При его недостатке нарушается минерализация кости, а при избытке происходит ее резорбция.

ПЕРЕСТРОЙКА И РЕГЕНЕРАЦИЯ КОСТНОЙ ТКАНИ

Физиологическая регенерация костной ткани заключается в постоянной перестройке кости. Она не только **приводит в соответствие строение кости с нагрузками на нее**, но и **поддерживает минеральный гомеостаз**. Осуществляется сочетанной деятельностью остеобластов и остеокластов, которые находятся в надкостнице, эндосте и каналах остеонов. В норме большая часть их пребывает в состоянии покоя и активируется при инициации перестройки. Перестройка компактной и губчатой тканей кости протекает с некоторыми особенностями, но принципиально сходна.

Активация остеобластов ведет к одновременной активации остеокластов и наоборот. Это содружество функционально противоположных клеток костной ткани называется **функциональным сопряжением остеобластов и остеокластов**.

В губчатой костной ткани за счет деятельности указанной функциональной пары клеток происходит следующая цепь событий: **активация клеток, осуществляющих разрушение кости → резорбция старой кости → реверсия (переход от резорбции кости к остеогенезу) → остеогенез** (Рис.9.16). В **фазу активации** покоящиеся остеобласты, покрывающие поверхность пластин губчатой кости, обнажают ее и подготавливают для прикрепления остеокластов. Далее активированные предшественники остеокластов превращаются в зрелые остеокласты, осуществляющие резорбцию кости (**фаза резорбции**). В конце этой фазы остеокласты выделяют медиаторы, активирующие преостеобласты. Привлекаемые при этом в область резорбционной лакуны преостеобласты превращаются в активные остеобласты (**фаза реверсии**). Далее благодаря деятельности остеобластов резорбционная лакуна постепенно заполняется вновь образованной костной тканью (**фаза остеогенеза**). Данная последовательность перестроечных процессов в течение жизни индивидуума многократно повторяется.

Перестройка компактной костной ткани (Рис. 9.17) осуществляется в пределах остеона (внутри его) и связана с формированием так называемой **единицы перестройки кости (ЕПК)**. ЕПК представляет собой участок остеона, на котором осуществляются перестроечные процессы. Она имеет конусовидную форму. В ее переднем крае канал остеона резко расширен из-за резорбции подлежащей перестройке кости концентрирующимися здесь остеокластами. Эта часть ЕПК называется **режущим конусом**. Следующая за режущим конусом часть ЕПК называется **зоной реверсии**. В этой зоне наблюдается постепенный переход от резорбции к созиданию кости. Резорбционная полость (расширенный канал остеона) выстлана здесь макрофагами и преостеобластами, постепенно превращающимися в остеобласты. Задняя часть ЕПК называется **закрывающим конусом**, содержит суживающийся кзади резорбционный канал, поскольку здесь находятся зрелые остеобла-

сты, постепенно, от периферии, заполняющие этот канал concentрическими костными пластинами. При перестройке компактного вещества происходит перемещение ЕПК в пределах перестраиваемого остеона.

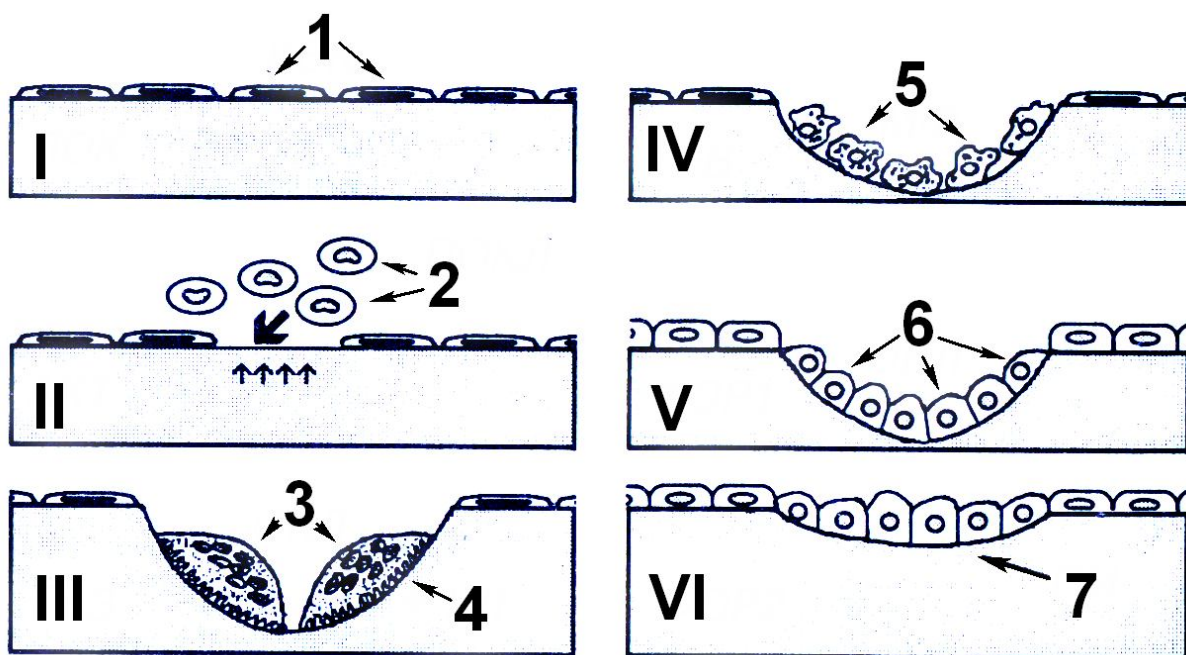


Рис. 9.16. Схема перестройки костной ткани губчатого вещества кости

I - фаза покоя: 1 – покоящиеся остеобласты, покрывающие сплошным слоем кость; II – фаза активации: 2 – предшественники покоящихся остеокластов. Стрелками показан участок смещения покоящихся остеобластов с обнажением костной ткани; III – фаза резорбции: 3 - остеокласты; 4 – резорбционная лакуна; IV - фаза реверсии: 5 – макрофаги; V – начало фазы формирования: 6 – функционально активные остеобласты; VI – более поздняя фаза формирования: функционально активные фибробласты сформировали остеоид 7, который заполнил резорбционную лакуну (по В.Л. Быкову).

Репаративная регенерация костной ткани происходит после переломов. Она осуществляется за счет деятельности остеобластов, формирующихся из остеогенных (периваскулярных) клеток. Регенерация кости протекает в несколько стадий.

1. Стадия разрушения поврежденных структур кости и деления остеогенных клеток. В эту стадию происходит разрушение поврежденных элементов кости и возникает воспалительная реакция. Одновременно периваскулярные клетки превращаются в остеобласты, которые приступают к синтезу межклеточного вещества.

2. Стадия образования и дифференцировки тканевых структур кости. Остеобласты выселяются в место перелома и синтезируют внеклеточный матрикс. Одновременно в силу генетического родства формируются линии фибробластов и хондробластов, причем хрящевая ткань получает

преимущественное развитие. В результате формируются *соединительнотканная* или (чаще) *хрящевая мозоли*.

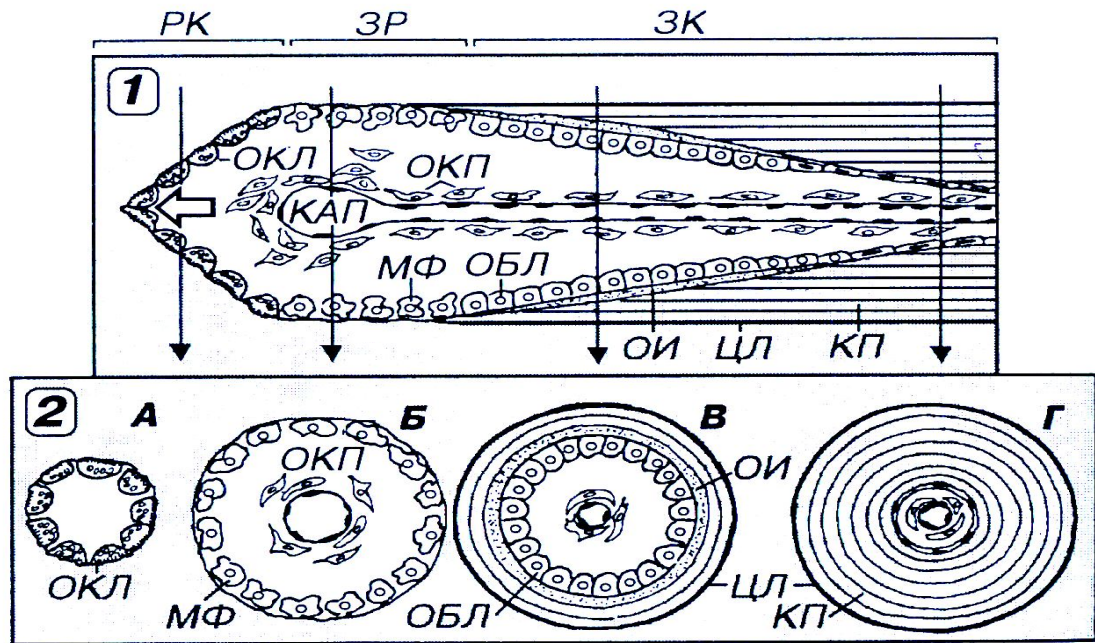


Рис. 9.17. Единица перестройки компактной кости (ЕПК) на продольном (1) и поперечном (2) разрезах (по В.Л. Быкову).

Как видно из рисунка, ЕПК формируется в пределах остеона, подлежащего перестройке. В центре ЕПК находится гаверсов канал с капилляром (КАП). Он окружен остеогенными клетками-предшественниками (ОКП). Передняя часть ЕПК – режущий конус (РК) – выстлана остеокластами (ОКЛ), перемещающимися в направлении, указанном стрелкой, и разрушающими кость с образованием резорбционного канала. Средняя часть ЕПК – зона реверсии (ЗР) – выстлана макрофагами (МФ). Задняя часть ЕПК – замыкающий конус (ЗК) – выстлана остеобластами (ОБЛ), заполняющими резорбционный туннель от его периферии (цементирующей линии (ЦЛ) концентрически расположенными костными пластинками (КП). Поперечные срезы соответствуют (слева направо): формирующейся резорбционной полости (А), зрелой резорбционной полости (Б), формирующемуся остеону (В), зрелому остеону (Г).

3. Стадия первичной костной структуры. Хрящевая (или соединительнотканная) мозоль минерализуется и превращается в *костную мозоль*. Одновременно восстанавливается сосудистая система кости.

4. Стадия окончательной перестройки регенерата. Вначале костная мозоль состоит из грубоволокнистой костной ткани, которая постепенно заменяется на пластинчатую. Происходит резорбция избытка кости и восстановление костномозговой полости.

Приведенная схема регенерации кости наблюдается при **вторичном костном сращении**, когда костные отломки недостаточно сближены и закреплены. Эта ситуация встречается в клинике наиболее часто. При хорошей иммобилизации и **репозиции** (сопоставлении) отломков регенерация происходит быстрее и экономично, с незначительным разрушением костной ткани по обе стороны от перелома. При этом практически сразу образуется пластинчатая костная ткань без формирования соединительнотканной и хрящевой мозолей (**первичное костное сращение**). Общие закономерности посттравматической регенерации кости приведены на рис. 9.18.

Стимуляция регенерации кости. Стимуляция регенерации костной ткани может осуществляться путем применения анаболических гормонов, витаминов, препаратов ДНК, РНК и др. Стимуляции регенераторного процесса можно достичь при введении в зону дефекта костных опилок, а также путем трансплантации аллогенной кости. Широко используется также применение метода **дистракции (растяжения)** кости по Г.А. Илизарову с помощью **аппарата Илизарова**. Метод основан на **пьезоэлектрическом эффекте** кости. Данный эффект заключается в следующем: растяжение кости или уменьшение на нее физических нагрузок вызывает формирование в ней положительного заряда, а сжатие - отрицательного электрического заряда. К положительному заряду тропны остеокласты, которые при

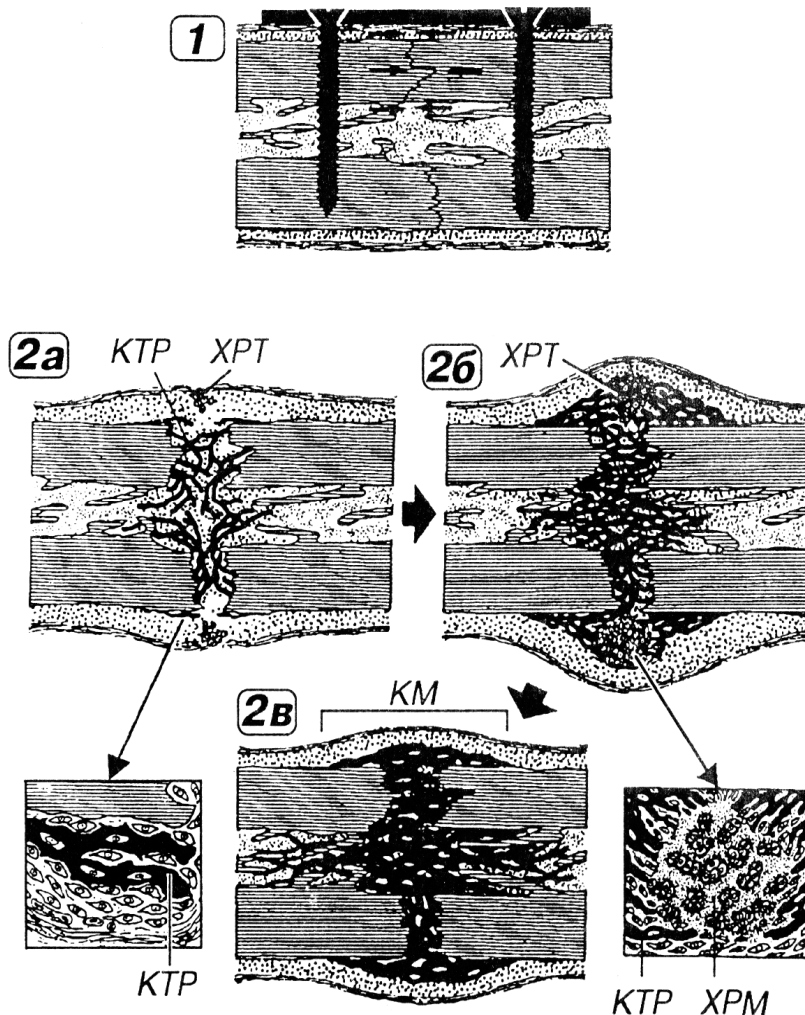


Рис. 9.18. Репаративная регенерация кости при переломе (по Р. Кристичу с изменениями В.Л. Быкова).

1 – заживление перелома кости первичным костным сращением (без образования костной мозоли) при незначительной гибели костной ткани и оптимальном сопоставлении отломков путем остеосинтеза и иммобилизации. Образование пластинчатой костной ткани, связывающей отломки. 2 – за-

живление перелома кости вторичным костным сращением (с образованием костной мозоли) в отсутствие оптимальной иммобилизации и сопоставления костных отломков, разделенных промежутком. 2а – дифференцировка хондробластов и образование хрящевой ткани (ХРТ) снаружи от краев костных отломков, которые изнутри связываются костными трабекулами (КТР), показанными в рамке слева. 2б – разрастание анастомозирующих КТР, связывающих костные отломки. ХРТ снаружи костных отломков формирует хрящевую мозоль (ХРМ), которая временно спаивает их концы (в рамке справа). 2в – замещение костной тканью ХРТ и формирование костной мозоли (КМ), которая со временем замещает ХРМ (начало этого процесса показано в рамке справа).

растяжении начинают осуществлять резорбцию костной ткани. Однако в силу сопряжения функции остеобластов и остеокластов через определенное время происходит активация последних и выработка ими межклеточного вещества. Повторная дистракция ведет к повторению цикла. В результате последовательных дистракций происходит постепенное новообразование и созревание костных структур, увеличивается межотломковый костный регенерат, сохраняющий в средней части соединительнотканную структуру и являющийся основой для костеобразования. Метод позволяет, во-первых, эффективно лечить переломы, т.к. аппарат Илизарова дает возможность хорошо сопоставить и иммобилизовать отломки. В результате этого больной очень рано начинает пользоваться поврежденной конечностью, нагрузка на которую ведет к активации остеобластов. Во-вторых, метод позволяет увеличивать длину конечностей для исправления дефектов скелета.

ЭКТОПИЧЕСКИЙ РОСТ КОСТИ

Эктопический остеогенез - это образование кости в нетипичных местах. Наиболее часто он имеет место при дистрофическом обызвествлении омертвевших тканей или тканей, находящихся в состоянии глубокой дистрофии. При этом большое значение имеет защелачивание среды и увеличение активности щелочной фосфатазы, выделяемой из погибших клеток. Эктопическое костеобразование может иметь место в оболочках глаза, стенках сосудов, почках, щитовидной железе, сухожилиях, поперечнополосатых мышцах, рубцах (в зоне инфаркта миокарда, зонах хронического воспаления и др., Рис. 9.19).

Причины эктопического остеогенеза до конца не исследованы. В условиях эксперимента воспроизвести его до последнего времени было достаточно трудно. Существуют два методических приема для получения эктопической кости: 1) трансплантация в соединительную ткань слизистой оболочки мочевого пузыря; 2) трансплантация кусочка кости с погибшими костными клетками.

В настоящее время установлено, что причиной эктопического костеобразования является стимуляция выделения индукторов остеогенеза. Такими

индукторами являются прежде всего **морфогенетические белки кости (МБК)**. Они способствуют превращению стволовых клеток РВНСТ в остеогенные клетки. В настоящее время эти белки выделены и используются для изучения эктопического остеогенеза. Их введение в РВНСТ вызывает костеобразование.

Эктопический остеогенез имеет существенное клиническое значение, т.к. приводит к нарушению функций органов, в которых происходит, и в ряде случаев (например, при локализации в крупных органах сердечно-сосудистой системы) может явиться причиной смерти.

ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ХРЯЦЕВЫХ И КОСТНЫХ ТКАНЕЙ

Возрастные изменения хрящевой ткани связаны с постепенным падением митотической активности хрящевых клеток, а также нарастанием в них дегенеративных и атрофических изменений. В межклеточном веществе происходит вначале утолщение и увеличение количества волокон, при старении, напротив, они могут разрушаться. В основном веществе происходит уменьшение количества гликозаминогликанов, оно может подвергаться кальцификации. В местах дегенерирующего хряща могут появляться

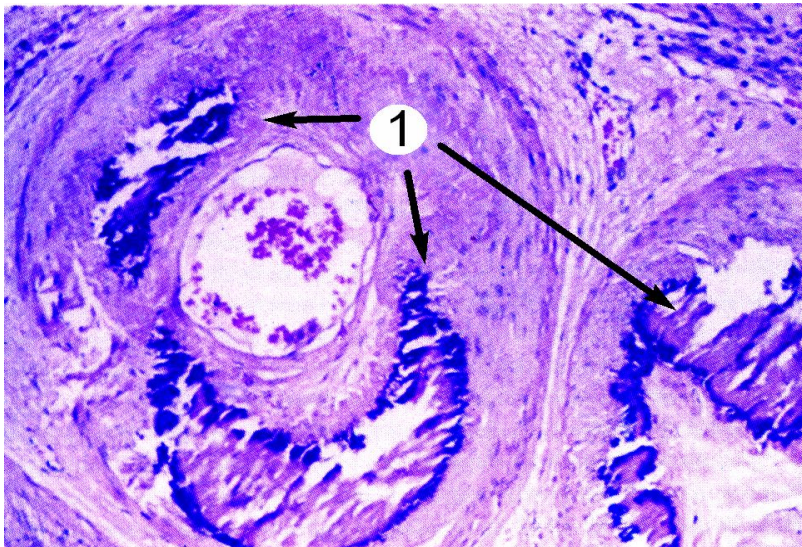


Рис. 9.19. Минерализация (кальцинация) сосудов на месте отложения атеросклеротических бляшек. 1 – кальцинаты

полости, в которые врастают кровеносные сосуды с остеогенными клетками, что ведет к оссификации хряща. Все отмеченные дегенеративные изменения

затрагивают гиалиновый хрящ, тогда как другие виды хряща при старении изменяются незначительно. В костной ткани молодых индивидуумов преобладают анаболические процессы. В межклеточном веществе отмечается преобладание органического компонента над минеральным. В результате этого кости детей гибкие, меньше подвергнуты переломам, а если таковые имеют место, то происходят **поднадкостнично**, по типу “**зеленой ветки**”, т.е. без смещения костных отломков. Такие переломы благодаря иммобилизации костных отломков надкостницей быстро регенерируют. Максимум массы костной ткани достигается примерно к 20-25-и годам. После этого

возраста процессы резорбции костной ткани начинают преобладать над процессами костеобразования. С возрастом количество минеральных веществ увеличивается, они преобладают над органическими, что обуславливает повышенную ломкость костей. Этому же способствует *остеопороз* - разрежение костной ткани при старении. Его развитию способствуют: 1) нарастающая атрофия половых желез и снижение в результате этого концентрации половых гормонов (особенно эстрогенов, поэтому у женщин часто наблюдается *менопаузальный остеопороз*); 2) снижение функциональной нагрузки на кость, что ведет к активации остеокластов. У старых людей в результате остеолиза резко увеличивается диаметр гаверсовых каналов, что ведет к уменьшению общей массы костной ткани. Существенно нарушается заживление переломов костей. Особенно опасным является перелом головки бедренной кости, который плохо срастается, и пожилой человек оказывается прикованным к постели. В результате как опасное осложнение возникает *гипостатическая пневмония*, часто приводящая к смертельному исходу. Эффективной профилактикой менопаузального остеопороза является постоянная сбалансированная физическая активность.

ГЛАВА 10

МЫШЕЧНЫЕ ТКАНИ

ОБЩАЯ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Движение как биологически важный процесс возникло на ранних этапах эволюции живых организмов. Это обусловлено необходимостью перемещения: вначале различных веществ в клетке, затем в организме животных, а в последующем - и самого организма в окружающем его пространстве. В результате в клетках появились структуры, обеспечивающие функцию движения. Такими структурами явились специальные сократимые белки, имеющиеся в цитоплазме всех эукариотических клеток. По мере специализации клеток на функции движения из этих белков стали строиться надмолекулярные комплексы, отличающиеся высокой стабильностью. Так возникли мышечные клетки, надклеточные структуры и, наконец, состоящие из этих тканевых элементов мышечные ткани.

Мышечные ткани - тип тканей, объединенных общей *функцией сократимости*. **Скелетная мышечная ткань** обеспечивает передвижение тела в пространстве и входит в состав опорно-двигательной системы. **Гладкая мышечная ткань** приводит в движение стенки внутренних органов и сосудов. **Сердечная мышечная ткань** осуществляет движение крови по сосудам. По классификации А.А. Заварзина мышечные ткани наряду с нервной тканью составляют группу специализированных тканей.

Двигательные процессы, основанные на взаимодействии сократимых белков цитоскелета, имеют место в любой клетке современных живых организмов, однако в мышечной ткани они являются основной и практически единственной функцией. Структурной основой этой функции являются сформировавшиеся в филогенезе на базе сократимых белков цитоскелета **миофибриллы** или **миофиламенты**. Следовательно, второе, что объединяет все виды мышечных тканей - это наличие в цитоплазме специальных органелл - структур движения (миофибрилл, миофиламентов).

В остальном между указанными выше разновидностями мышечных тканей больше различий, чем сходства. Они имеют разное происхождение. Источником развития скелетной мышечной ткани являются *миотомы сомитов* (часть дорзальной мезодермы). Сердечная мышечная ткань развивается из *миоэпикардальной пластинки*, являющейся частью висцерального листка спланхнотома, т.е. также имеет мезодермальное происхождение. Источником развития гладкой мышечной ткани - *мезенхима*, в основном *спланхнотомная*. Тканевыми элементами скелетной мышечной ткани являются надклеточные структуры *симпласты* и клетки *миосателлитоциты*. Остальные мышечные ткани состоят из клеток. В сердечной мышечной ткани они называются *кардиомиоцитами*, в гладкой - *гладкими мио-*

цитами. Мышечные ткани выполняют свои функции при тесном взаимодействии с нервной тканью. При этом скелетная мышечная ткань получает соматическую двигательную иннервацию, остальные виды мышечной ткани иннервируются вегетативной нервной системой.

Регенераторные свойства мышечных тканей также различные. Скелетная мышечная ткань содержит камбиальные клетки (**миосателлиты**) и при необходимых условиях регенерирует удовлетворительно, сочетая клеточную и внутриклеточную регенерацию. Содержит камбий и хорошо регенерирует на клеточном уровне гладкая мышечная ткань. Одновременно гладкие миоциты мезенхимной мышечной ткани способны к внутриклеточной регенерации. В сердечной мышечной ткани в дефинитивном состоянии стволовые клетки отсутствуют, поэтому у взрослого человека подавляющая часть кардиомиоцитов не способна к делению и при повреждении замещается соединительной (рубцовой) тканью.

КЛАССИФИКАЦИЯ МЫШЕЧНЫХ ТКАНЕЙ

Существует несколько подходов в классификации мышечных тканей.

1. Физиологическая классификация.

По этой классификации мышечные ткани подразделяются на **произвольные** и **непроизвольные**.

К произвольной мышечной ткани относится скелетная мышечная ткань. Ее сокращение у человека контролируется сознанием. Сокращения этой ткани быстрые, в сокращенном состоянии мышца может находиться относительно непродолжительное время, расслабление также осуществляется достаточно быстро.

К непроизвольным мышечным тканям относятся все остальные мышечные ткани. При этом у мезенхимной гладкой мышечной ткани сокращения происходят в течение достаточно длительного времени, в сокращенном состоянии гладкие миоциты могут находиться длительно, процесс расслабления также длительный. У сердечной мышечной ткани сокращения **автоматические**. Различия в сократительных актах объясняются особенностями иннервации мышечных тканей, а также наличием в сердечной мышечной ткани **проводящих кардиомиоцитов** (см. ниже).

2. Морфологическая классификация. Она основана на структурном феномене: наличии или отсутствии исчерченности миофибрилл. По этой классификации мышечные ткани подразделяются на:

- 1) **исчерченные (поперечнополосатые);**
- 2) **гладкая (неисчерченная).**

Неисчерченной мышечной тканью является мышечная ткань **мезенхимного происхождения** сосудов и внутренних органов. Миофиламенты в ней расположены таким образом, что феномен исчерченности отсутствует. К исчерченным мышечным тканям относят скелетную и сердечную мышечную ткани. В них имеются постоянные органеллы специального назна-

чения - миофибриллы, состоящие из структурно-функциональных единиц - *саркомеров* (см. ниже), в которых имеются светлые и темные участки, придающие миофибрилле и всему мышечному волокну поперечную исчерченность. В последнее время исчерченные мышечные ткани подразделяют на **сердечную исчерченную (поперечнополосатую) мышечную ткань** и **несердечную исчерченную мышечную ткань**. Последняя подразделяется на **скелетную исчерченную** и **висцеральную исчерченную мышечные ткани**. К исчерченной висцеральной мышечной ткани относится мышечная ткань переднего и заднего отделов пищеварительного тракта, диафрагмы, наружного уретрального сфинктера.

3. Гистогенетическая классификация мышечных тканей учитывает источники их развития. Эта классификация выглядит так:

МЫШЕЧНЫЕ ТКАНИ

МЕЗОДЕРМАЛЬНЫЕ		МЕЗЕНХИМНАЯ
МИОТОМНАЯ	ЦЕЛОМИ-ЧЕСКАЯ	гладкая мезенхимная
↓	↓	
скелетная	сердечная	

ХАРАКТЕРИСТИКА РАЗНОВИДНОСТЕЙ МЫШЕЧНЫХ ТКАНЕЙ

ПОПЕРЕЧНОПОЛОСАТАЯ СКЕЛЕТНАЯ МЫШЕЧНАЯ ТКАНЬ

Функции. 1) Функция движения (локомоторная). Скелетная мышечная ткань в качестве основной, функционально ведущей ткани входит в состав *скелетных мышц* - органов движения. Эта ткань обеспечивает перемещение частей тела друг относительно друга и тела в пространстве (*локомоторная мышечная ткань*). Кроме скелетных мышц данный вид поперечной мышечной ткани входит в состав мышц губ, щек, языка, стенок полости рта, пищевода, гортани (истинные голосовые связки), анального отдела прямой кишки, образует глазодвигательные мышцы, кожную мышцу. Эти ткани часто называют поперечнополосатыми мышечными тканями *нелокомоторного аппарата*.

2) Терморегуляционная функция. Сокращение скелетной мышечной ткани ведет к образованию большого количества тепла, что в условиях холода обеспечивает согревание тела (**сократительный термогенез**).

3) Форморбразующая и косметическая функции. Скелетная мышечная ткань участвует в образовании формы тела, манифестации половых признаков, косметических и эстетических качеств индивидуума.

4) Опорно-механическая функция. Скелетная мышечная ткань служит механической опорой для ряда органов и тканей.

Тканевыми элементами скелетной мышечной ткани являются надклеточные структуры *симпласты* и клетки *миосателлитоциты*. Они объединены в *поперечнополосатые мышечные волокна*.

ГИСТОГЕНЕЗ (Рис. 10.1). Источником развития скелетной ткани являются *миотомы сомитов*, относящиеся к мезодерме.

I стадия миогистогенеза - миосимпластическая. В эту стадию основная масса клеток миотомов превращается в *митотические миобласты (G₁-миобласты)*, которые начинают интенсивно пролиферировать (*пролиферативный митоз*). Одновременно часть G₁-миобластов обособляется в виде *миосателлитоцитов*. Остальные миобласты продолжают делиться при помощи так называемого *квантального (дифференцирующего) митоза* и, дифференцируясь, превращаются в постмитотические миобласты (*G₀-миобласты*) - одноядерные веретеновидные клетки, приобретающие способность к синтезу специфических белков. Они мигрируют из миотомов к местам закладки будущих мышц. Среди мигрирующих миобластов находятся и миосателлитоциты, сохраняющие свойства малодифференцированных клеток до конца жизни.

II стадия миогистогенеза - миосимпластическая. В эту стадию миобласты располагаются в виде цепочек и сливаются друг с другом. В результате образуются *миосимпласты*, в цитоплазме которых из синтезированных сократимых белков формируются миофибриллы, располагающиеся на периферии симпластов. Ядра при этом занимают центральное положение. После слияния миобластов в миосимпласты деления ядер не происходит, и увеличение длины миосимпластов идет за счет присоединения новых миобластов, а толщины - за счет синтеза сократительного аппарата - новых миофибрилл.

III стадия - стадия миотубул, или мышечных трубочек. В эту стадию в симпластах увеличивается число миофибрилл, которые, однако, еще располагаются на периферии волокна, а ядра по-прежнему занимают центральное положение. Число миотубул может увеличиваться за счет их продольного расщепления. Поскольку с миотубулами сливаются все новые миосателлитоциты, это приводит к их постоянному увеличению в полном соответствии с ростом тела.

IV стадия - стадия зрелого мышечного волокна. В эту стадию объем миофибрилл увеличивается до такой степени, что они занимают основную массу волокна, смещаясь в центр и сдвигая ядра на периферию. Одновременно достигает максимального развития гладкий эндоплазматический ретикулум (СПР), увеличиваются в размерах и количестве митохондрии и лизосомы, а пластинчатый комплекс, хорошо развитый в миобластах и миосимпластах, значительно редуцируется.



Рис. 10.1. Общая схема гистогенеза скелетной мышечной ткани.

Миогенез находится под строгим генетическим контролем. В свою очередь, активность генов в ядрах миобластов, миосимпластов и миотубул регулируется специфическими белками, синтезируемыми в этих образованиях. К числу таких белков относятся *миогенин*, *MyoD*, *myf-5*, *MRF-4* и другие. В ходе миогенеза наблюдаются не только пролиферативные процессы, но и запрограммированная гибель (апоптоз). Апоптозу подвергаются миотубулы, причем в количестве, равном около 5% от всех миотубул. Как полагают, продукты распада миотубул оказывают регулирующее влияние на миогенез.

СТРОЕНИЕ ПОПЕРЕЧНОПОЛОСАТОГО СКЕЛЕТНОГО МЫШЕЧНОГО ВОЛОКНА. Мышечные волокна (*мионы*) являются *структурно-функциональным элементом скелетной мышечной ткани*. Они имеют длину до 20-30 см и более, а толщину - до 100 мкм. Каждое мышечное волокно представляет собой клеточно-симпластическую систему и содержит в своем составе два *тканевых элемента*: 1) *симпласт как надклеточную структуру*; 2) *клетки миосателлитциты*. Снаружи мышечное волокно покрыто *сарколеммой* и содержит множество (до нескольких тысяч) ядер (Рис. 10.2). Сарколемма состоит из двух слоев: 1)

толстой базальной мембраны и 2) *плазмолеммы мышечного волокна* (в последнее время ряд ученых базальную мембрану в состав сарколеммы не включают). Снаружи от базальной мембраны находится сплетение ретикулярных волокон. Между базальной мембраной и плазмолеммой в отдельных участках имеются углубления (полости), в которых располагаются миосателлиты. При световой микроскопии эти клетки неотличимы от клеток соединительной ткани. При электронной микроскопии видно, что они окружены плазмолеммой, имеют слабо развитые органеллы общего назначения. Миосателлиты являются **стволовыми клетками** скелетной мышечной ткани, участвующими как в физиологической, так и в репаративной регенерации. При повреждении мышечного волокна миосателлиты превращаются в миобласты и активно участвуют в восстановлении поврежденного мышечного волокна. Существует две разновидности миосателлитов: светлые и темные. Количество темных клеток с возрастом нарастает. Переход от одного вида миосателлитов к другому является признаком дифференцировки этих клеток в ходе физиологической регенерации мышечного волокна. С возрастом количество миосателлитов постепенно снижается, а по некоторым данным, к старости они могут исчезать полностью.

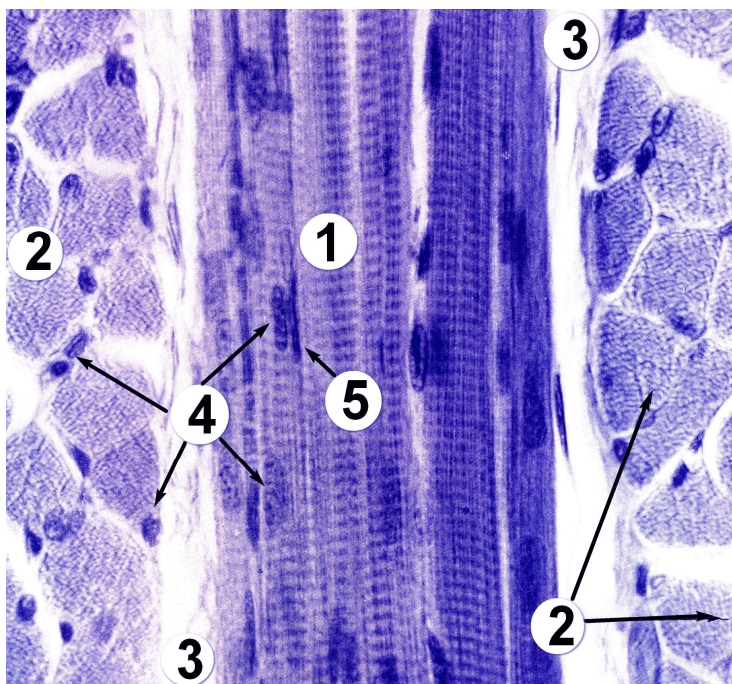


Рис. 10.2. Поперечнополосатая скелетная мышечная ткань в продольном и поперечном сечении. Окраска железным гематоксилином. Увел. x1000.

1 – продольное сечение мышечных волокон: хорошо видны сарколемма в виде тонкой полосы, поперечная исчерченность миофибрилл, в которых обнаруживаются темные и светлые диски. В темных дисках иногда прослеживается светлая полоска (Н-полоска); 2 – поперечное сечение мышечных волокон: видны сарколемма и срезанные поперечно миофибриллы в

виде темноокрашенных точек; 3 – эндомизий; 4 – ядра симпластов занимают периферическое положение, светлые, в отдельных заметны ядрышки; 5 – это ядро может принадлежать либо миосателлиту, либо соединительнотканной клетке эндомизия. Точно определить его принадлежность на уровне светового микроскопа невозможно.

Симпласт (симпластическая часть мышечного волокна) в зарубежной гистологической литературе рассматривается как многоядерная клетка. **На это обстоятельство следует обратить особое внимание, поскольку у большинства студентов возникают затруднения при описании общего плана строения скелетной мышечной ткани. В качестве тканевых элементов этой ткани они ошибочно называют миофибриллу, саркомер и т.д. В связи с этим уместно упомянуть, что клетка состоит из клеточной оболочки (плазмолеммы), ядра (в данном конкретном случае – ядер) и цитоплазмы.** Оболочка симпласта называется сарколеммой и описана выше.

В отдельных участках плазмолемма мышечного волокна образует внутрь саркоплазмы впячивания, которые проходят перпендикулярно волокну через всю его толщину и имеют вид трубочек. Они называются поперечными, или ***T-трубочками***, от лат. transversus – поперечный (Рис. 10.3). T-трубочки, разветвляясь, окружают каждую миофибриллу, чему способствует их интенсивное ветвление и соединение с соседними трубочками. К T-трубочкам с обеих сторон подходят ***продольные цистерны СПР (L- цистерны***, от лат. longitudinale - продольный). Подходя к T- трубочкам, L-цистерны сливаются друг с другом и образуют поперечные ***терминальные цистерны (T- цистерны)***. Располагаясь с обеих сторон от T-трубочки, две терминальные цистерны вместе с ними образуют ***триаду*** - особую мембранную систему, играющую важную роль в инициации мышечного сокращения. Между мембранами T-трубочек и терминальных цистерн имеются специализированные контакты, через которые возможен транспорт кальция. Саркоплазматический ретикулум при помощи специальных ферментов (***кальций-транспортирующие АТФазы***) за счет активного транспорта накапливает ионы Ca^{2+} .

В цитолемме T-трубочек имеются ***дигидропиридиновые***, а в цитолемме терминальных цистерн - ***рианодиновые*** рецепторы, с помощью которых электрический потенциал, пришедший по нервному волокну, достигает СПР и инициирует выход кальция в саркоплазму.

Цитоплазму мышечного волокна называют ***саркоплазмой***. В ней находится большое количество органелл общего значения (за исключением центриолей, которые имеются только в миобластах). Митохондрии в мышечном волокне многочисленны. Иногда их называют ***саркосомами***. Они располагаются между миофибриллами и занимают до 10% всего объема саркоплазмы. Хорошо развит лизосомальный аппарат, участвующий в обновлении ультраструктур симпласта. Комплекс Гольджи, напротив, развит относительно слабо. Гладкая ЭПС, которая называется ***саркоплазматическим ретикулулом (СПР)***, гипертрофирована, а гранулярная ЭПС, напротив,

развита слабо. Характерно наличие пероксисом, которые формируют группы, ориентированные параллельно и вдоль **миофибрилл**. Последние относятся к органеллам специального назначения. Имеются включения гликогена и липидов, используемые для получения энергии, а также пигментные включения **миоглобина**. Миоглобин является железосодержащим пигментом, аналогичным гемоглобину. Он способен связывать кислород, что важно для процессов окислительного фосфорилирова-

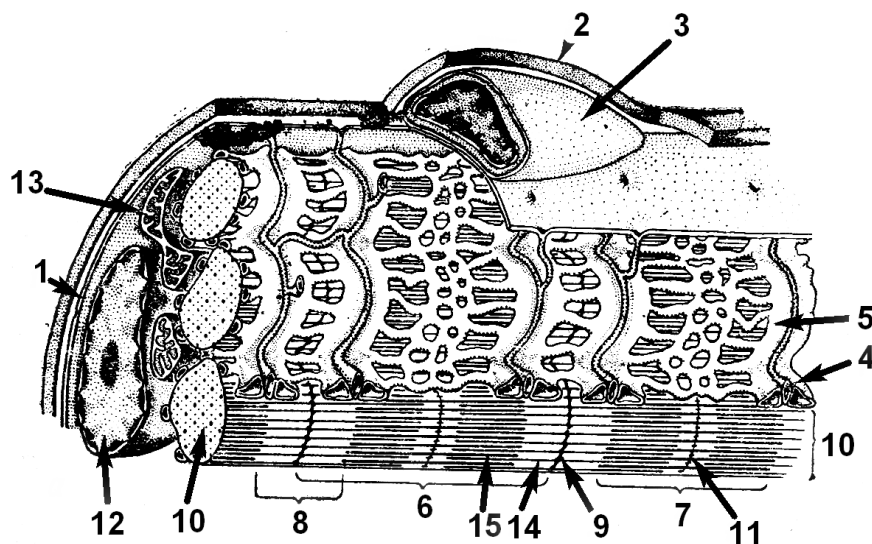


Рис. 10.3. Схема ультрамикроскопического строения поперечнополосатого мышечного волокна.

1 - плазмолемма, лежащая под утолщенной базальной мембраной 2 и вместе с ней формирующая сарколемму; 3 - миосателлит; 4 - Т-трубочка; 5 - терминальная цистерна; 6

- саркомер; 7 - А-диск; 8 - I-диск; 9 - Z-линия; 10 - миофибрилла; 11 - M-линия; 12 - ядра мышечного волокна; 13 - митохондрии; 14 - тонкие актиновые миофиламенты; 15 - толстые миозиновые миофиламенты.

ния и образования АТФ. Связывание кислорода миоглобином осуществляется в расслабленной мышце. В это время кровеносные сосуды мышцы находятся в раскрытом состоянии, и в них свободно осуществляется кровоток. При сокращении мышцы сосуды сдавливаются, и в это время для предупреждения гипоксии и обеспечения окислительно-восстановительных процессов миоглобин высвобождает кислород. Особенно в больших концентрациях миоглобин содержится в красных мышечных волокнах, обеспечивая их цвет (см. ниже).

При старении и гипофункции может появляться и накапливаться пигмент - **липофуциновые** включения.

Основную часть мышечного волокна занимают органеллы специального значения - **миофибриллы**. Таким образом, **миофибриллы** – всего лишь часть саркоплазмы, одна из органелл, а не тканевой элемент скелетной мышечной ткани! В одном волокне их может насчитываться до 2000. Диаметр миофибрилл может достигать до 2 мкм, а длина равна длине мышечного волокна. В каждой миофибрилле при стандартной световой микроскопии обнаруживается поперечная исчерченность из-за нали-

чия **светлых** и **темных полос (дисков)**. При исследовании в поляризационном микроскопе темные диски имеют двойное лучепреломление и поэтому называются **анизотропными**, или **A-дисками**. Светлые диски не обладают двойным лучепреломлением и называются **изотропными**, или **I-дисками**. Посередине I-диска проходит полоска, которая называется **Z-линией (телофрагма)**. Z-линия имеет зигзагообразный ход при продольном сечении миофибриллы, а на поперечном разрезе представляет собой четырехугольную решетку, в узлах которой закрепляются актиновые филаменты. В центре A-диска находится светлая **полоска H** (нем. helle - светлый), в центре которой проходит темная **M-линия**, или **мезофрагма**.

Исследование с помощью электронного микроскопа показало, что в состав A-диска входят как толстые, так и тонкие нитчатые структуры, которые были названы **миофиламентами** (Рис. 10.4, 10.5). Оба вида миофиламентов входят в состав диска A в его периферических участках, тогда как в центральной части содержатся только толстые миофиламенты. Этот участок соответствует светлой H-полоске. В то же время I-диск образован только тонкими миофиламентами, которые одним концом закрепляются в Z-линии, а другим концом проникают в периферические части диска A. M-линия представляет собой участок соединения толстых миофиламентов.

Биохимическими методами исследования было установлено, что толстые миофиламенты состоят из белка миозина, в связи с чем получили название **миозиновых**. Основную массу тонких миофиламентов составляет белок актин, что обусловило второе их название (**актиновые**).

Участок миофибриллы, ограниченный двумя соседними Z-линиями, называется **саркомером** (Рис. 10.5). Он является **структурно-функциональной единицей миофибриллы**. В состав саркомера последовательно входят: **Z-линия, 1/2 диска I, диск A, 1/2 диска I, вторая Z-линия**. Таким образом, каждый саркомер состоит из тонких актиновых и толстых миозиновых миофиламентов и с краев ограничен Z-линиями.

СТРОЕНИЕ ТОНКИХ (АКТИНОВЫХ) МИОФИЛАМЕНТОВ (Рис. 10.6). Помимо актина в состав актиновых филаментов входят белки **тропонин** и **тропомиозин**. Молекулы актина имеют гранулярное строение и называются **G-актином**. Соединяясь вместе, они образуют длинные цепи **фибрилярного актина**, или **F-актин**. В актиновом филаменте имеется две таких цепи, которые скручены между собой в виде каната и образуют двойную спираль. В бороздках между спиральными цепями актина лежат молекулы **тропомиозина**, которые также образуют двойные спирали, соединяющиеся «конец в конец» с образованием длинных тяжей. К каждой молекуле тропомиозина прикрепляется один молекулярный комплекс **тропонина**. В целостном тропомиозиновом тяже эти комплексы располагаются на равных расстояниях друг от друга.

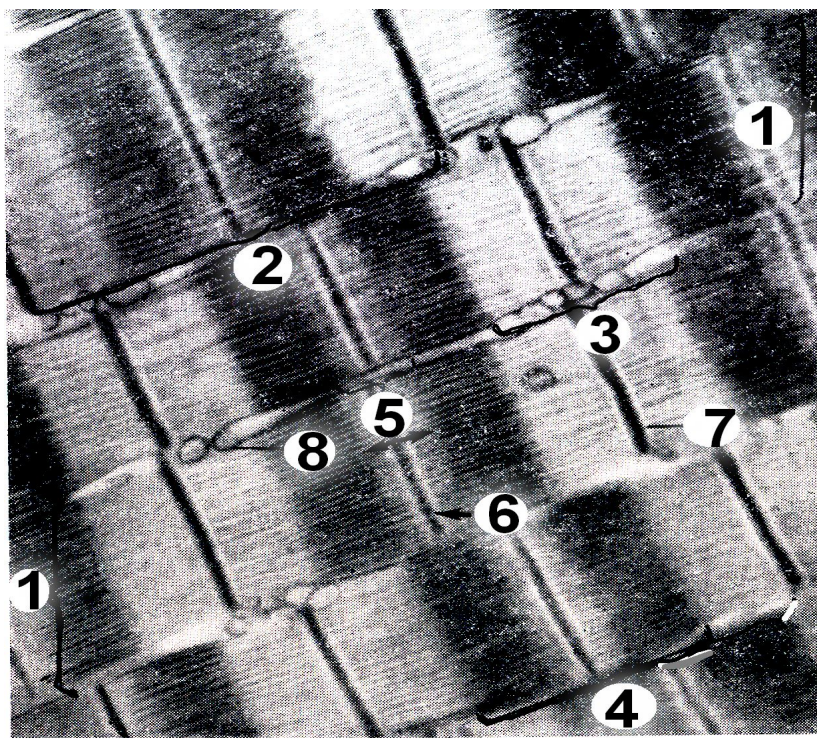


Рис. 10.4. Электронная микрофотография миофибрилл поперечнополосатой скелетной мышечной ткани. X25000 (по Ю.П. Антипчуку).

1 – миофибриллы; 2 – саркомер; 3 – диск I; 4 – диск А; 5 – полоска Н; 6 – М-линия; 7 – линия Z; 8 – саркоплазматическая сеть.

Тропоминовый комплекс состоит из трех глобулярных субъединиц: *T*, *I*, *C* (сокращенно они обозначаются *TnT*, *TnI*, *TnC*).

TnT-субъединица осуществляет прикрепление тропоминового комплекса к тропомиозину. *TnC* отвечает за связывание с ионами Ca^{2+} , а *TnI* ингибирует взаимодействие миозиновых головок с актином при расслабленном состоянии мышцы, закрывая активные центры актиновых миофиламентов. Тропоминовый комплекс прикреплен к молекулам тропомиозина с интервалами 40 нм и вместе с ним формирует **тропоин-тропомиозиновый комплекс**. Этот комплекс в расслабленном состоянии мышечного волокна закрывает активные центры на актиновых филаментах. Активные центры служат для связывания головок миозиновых филаментов с актиновыми филаментами. Диаметр тонких филаментов равен 5 нм.

СТРОЕНИЕ ТОЛСТЫХ (МИОЗИНОВЫХ) ФИЛАМЕНТОВ (Рис. 10.7). Толстые филаменты имеют диаметр 12 нм и содержат белок **миозин**. Каждая молекула миозина состоит из двух частей: **головки (тяжелый меромиозин)** и **хвоста (легкий меромиозин)** и может сгибаться в двух местах, которые называются **шарнирными участками**. Головка миозина обладает АТФ-азной активностью и способна расщеплять АТФ с образованием энергии, необходимой как для сокращения, так и для расслабления мышечного волокна. Молекулы миозина соединяются в пучки и формируют толстые филаменты, напоминающие ламповую щетку: головки миозина в них выступают за пределы основного стержня. Это имеет место только в периферических отделах миозиновых филаментов, а в центральной части головки отсутствуют. Участок миофиламента, лишенный головок миозина, называется **гладким, “оголенным”** участком.

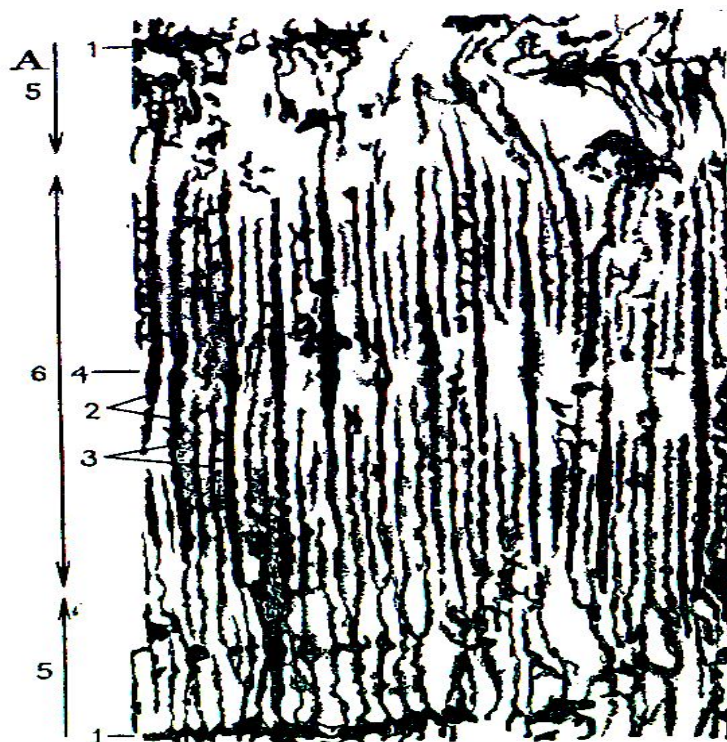


Рис. 10.5. Электронномикроскопическое строение поперечнополосатой мышечной ткани (по Х. Хаксли).

1 – Z-линия; 2 – толстые (миозиновые) миофиламенты; 3 – тонкие (актиновые) миофиламенты; 4 – M-линия в светлой полоске H; 5 – $\frac{1}{2}$ диска I; 6 – диск A. Наличие гладкого участка является одной из отличительных черт миозиновых филаментов скелетных мышц. В гладких миоцитах головки миозина в миозиновых филаментах имеются на всем протяжении. На электронных фотографиях головки миозина в виде поперечных мостиков видны только в состоянии сокращения. Кроме миозина, составляющего основную массу толстых миофиламентов, с ними связаны или входят в их состав и другие белки: *титин*, *небулин*, *миомезин* и *C-белок*. Молекула титина имеет огромные размеры и в виде пружины прикрепляет концы толстых нитей к Z-линиям. Эти молекулы образуют внутри саркомера своеобразную решетчатую структуру, которая поддерживает закономерное расположение толстых и тонких филаментов и препятствует перерастяжению миофибриллы. В I-диске титин взаимодействует с актиновыми миофиламентами, а в A-диске – с миозиновыми миофиламентами. В области Z-линии молекулы титина одного саркомера связываются с аналогичными молекулами второго саркомера, формируя непрерывную цепь. Небулин скрепляет тонкие и толстые филаменты. Миомезин и белок C связывают толстые филаменты в области M-линии.

Таким образом, в составе саркомера толстые филаменты лежат только в диске A. Тонкие филаменты лежат в диске I, но концами частично заходят в диск A между миозиновыми филаментами. Та часть диска A, которая содержит и актиновые, и миозиновые филаменты, выглядит более темной,

а его центральная часть, содержащая только миозиновые филаменты, выглядит более светлой и называется Н-полоской. Линия М в центре Н-полоски является местом соединения миозиновых филаментов друг с другом. В их скреплении участвуют миомезин и С-белок.

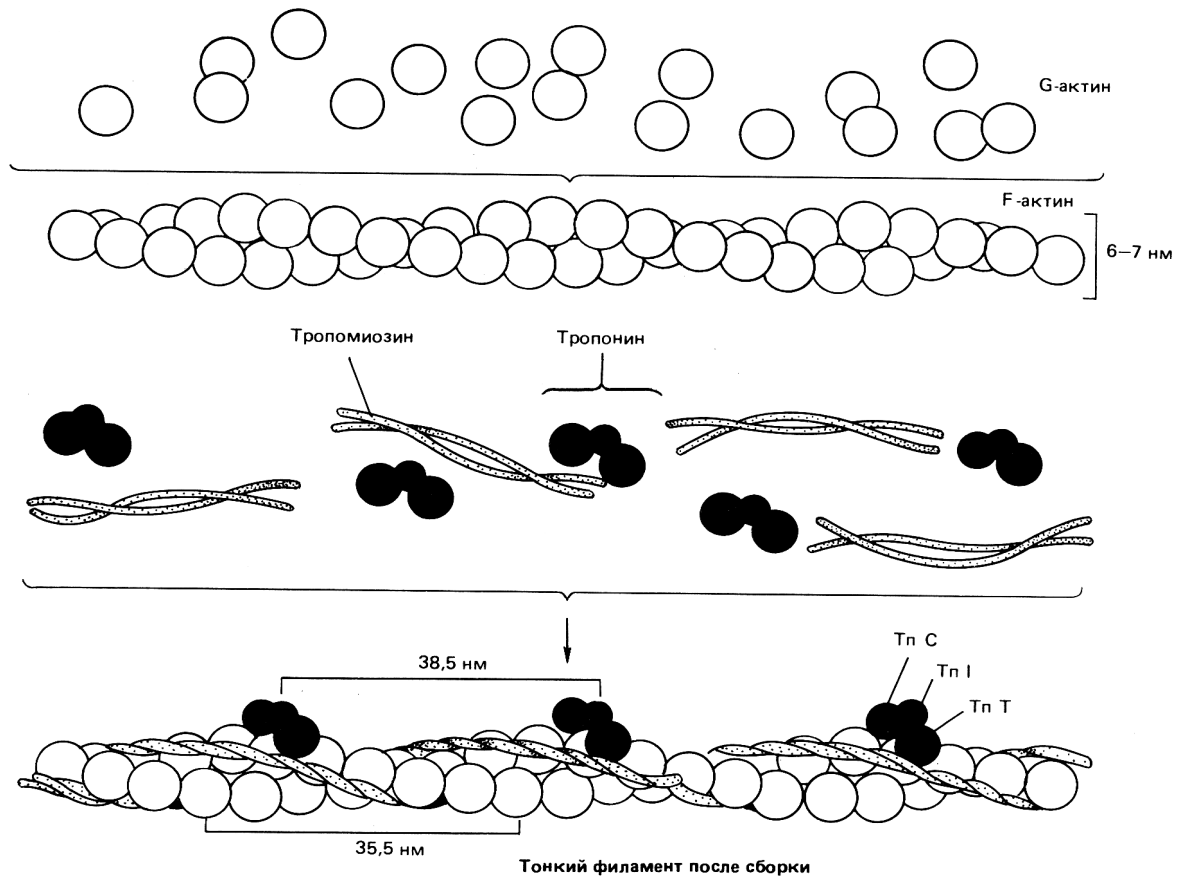


Рис. 10.6. Схематическое изображение пространственной организации тонкого миофиламента (пояснения в тексте).

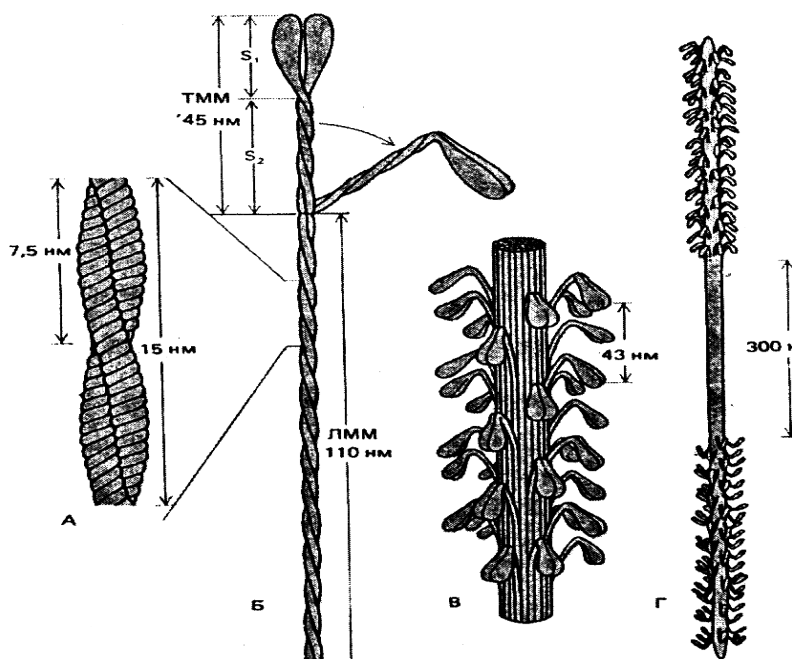
На поперечном срезе миофибриллы можно видеть, что вокруг одного толстого миофиламента в виде правильного шестиугольника, формируя его углы, лежат шесть тонких филаментов. Тонкие миофиламенты неподвижно прикреплены к Z-линиям. В состав этих линий входят белки ***α-актинин, десмин, виментин***.

МЕХАНИЗМ МЫШЕЧНОГО СОКРАЩЕНИЯ. Общепринятой моделью мышечного сокращения является модель Хью Хаксли, получившая название ***теории скольжения нитей*** (1954, Рис. 10.8). Суть ее в следующем. Нервный импульс, приходящий по нервному волокну, передается на постсинаптическую мембрану нервно-мышечного синапса, которой является плазмолемма мышечного волокна. Затем возбуждение идет по Т-

трубочкам внутри мышечного волокна, которые передают его на лежащие рядом с ними терминальные цистерны.

Рис. 10.7. Строение толстого (миозинового) филамента

А – хвост молекулы миозина из двух α -спиральных нитей миозина; **Б** – молекула миозина, состоящая из головки (тяжелый меромиозин, ТММ) и хвоста (легкий меромиозин, ЛММ) и имеющая две шарнирные области. ТММ состоит из субфрагментов S_1 и S_2 . **В**, **Г** – молекулы миозина, соединяясь своими гидрофобными хвостовыми частями, образуют толстые миозиновые филаменты, по периферии которых находятся головки в виде ламповых щеток. Центральная, «оголенная» часть толстых филаментов головок не содержит (по К. Де Дюву)



Передача возбуждения осуществляется с помощью дигидропиридиновых рецепторов Т-трубочек и рианодиновых рецепторов терминальных цистерн. Цистерны СПР после их деполяризации становятся проницаемыми для ионов Ca^{2+} . Выходя из СПР в гиалоплазму, ионы кальция достигают тонких филаментов и связываются с субъединицей ТnC. Это ведет к конформационным изменениям тропонин-тропомиозинового комплекса: поворачиваясь вокруг своей оси, он открывает активные центры на актиновых филаментах. В результате этого головки миозина, обладающие адгезивными свойствами, приобретают возможность взаимодействовать с молекулами актина. Они изгибаются в шарнирных областях и присоединяются к молекулам актина, совершая при этом своеобразные гребковые движения и создавая тянущее усилие.

Для создания тянущего усилия необходим гидролиз АТФ, который осуществляется миозином. Энергия распада АТФ используется для изменения угла наклона головок миозина по отношению к актиновым миофиламентам. Вначале этот угол равен 90° , но очень быстро уменьшается до 40° , что и создает тянущее усилие. Кроме того, распад АТФ на АДФ и неорганический фосфат, которые остаются связанными с головками миозина, обеспечивает адгезивные свойства последних. Далее головки миозина за счет энергии гидролиза второй молекулы АТФ отсоединяются от активных

участков тонких филаментов и вновь присоединяются к другому участку. Акт присоединения - отсоединения осуществляется со скоростью 500 раз в секунду. Это вызывает скольжение толстых филаментов вдоль тонких. Взаимодействие головок миозина с активными центрами актиновых филаментов осуществляется поочередно.

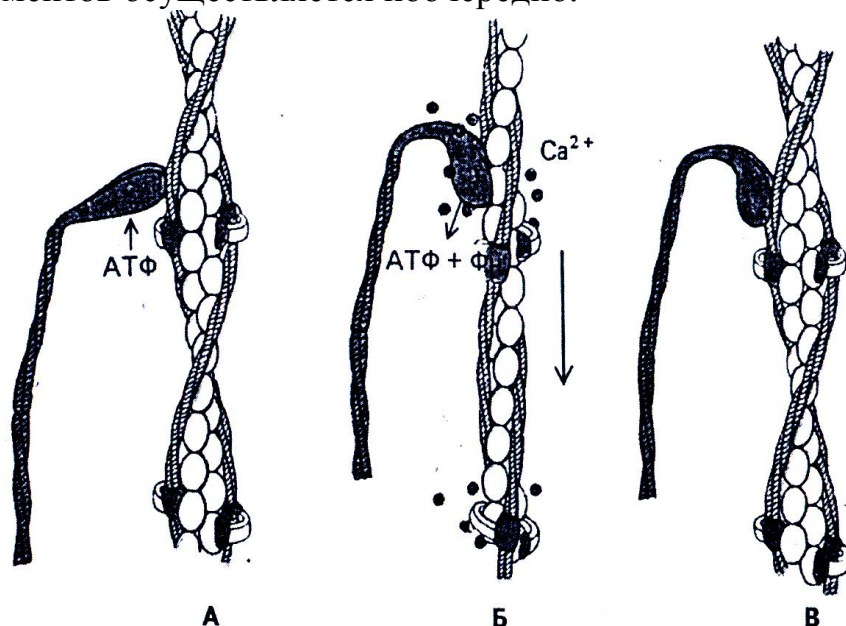


Рис. 10.8. Три состояния актин-миозиновой системы (по К. де Дюву).

А – расслабленное состояние. В присутствии АТФ и в отсутствие ионов кальция система пластична. Миофиламенты свободно скользят друг относительно друга;

Б – сокращение. В присутствии ионов кальция происходит

взаимодействие миозиновых головок с актиновыми миофиламентами. В то время, как происходит гидролиз АТФ, актин перемещается вниз;

В – окоченение. Удаление кальция в отсутствие АТФ «запирает» систему в состоянии окоченения. Добавление АТФ восстанавливает состояние расслабления (А).

Распад молекул АТФ возможен благодаря АТФ-азной активности миозина. После наступления смерти выработка АТФ резко снижается, и головки миозина не могут отсоединиться от актиновых филаментов. Это проявляется в сокращении мышц (*трупное окоченение, rigor mortis*). Время наступления трупного окоченения зависит от длительности агонии, температуры внешней среды и от ряда других условий, но относительно постоянно для каждого комплекса этих условий. Исчезновение (*“разрешение”*) трупного окоченения также происходит в определенные временные интервалы в результате процессов аутолиза. Трупное окоченение может быть насильственно разрушено. Все эти обстоятельства используются в судебно-медицинской практике для установления времени наступления смерти и решения ряда других вопросов.

При отсутствии нервных импульсов Ca^{2+} вновь откачивается в СПР, и активные центры на актиновых филаментах закрываются тропонином.

В электронном микроскопе сокращение проявляется сближением Z-линий, уменьшением или исчезновением размеров I-диска, полоски H в A-

диске, а также появлением поперечных мостиков из головок миозина. Число поперечных мостиков увеличивается по мере развития сократительного акта, обеспечивая нарастание его силы. Последующее расслабление сопровождается обратным процессом. Удлинение мышц, находящихся в антагонистических отношениях с сокращающимися в данный момент мышцами, происходит в результате отсутствия в них взаимодействия миофиламентов и пассивного их скольжения друг по отношению к другу.

ОПОРНЫЙ АППАРАТ МЫШЕЧНОГО ВОЛОКНА. Поскольку миофибриллы являются многочисленными (несколько тысяч в одном волокне), крупными и протяженными органеллами, возникает необходимость их упорядоченного расположения и достаточного жесткого закрепления внутри мышечного волокна. Этим целям отвечает цитоскелет. Он образован десминовыми промежуточными филаментами, которые имеют различную ориентацию в мышечном волокне. Одни из них, направляясь продольно, связывают между собой соседние Z-линии одной миофибриллы. Другие ориентированы поперечно к миофибриллам и связывают между собой как Z-, так и M-линии соседних миофибрилл, а также Z-линии с сарколеммой, T-трубочками и мембранами СПР. При помощи особых белков (*дистрофин, винкулин, талин, спектрин* и др.) и адгезивных молекул (*интегрины, фибронектин* и др.) миофибриллы связаны с базальной мембраной и через нее - с компонентами межклеточного вещества эндомизия. Похожую роль выполняют *костамеры* - структуры из белка *винкулина*, которые в виде обручей (“ребер”) лежат под сарколеммой мышечного волокна. Эти “ребра” лежат перпендикулярно к длине волокна через равные промежутки. С помощью интегринов и фибронектина *костамеры* взаимодействуют с коллагеновыми волокнами межклеточного вещества, а α -актинин, талин и спектрин, связывают их с цитоскелетом.

Итак, с помощью цитоскелета миофибриллы в мышечном волокне не только тесно взаимосвязаны друг с другом, но и с окружающей соединительной тканью, которая вместе с базальной мембраной также формирует элементы опорного аппарата мышечного волокна. К ним относятся, во-первых, коллагеновые волокна РВНСТ эндомизия (см. далее), которые проникают в базальную мембрану мышечного волокна. Во-вторых, снаружи от сарколеммы, непосредственно над *костамерами*, из фибриллярных и глобулярных белков формируется вторая, наружная система “ребер”, охватывающих мышечные волокна по окружности. Они образуют своеобразный армирующий каркас мышечного волокна, который препятствует его избыточной деформации при сокращениях и расслаблениях.

Генетические нарушения формирования цитоскелета мышечных волокон приводят к тяжелой патологии мышечной системы. В частности, дефект, связанный с нарушением гена, кодирующего биосинтез *дистрофина*, проявляется дистрофией Дюшена, при которой мышечные волокна

становятся непрочными и, разрушаясь, замещаются соединительной тканью.

ТИПЫ МЫШЕЧНЫХ ВОЛОКОН (Рис. 10.9). Выделяют три основных типа мышечных волокон.

I тип - красные мышечные волокна. Эти волокна обычно имеют небольшой диаметр. В них преобладает саркоплазма, в которой содержится значительное количество миоглобина, придающего волокнам красный цвет. Объем миофибрилл в красных волокнах меньше объема саркоплазмы, при этом они относительно тонкие. Это *медленные (тонические)* мышечные волокна. Они содержат медленный миозин, множество митохондрий, имеют высокую активность окислительно-восстановительных ферментов, запасы питательных веществ (включения липиды) и могут сокращаться в течение длительного времени, но медленно, развивая относительно небольшую силу сокращений. Красные мышечные волокна содержат много миосателлитоцитов и усиленно кровоснабжаются. Из них построены мышцы, выполняющие длительные тонические нагрузки, например, у птиц, совершающих длительные перелеты, это грудные мышцы. Из этих же волокон построены мышцы туловища, обеспечивающие поддержание позы.

II тип - белые мышечные волокна. Характеризуются большим диаметром, сильным развитием миофибрилл и меньшим развитием саркоплазмы, в которой содержится меньше, чем в красных волокнах, питательных запасов и митохондрий. Толстые миофиламенты в них построены из быстрого миозина. В волокнах низкая активность окислительных ферментов, а активность гликолитических ферментов (лактатдегидрогеназы и др.) - напротив, высокая. Волокна содержат большие запасы гликогена, который метаболизируется в основном с помощью анаэробного гликолиза,

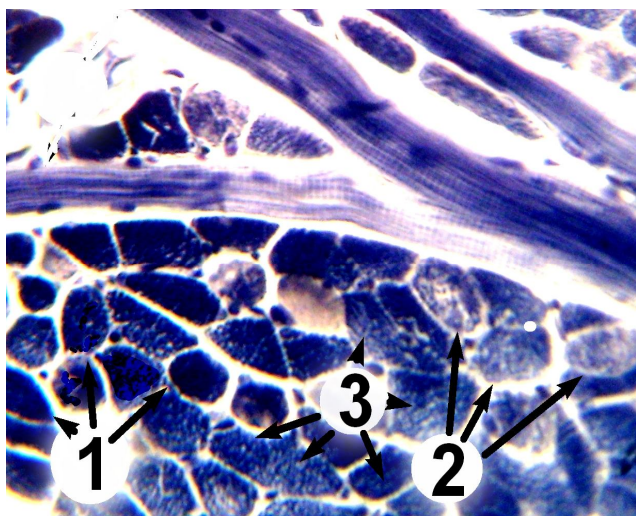


Рис. 10.9. Типы мышечных волокон.

1 – красные мышечные волокна; 2 – белые мышечные волокна; 3 – промежуточные мышечные волокна.

а количество миоглобина и липидов в них невелико. Это *быстрые, тетанические* мышечные волокна, способные вызывать сокращения большой силы, но вместе с тем быстро утомляемые. Их кровоснабжение относительно слабое. Из этих мышечных волокон по-

строены мышцы, обеспечивающие быстрые движения и сильные сокращения (мышцы конечностей). Белые мышечные волокна более быстро и выражено подвергаются гипертрофии, чем красные мышечные волокна.

IIА тип. Промежуточный тип мышечных волокон, занимающий и в структурном, и в функциональном отношении среднее положение между первыми двумя. В качестве источника энергии эти волокна используют как липиды, так и гликоген, в них в одинаковой степени протекают и окислительные, и гликолитические процессы. Эти мышечные волокна способны сокращаться достаточно быстро, с большой силой, и вместе с тем устойчивы к утомлению.

У каждого человека свое индивидуальное, генетически обусловленное соотношение трех типов мышечных волокон, чем определяются разные физические и спортивные качества и способности. В последнее время в некоторых странах с помощью биопсии и микроскопирования определяют тип мышечных волокон для отбора в спортивные секции наиболее перспективных детей.

РЕГЕНЕРАЦИЯ СКЕЛЕТНОЙ МЫШЕЧНОЙ ТКАНИ

Физиологическая регенерация. В нормальных условиях функционирования происходит старение и разрушение частей мышечных волокон. Восстановление происходит как за счет внутриклеточной, так и клеточной регенерации. Внутриклеточная регенерация призвана восстанавливать стареющие органеллы и другие части мышечных волокон. Клеточная регенерация включает размножение **миосателлитов**, превращение их в миобласты с последующим включением последних в состав предсуществующих мышечных волокон и дифференцировкой во фрагмент мышечного волокна.

Репаративная регенерация. Репаративная регенерация также осуществляется на внутриклеточном и клеточном уровне. После повреждения мышечных волокон на ранних стадиях регенераторного процесса в месте повреждения развивается воспалительная реакция. Одновременно происходит разрушение мышечных волокон на определенном участке с обеих сторон от места повреждения. Клетки воспалительного инфильтрата (нейтрофилы и макрофаги) интенсивно фагоцитируют участки мертвых тканей, микроорганизмы, расчищая зону регенерации. При сильной активации фагоцитов (что наблюдается при размождении тканей с их омертвением) продукты секреции фагоцитов могут вызывать дополнительное разрушение мышечных волокон. Вещества, образующиеся при разрушении тканей (так называемые **некрогормоны**) стимулируют регенерацию. При этом регенерации мышечной ткани предшествует регенерация кровеносных сосудов (**рева-**

скуляризация). Регенерация мышечных волокон происходит при тесном сочетании двух процессов:

- 1) формирования почек роста (внутриклеточная регенерация);**
- 2) деления и дифференцировки миосателлитов (клеточная регенерация).**

В первом случае на поврежденных отрезках мышечных волокон формируются **мышечные почки роста**, представляющие собой наплывы саркоплазмы в виде колбообразных утолщений. За счет внутриклеточной регенерации (образование в миофибриллах новых саркомеров, образование новых органелл и т.д.) почки растут навстречу друг другу.

Во втором случае происходит активация миосателлитов вблизи зоны травмы мышечных волокон. Усиленно размножаясь и дифференцируясь, эти клетки обеспечивают развитие стадий, похожих на стадии миогенеза:

1. Миобластическая стадия. Из миосателлитов образуются миобласты, которые размножаются митозом.

2. Миосимпластическая стадия. Миобласты сливаются друг с другом, образуя миосимпласты с миофибриллами в периферических и ядрами в центральных участках.

3. Стадия миотубул.

4. Стадия зрелых мышечных волокон.

Важно подчеркнуть, что миобласты могут не только сливаться друг с другом и формировать мышечные трубочки, но также включаться в мышечные почки, усиливая и ускоряя их рост навстречу друг другу.

Новообразованные участки мышечных волокон тоньше предсуществующих, часто не до конца дифференцированы (содержат ядра, лежащие в центре, как в миотубулах). Правильная дозированная нагрузка на восстановленную мышцу способствует превращению этих мышечных волокон в полноценные волокна.

Условия хорошей регенерации скелетной мышечной ткани. Полноценная регенерация поперечнополосатой скелетной мышечной ткани чаще происходит при небольших повреждениях. В последнее время благодаря методам **микрохирургии**, позволяющим восстановить сосуды и нервы, удается добиться удовлетворительной регенерации мышц и при массивных повреждениях, что позволяет **реплантировать** ампутированные при травмах конечности. Условиями хорошей регенерации мышечной ткани являются:

1. Максимальное сближение краев поврежденного мышечного волокна путем их сшивания.

2. Тщательное удаление из зоны регенерации мертвых тканей. Мертвые ткани способствуют развитию грубой рубцовой соединительной ткани, которая препятствует полноценной регенерации.

3. Тщательное восстановление непрерывности кровеносных сосудов и нервов. Достигается путем их сшивания под операционным микроскопом.

4. Сохранение целостности базальной мембраны мышечных волокон также является важным условием хорошей их регенерации. Интактная базальная мембрана препятствует проникновению в поврежденное мышечное волокно фибробластов и разрастанию соединительной ткани. Кроме того, сохраненная базальная мембрана способствует ориентации мышечных трубочек, обеспечивает нормальное микроокружение.

Рост и компенсаторно-приспособительная перестройка скелетной мышечной ткани. В онтогенезе происходят существенные изменения со стороны мышечной ткани, связанные с ее ростом и адаптацией к изменяющимся условиям функционирования.

Рост скелетной мышечной ткани и скелетных мышц происходит за счет двух процессов: **1) утолщения** и **2) удлинения** миофибрилл и всего мышечного волокна. Утолщение мышечного волокна осуществляется как за счет образования новых миофибрилл, так и за счет их утолщения путем добавления вновь синтезированных миофиламентов к предсуществующим миофибриллам (гипертрофия миофибрилл). Возможно также увеличение количества новых миофибрилл путем расщепления предварительно утолщенных предсуществующих миофибрилл. Новообразованные таким способом миофибриллы в последующем подвергаются гипертрофии. Параллельно в мышечном волокне наблюдается увеличение содержания саркоплазмы и органелл в ней.

Удлинение миофибрилл и мышечного волокна в целом в процессе роста организма происходит двумя путями: **1) путем пристройки к концам миофибрилл новых саркомеров** и **2) в результате слияния с мышечным волокном все новых и новых миосателлитоцитов.** В основе удлинения мышечного волокна лежит также образование все новых компонентов саркоплазмы.

Гипертрофия скелетной мышечной ткани и скелетных мышц - это своеобразная адаптация мышечной ткани, которая происходит при длительном возрастании мышечной нагрузки и характеризуется преобладанием анаболических процессов над катаболическими. В основе гипертрофии лежит увеличение числа и размеров (диаметра) миофибрилл, а также компонентов саркоплазмы. При тренировках на физическую выносливость происходит преимущественное увеличение объема саркоплазмы и в особенности митохондрий, а при скоростно-силовых тренировках преимущественное развитие получает миофибрилярный аппарат. При гипертрофии увеличивается также объем соединительнотканых структур и сосудов мышцы.

Атрофия скелетной мышечной ткани и мышц наблюдается при гиподинамии, денервации и голодании. В некоторых случаях (голодание, гипо-

динамика) атрофия является своеобразной адаптацией к экстремальным условиям существования. Врожденная атрофия (или правильнее, **дистрофия**) скелетной мышечной ткани наблюдается при генетических нарушениях. Она характеризуется генетическим дефектом синтеза белков **дистрофинов**, сопровождающимся снижением их содержания. Эти белки связывают миофибриллы с сарколеммой и межклеточным веществом эндомизия. Такая связь обеспечивает нормальную биологию мышечных волокон. Снижение содержания дистрофинов проявляется разрушением мышечных волокон и замещением их жировой и волокнистой соединительной тканью.

Стимуляция регенерации и гипертрофии скелетной мышечной ткани. Ускорения и полноценной регенерации скелетной мышечной ткани можно добиться следующими способами: 1) путем назначения анаболических гормонов (мужских половых гормонов или их синтетических аналогов, инсулина, гормона роста); 2) путем назначения витаминов. Особое значение имеют витамины, непосредственно участвующие в синтезе белков: **витамин B₁₂, фолиевая кислота, оротовая кислота (калия оротат)**. 3) В эксперименте показано резкое улучшение регенерации скелетной мышцы при введении в зону повреждения измельченной мышцы (“мышечного фарша”). 4) В последнее время для стимуляции регенерации поврежденной скелетной мышцы стали применять имплантацию **культуры миосателлитоцитов**. Их удается выделить из мышечной ткани и выращивать в культурах. 5) Большое значение имеют достаточно ранние дозированные функциональные нагрузки на регенерирующую мышечную ткань.

В последнее время помимо миосателлитоцитов как камбиальных клеток скелетной мышечной ткани выделяют так называемые **SP-клетки** (от англ. *side population* – **побочная, добавочная, второстепенная популяция клеток**). Показано, что клетки этой добавочной популяции стволовых клеток обнаруживаются одновременно в скелетной мышечной ткани и красном костном мозге. Они способны дифференцироваться как в миобласты, так и в клетки крови. Для выявления этих клеток используют ядерный краситель Hoechst 33342SP, который специфически связывается с ядерной ДНК указанных клеток. Окрашенные SP-клетки в последующем сортируются с помощью лазерного сортера. Установлено, что небольшое количество этих клеток (около 100), введенное внутривенно летально облученным мышам, способно полностью восстановить у них красный костный мозг. Данные клетки, введенные внутривенно мышам с моделированным дефектом гена белка **дистрофина**, обуславливающим возникновение мышечной дистрофии Дюшена, восстанавливают экспрессию этого белка в скелетных мышцах. Значение SP-клеток для регенерации скелетной мышцы до конца не изучено. Возможно, они представляют собой частично де-

терминированные стволовые клетки крови, мигрировавшие в скелетную мышечную ткань, поскольку в последнее время показано, что эти клетки, мигрируя в различные ткани и органы, способны под влиянием конкретного микроокружения превращаться в стволовые клетки этих тканей и органов. В таком случае можно предположить, что SP-клетки являются источником пополнения камбия скелетной мышечной ткани.

СТРОЕНИЕ СКЕЛЕТНОЙ МЫШЦЫ КАК ОРГАНА (Рис. 10.10). Скелетная мышца состоит из множества мышечных волокон, связанных в единое целое соединительной тканью. От соотношения в мышце трех типов мышечных волокон зависят ее силовые и скоростные качества. Количество мышечных волокон в мышцах может сильно варьировать - от нескольких сот тысяч до нескольких миллионов. Между мышечными волокнами находится РВНСТ, называемая **эндомизией**. Соединительнотканьные волокна эндомизия тесно связаны с базальной мембраной мышечного волокна и участвуют в создании его опорного аппарата (см. выше). В эндомизии проходят многочисленные микрососуды и находятся нервные стволы. Ряд мышечных волокон (10-100) окружен более толстыми прослойками РВНСТ - **перимизием**. Перимизий образован сильно разветвленными прослойками РВНСТ, отходящими от эпимизия. В перимизии находятся более крупные сосуды, питающие мышцу, и нервы. Снаружи мышца покрыта **эпимизием** - тонким прочным футляром из плотной волокнистой соединительной ткани. Общее содержание в мышце соединительной ткани может достигать 30%.

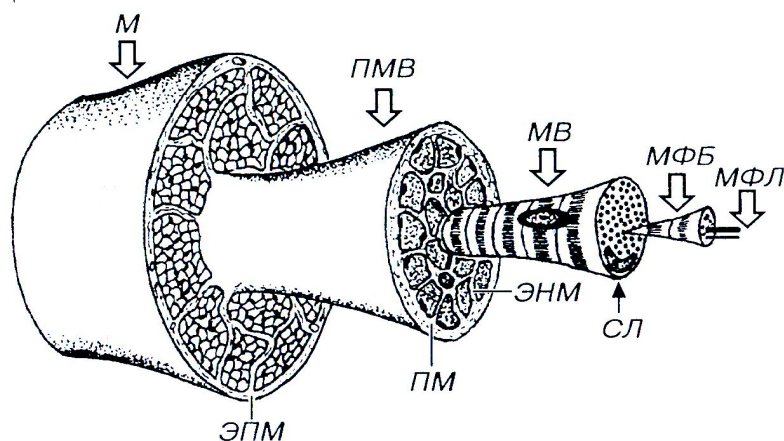


Рис. 10.10. Структурная организация скелетной мышцы. Мышца (М) покрыта эпимизием (ЭПМ), отдающим вглубь более тонкие соединительнотканьные прослойки - перимизий (ПМ), который образует оболочки вокруг пучков мышечных волокон (ПМВ). От ПМ внутрь

ПМВ отходят тончайшие прослойки РВНСТ, окружающие каждое мышечное волокно. Они называются эндомизией (ЭНМ). МВ покрыто сарколеммой (СЛ) и обладает поперечной исчерченностью, поскольку содержит поперечноисчерченные миофибриллы (МФБ). МФБ состоят из миофиламентов (МФЛ) (по В.Л. Быкову).

С концов к мышце прикрепляются сухожилия. При этом сарколемма на концах мышечных волокон образует многочисленные интердигитации, в

которые заходят и тесно вплетаются в базальную мембрану коллагеновые волокна сухожилия.

ГЛАДКАЯ МЫШЕЧНАЯ ТКАНЬ МЕЗЕНХИМНАЯ ГЛАДКАЯ МЫШЕЧНАЯ ТКАНЬ

ГИСТОГЕНЕЗ. Основным источником развития гладкой мышечной ткани является в основном *спланхнотомная мезенхима*. Ее клетки мигрируют и окружают эпителиальные зачатки тех органов, в состав которых входит гладкая мышечная ткань. Гладкая мышечная ткань сосудов кожи и мышцы, поднимающей волос, развивается из *дерматомной мезенхимы*. Начало дифференцировки гладкой мышечной ткани характеризуется удлинением мезенхимных клеток и превращением их из звездчатых в веретеновидные. В цитоплазме клеток появляются органеллы белкового синтеза, осуществляющие синтез специфических белков миофиламентов. Из этих белков производится сборка большого количества миофиламентов, и клетки начинают реагировать на раздражение сокращением. Часть клеток остается в малодифференцированном состоянии и служит источником для регенерации.

СТРОЕНИЕ. Гладкая мезенхимная мышечная ткань (Рис. 10.11, 10.12) входит в состав стенки органов пищеварительного тракта, образует мышечные оболочки кровеносных и лимфатических сосудов, бронхиального дерева, яйцеводов, матки, мочеочников, мочевого пузыря, входит в состав капсулы селезенки, обнаруживается в эндокарде.

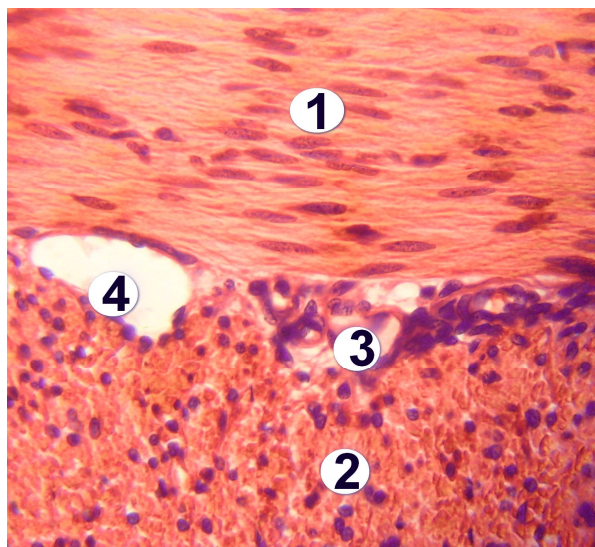


Рис. 10.11. Гладкая мезенхимная мышечная (висцеральная) ткань стенки мочевого пузыря.

1 – гладкие миоциты в продольном сечении; 2 – гладкие миоциты в поперечном сечении; 3 – межмышечная соединительная ткань; 4 – кровеносный сосуд.

Гладкая мышечная ткань стенки сосудов (*васкулярная гладкая мышечная ткань*) по ряду морфофункциональных признаков отличается от гладкой мышечной ткани другой локализации (*висцеральной гладкой*

мышечной ткани).

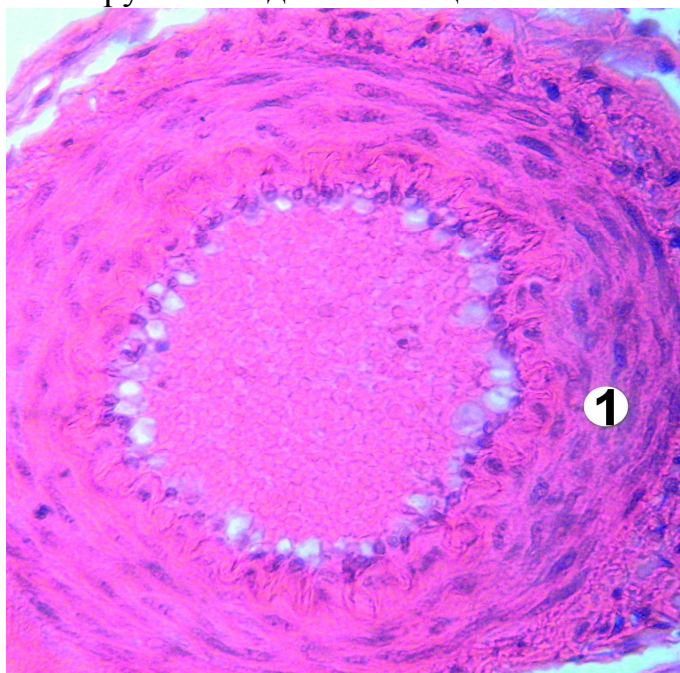
Структурно-функциональным тканевым элементом гладкой мезенхимной мышечной ткани является *гладкий миоцит*. В ряде литератур-

ных источников в качестве второго тканевого элемента выделяют *межклеточное вещество*, которое синтезируется гладкими миоцитами.

Рис. 10.12. Гладкая мезенхимная мышечная ткань (васкулярная) стенки артерии мышечного типа.

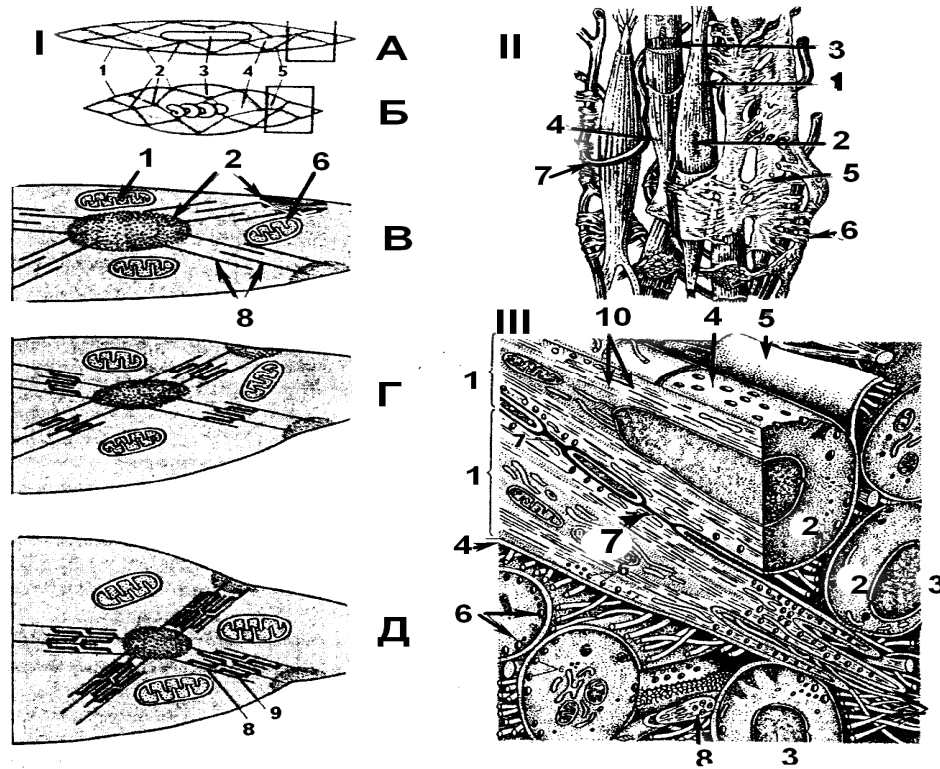
1 – гладкие миоциты.

Гладкие миоциты обычно имеют веретеновидную форму. Ее длина может варьировать от 20 до 500 мкм. Наиболее крупные гладкие миоциты находятся в миометрии матки, при этом они имеют звездчатую форму. Цитоплазма гладких миоцитов оксифильная. Ядра



их имеют палочковидную или эллипсоидную форму, содержат плотный хроматин и 1-2 ядрышка. Гладкий миоцит покрыт плазмолеммой, снаружи от которой находится тонкая базальная мембрана (пластинка), в которую вплетаются ретикулярные, коллагеновые и эластические фибриллы. Базальная мембрана отграничивает каждый гладкий миоцит от соседних миоцитов.

При исследовании в электронном микроскопе в цитоплазме гладких миоцитов обнаруживаются все органеллы общего назначения, расположенные в околядерных участках цитоплазмы: гранулярная ЭПС, осуществляющая биосинтез синтез белков межклеточного вещества; комплекс Гольджи; митохондрии. В гладком миоците имеются также элементы редуцированного саркоплазматического ретикулума в виде пузырьков и небольших цистерн. На периферии миоцитов под плазмолеммой находятся *плотные тельца*, состоящие из белка *α -актинина* и являющиеся аналогами Z-линий саркомеров (см выше). Существуют две разновидности плотных телец: 1) связанные с внутренней поверхностью плазмолеммы (сарколеммы) миоцита при помощи комплекса адгезивных белков *винкулина*, *тензина* и др. Эти плотные тельца на самом деле представляют собой срезанные поперечно пластинки, имеющие вид длинных непрерывных ребер, лежащих параллельно друг другу под сарколеммой; 2) свободно лежащие в саркоплазме *плотные пластинки*. Они располагаются в виде правильной цепочки вдоль длинной оси миоцита. К плотным тельцам



9 Рис. 10.13.
Строение

гладкого миоцита.

I – при различных функциональных состояниях: А, В – при расслаблении; Б, Д – при наибольшем сокращении; Г – при неполном сокращении. 1 - плазмолемма; 2 – плотные тельца; 3 – ядро; 4 – цитоплазма; 5 – сократительные комплексы; 6 – митохондрии; 7 – базальная мембрана; 8 – актиновые (тонкие) миофиламенты; 9 – миозиновые (толстые) миофиламенты. В, Г, Д – увеличенное изображение участка, обведенного рамкой на фрагментах А и Б (по Г.С. Катинасу);

II – схема светомикроскопического строения гладкой мышечной ткани: 1 – гладкий миоцит; 2 – ядро; 3 – пучки миофиламентов; 4 – сарколемма; 5 - эндомизий; 6 – нерв; 7 – кровеносный капилляр (по Н. Крелингу и Б. Грау);

III - схема ультрамикроскопического строения гладкой мышечной ткани: 1 – гладкие миоциты; 2 – их цитоплазма; 3 – ядра; 4 – плазмолемма; 5 – базальная мембрана; 6 – поверхностные пиноцитозные пузырьки; 7 – межклеточные соединения; 8 – нервное окончание; 9 – коллагеновые фибриллы; 10 – миофиламенты (По Р. Кристичу).

прикрепляются актиновые и промежуточные десминовые филаменты. Последние образуют в саркоплазме сложную трехмерную сеть.

Важный компонент цитоплазмы гладких миоцитов - сократительные белковые нити, или актиновые *миофиламенты*. Эти нити расположены вдоль длинной оси миоцита, а по отношению друг к другу так, что не образуют поперечной исчерченности. Актиновые миофиламенты одним концом прикрепляются к плотным тельцам. Они в отличие от скелетной мышечной ткани состоят только из белка актина (мышечного и неммышечного), не содержат тропонина и тропомиозина, более многочисленны и преобладают над миозиновыми. Актиновые филаменты взаимодействуют с толстыми миозиновыми филаментами, образуя так называемые *сократимые единицы*. В отличие от миозиновых филаментов скелетной мышечной ткани миозиновые филаменты гладких миоцитов менее стабильны. По мнению некоторых исследователей, молекулы миозина в состоянии покоя

вообще находятся в деполимеризованной форме, и миозиновые филаменты из них формируются путем сборки непосредственно перед сокращением, вновь распадаясь после него. Сборка толстых миозиновых филаментов из молекул миозина происходит при инициации сокращения, и этот процесс, а также взаимодействие актиновых и миозиновых филаментов активируют ионы кальция, поступающие из кальциевых депо - СПР, кавеол и митохондрий. Образующиеся сократительные единицы направлены под углом к длине миоцита. По этим причинам в гладких мышечных тканях не формируются миофибриллы, саркомеры и отсутствует поперечная исчерченность.

Каждый миоцит содержит многочисленные пузырьки (*кавеолы*), лежащие под плазмолеммой и открытые в сторону межклеточной среды. Этот везикулярный аппарат депонирует ионы Ca^{+2} , необходимые для сокращения, и является аналогом одновременно и *саркоплазматического ретикулума* (СПР), и *T-трубочек* в исчерченной мышечной ткани (см. выше). Кавеолы могут иметь связи с СПР. СПР и кавеолы содержат в своей мембране белки транспорта кальция. В цитоплазме гладких миоцитов обнаруживаются включения гликогена.

Механизм сокращения гладких миоцитов принципиально сходен с сокращением скелетных мышечных волокон и подробно был рассмотрен выше. Он заключается во взаимодействии актиновых и миозиновых филаментов (*теория скольжения Хью Хаксли*), которое инициируют ионы кальция, выделяемые СПР, митохондриями и кавеолами под действием нервного импульса, гуморальных факторов или других раздражителей. Поступившие в саркоплазму ионы Ca^{2+} образуют комплекс с кальцийсвязывающим белком *кальмодулином*. Комплекс "*Ca²⁺ - кальмодулин*" активирует фермент *киназу легких цепей миозина*, фосфорилирующую легкие цепи миозина. Фосфорилирование миозина придает ему способность взаимодействовать с актиновыми филаментами. В результате головки молекул миозина сформированных и активированных миозиновых филаментов начинают взаимодействовать с активными центрами актиновых филаментов. Они совершают тянущие гребковые движения, скользя вдоль актиновых филаментов. В результате повторяющихся гребковых движений миозиновых филаментов вдоль актиновых сближаются плотные тельца, что в конечном итоге ведет к сокращению гладкого миоцита. Промежуточные десминовые филаменты препятствуют сильной деформации клетки при ее сокращении. Для сокращения необходима энергия АТФ, гидролиз которой происходит медленно, что отражается на скорости сокращения.

Прекращает сокращение фермент *фосфатаза миозина*, отщепляющая фосфат от легких цепей миозина (дефосфорилирование). Важной особенностью гладких мышц является то, что не все миозиновые мостики после дефосфорилирования разрушаются: часть головок миозина остается свя-

занной с актиновыми филаментами. Это обеспечивает длительное поддержание тонуса гладких мышц без значительных дополнительных энергетических затрат.

Гладкие миоциты функционируют не изолированно, а формируют **миоцитарные комплексы**, состоящие из 10-12 гладких миоцитов. Нервные окончания могут подходить не ко всем миоцитам, а только к одному в комплексе. В составе комплекса миоциты тесно взаимодействуют друг с другом при помощи десмосом и **нексусов** - щелевых контактов. В области нексусов базальные мембраны миоцитов прерываются. Через нексусы происходит передача возбуждения от одного миоцита к соседним, в результате сокращением охватывается весь комплекс. Среди миоцитов миоцитарных комплексов выделяют пейсмекерные миоциты. **Миоциты-пейсмекеры (интерстициальные клетки Кахаля)** имеют тесные связи одновременно и с гладкими миоцитами, и с эфферентными нервными окончаниями. Вместе с тем, они сами способны генерировать потенциал действия и передавать его на соседние рабочие миоциты. В составе комплекса находятся также **камбиальные** (малодифференцированные) **миоциты**, которые служат источником регенерации мышечной ткани. Не исключается, что входящие в состав комплекса миоциты могут сочетать эти функции. Однако не во всех гладких мышечных тканях имеются пейсмекерные клетки. В связи с этим в Гистологической терминологии (2009) выделяют два вида мезенхимной гладкой мышечной ткани:

1. Унитарная, или спонтанно активная гладкая мышечная ткань. Она имеет клетки-пейсмекеры, и сокращение миоцитов инициируется одной клеткой-пейсмекером. Эту ткань называют также **миогенной гладкой мышечной тканью**.

2. Мультиунитарная, или неспонтанно активная гладкая мышечная ткань. Ее сокращение инициируется нервной тканью. Эту ткань называют также **нейрогенной гладкой мышечной тканью**.

Имея мезенхимное происхождение, гладкие миоциты генетически родственны с фибробластами и другими аналогичными клетками-продуцентами межклеточного вещества: они способны к синтезу собственного межклеточного вещества гладкой мышечной ткани, которое, как отмечалось, иногда рассматривают как второй тканевой элемент гладкой мышечной ткани.

Регенерация гладкой мышечной ткани происходит не только за счет пролиферации малодифференцированных клеток. Предполагают, что популяция гладких миоцитов может пополняться за счет дифференцировки адвентициальных клеток соединительной ткани (возможно, и за счет перипитов), а при повреждении - за счет **миофибробластов** РВНСТ в силу их близкого генетического родства. Кроме того, как свидетельствуют некоторые данные, способность к митотическому делению не утрачена и диффе-

ренцированными миоцитами. Возможна и внутриклеточная регенерация гладких миоцитов, основанная на восстановлении органелл, их гипертрофии и гиперплазии и гипертрофии клеток в целом. Таким образом, гладкая мышечная ткань регенерирует за счет как гиперплазии, так и гипертрофии.

Некоторые авторы как отдельные гистогенетические разновидности выделяют миоэпителиальную и мионейральную.

МИОЭПИТЕЛИАЛЬНАЯ ТКАНЬ. Тканевым элементом этой ткани является *миоэпителиоцит*. Источником ее развития является кожная эктодерма. Органная локализация миоэпителиальной ткани - концевые отделы и некоторые выводные протоки потовых, молочных, слезных, слюнных желез, желез пищевода и трахеи. Миоэпителиоциты дифференцируются из кожной эктодермы одновременно с секреторными клетками и являются видоизмененными эпителиальными клетками. В них содержатся цитокератиновые промежуточные филаменты, являющиеся маркером эпителиоцитов. Однако в них выявлены и десминовые филаменты – маркеры мышечных тканей.

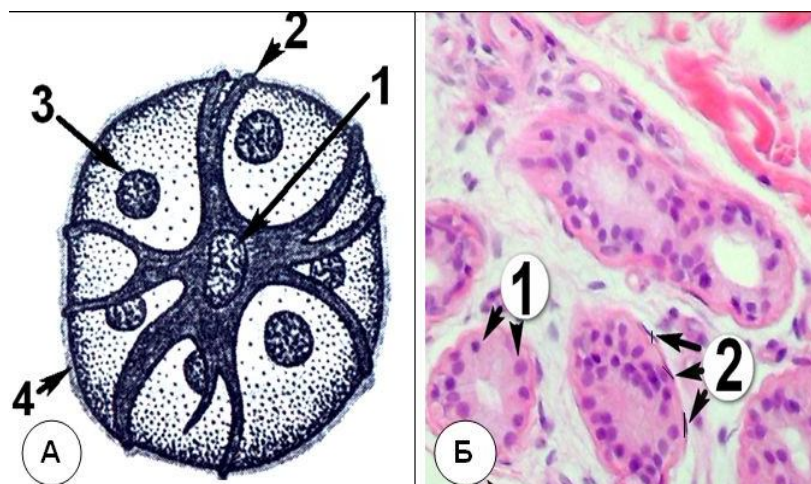
Строение (Рис. 10.14). Миоэпителиоциты концевых отделов указанных выше экзокринных желез имеют звездчатую форму и своими отростками окружают концевые отделы. В отростках содержатся актиновые филаменты, а сборка миозиновых филаментов происходит накануне сокращения и активируется ионами Ca^{2+} , высвобождающимися из кальциевых депо под воздействием нервного импульса. В результате этого миофиламенты не формируют поперечной исчерченности. Миоэпителиоциты выводных протоков чаще имеют веретеновидную форму и окружают протоки циркулярно. Кнутри от миоэпителиоцитов расположены секреторные клетки - *экзокриноциты*, с которыми они связаны с помощью десмосом.

Рис. 10.14. Миоэпителиальная ткань.

А – схема строения миоэпителиоцита: 1 – ядро клетки; 2 – отростки; 3 – ядро секреторной клетки; 4 – базальная мембрана;

Б – концевые отделы потовой железы и в

них: 1 – секреторные клетки (судорифероциты); 2 – миоэпителиоциты.



Помимо актиновых миофиламентов, в миоэпителиоцитах содержатся промежуточные кератиновые филаменты, характерные для эпителиальных тканей. Одновременно в них содержатся белки, свойственные мышечным

тканям: десмин, актин, α -актинин. Снаружи от миоэпителиоцитов находится базальная мембрана, к которой клетки прикрепляются с помощью полудесмосом. Сокращение отростков ведет к сдавлению концевых отделов и выведению из него секрета. Сокращение некоторых миоэпителиоцитов активируется гормонами. В частности, такими клетками являются миоэпителиоциты ацинусов молочных желез, активно сокращающиеся под влиянием гормона аденогипофиза *маммотропина*.

Таким образом, миоэпителиоциты формируют второй (базальный) слой эпителия экзокринных желез эктодермального происхождения и сочетают свойства как эпителиоцитов, так и миоцитов.

Регенерация. Как считают, среди миоэпителиоцитов имеются менее дифференцированные клетки, обладающие признаками камбиальных. За счет их митотического деления и дифференцировки в сократимые миоэпителиоциты происходит регенерация миоэпителиальной ткани. По другим сведениям, регенерация этой ткани происходит за счет камбиальных клеток многослойного эпителия, дифференцирующихся как в секреторные, так и в миоэпителиальные клетки.

МИОНЕЙРАЛЬНАЯ ТКАНЬ. Эта разновидность мышечных тканей входит в состав мышц радужной оболочки глаза - *мышцы, суживающей* и *мышцы, расширяющей зрачок*. Источником развития мионейральной ткани является нейроэктодерма наружного листка глазного бокала. Мышца, суживающая зрачок, залегает циркулярно в дистальной части радужной оболочки. Образующие ее миоциты по строению мало отличаются от миоцитов мезенхимной гладкой мышечной ткани. Мышца, расширяющая зрачок, располагается в задней части радужной оболочки. Она образована отростчатыми клетками, тела которых располагаются между задним пигментным эпителием и задним пограничным слоями радужки, а отростки направляются радиально от свободного края сетчатки к ее цилиарному краю. Эти клетки содержат в цитоплазме многочисленные гранулы меланина, в связи с чем получили название *миопигментоциты*. Другие авторы считают их видоизмененными клетками пигментного эпителия (*миоэпителиальными клетками*).

Иннервация мионейральной, так же, как и гладкой мышечной ткани, осуществляется вегетативной нервной системой. Регенераторные свойства этой ткани не изучены. У рептилий и птиц мышцы, суживающие и расширяющие зрачок, построены из поперечнополосатой мышечной ткани, сходной по строению со скелетной.

К видоизмененным гладким миоцитам относятся *эндокринные* миоциты мышечной оболочки приносящих и выносящих артериол почечных телец, секреторирующие фермент-гормон *ренин*. Это так называемые *юкстагломерулоциты*. Они характеризуются сильно развитым белоксинтезирующим аппаратом и редуцированным сократительным аппаратом. Сле-

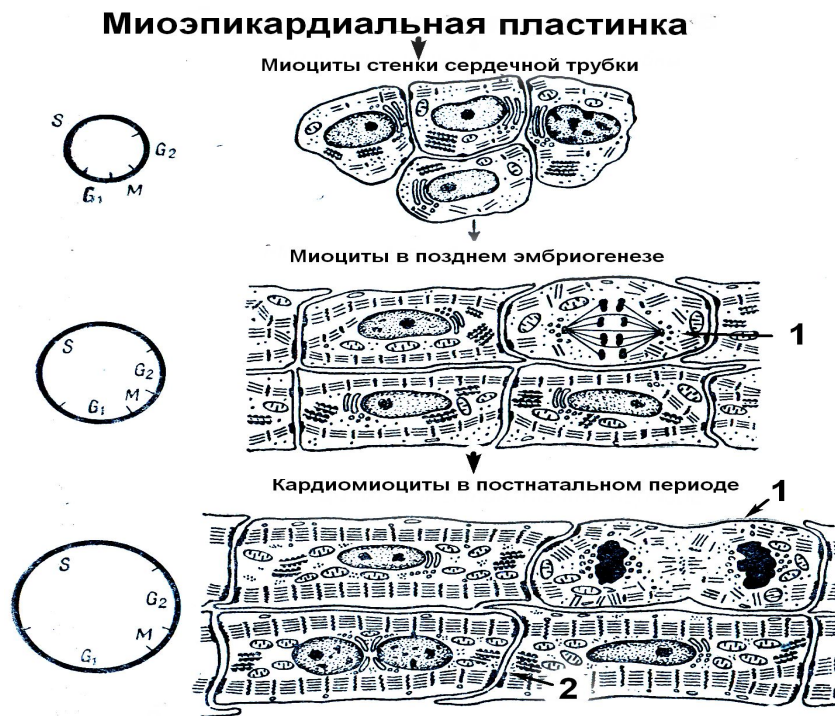
дует также упомянуть, что выраженной сократительной функцией обладают видоизмененные фибробласты РВНСТ – *миофибробласты*.

СЕРДЕЧНАЯ МЫШЕЧНАЯ ТКАНЬ

РАЗВИТИЕ (Рис. 10.15). Источником развития сердечной мышечной ткани является *миоэпикардальная пластинка* - часть мезодермы висцерального листка спланхнотома, расположенная в шейном отделе зародыша. Составляющие ее клетки превращаются в *кардиомиобласты*, которые активно делятся митозом, а затем подвергаются дифференцировке. В цитоплазме миобластов синтезируются миофиламенты, формирующие постоянные органеллы специального назначения - миофибриллы. Вначале миофибриллы не имеют исчерченности и определенной ориентации в цитоплазме. В процессе дальнейшей дифференцировки они принимают продольную ориентацию и тонкими миофиламентами прикрепляются к формирующимся уплотнениям сарколеммы (*Z-линии*).

В результате нарастающей дифференцировки миобластов миофибриллы в них приобретают поперечную исчерченность. В их цитоплазме клеток нарастает содержание органелл: митохондрий, гранулярной и агранулярной ЭПС, свободных рибосом. Миобласты постепенно превращаются в *кардиомиоциты*. В процессе дифференцировки кардиомиоциты не сразу теряют способность к делению и продолжают размножаться. В некоторых клетках может отсутствовать цитотомия, что ведет к появлению двуядерных кардиомиоцитов. Развивающиеся кардиомиоциты имеют строго определенную пространственную ориентацию, выстраиваясь в виде цепочек и образуя друг с другом межклеточные контакты - *вставочные диски*. В результате дивергентной дифференцировки кардиомиоциты превращаются в клетки трех типов: 1) *рабочие*, или *типичные, сократительные*; 2) *проводящие*, или *атипичные*; 3) *секреторные (эндокринные)*. Вследствие терминальной дифференцировки кардиомиоциты к моменту рождения или в первые месяцы постнатального онтогенеза теряют способность к делению. В зрелой сердечной мышечной ткани камбиальные клетки отсутствуют.

СТРОЕНИЕ (Рис. 10.16-10.18). Сердечная мышечная ткань образована клетками *кардиомиоцитами (миокардиоцитами)*, которые являются единственным тканевым элементом этой ткани. Кардиомиоциты соединяются друг с другом при помощи *вставочных дисков* и образуют *функциональные мышечные волокна*, или *“функциональный симпласт”*, не являющийся симпластом в морфологическом понимании.



кардиомиоцитов (две последних разновидности не показаны) и устанавливают друг с другом межклеточные контакты (вставочные диски 2; по П.П. Румянцеву, И.Л. Ерохиной).

Функциональные волокна разветвляются и анастомозируют боковыми поверхностями, в результате чего образуется сложная трехмерная сеть. Между элементами этой сети располагается рыхлая волокнистая соединительная ткань с кровеносными сосудами и нервами.

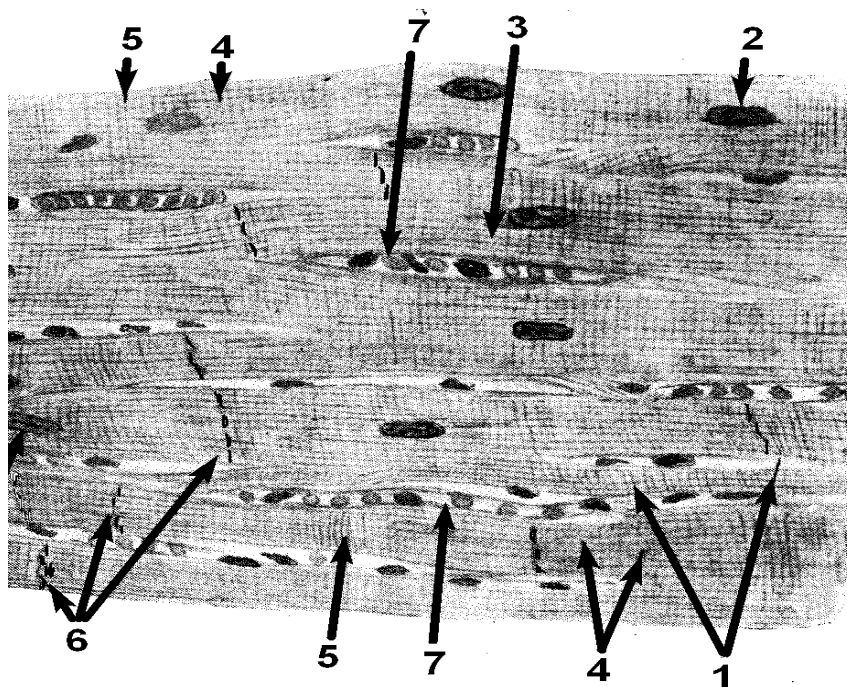


Рис. 10.15. Развитие сердечной мышечной ткани.

В процессе развития кардиомиобласти миоэпикардиальной пластинки превращаются в кардиомиоциты. Последние способны к митотическому делению (1) и последующей дифференцировке, постепенно превращаясь в зрелые кардиомиоциты. В ходе дифференцировки клетки приобретают фенотип сократительных, проводящих и эндокринных

Рис. 10.16. Строение сердечной мышечной ткани.

1 – кардиомиоцит с отростками; 2 – ядро кардиомиоцита; 3 – околоядерная саркоплазма; 4 – продольная исчерченность кардиомиоцита, образованная миофибриллами; 5 – поперечная исчерченность миофибрилл кардиомиоцита; 6 – вставочные диски; 7 – кровеносные сосуды;

Кардиомиоциты имеют вытяну-

тую прямоугольную слабоотростчатую форму. Их длина составляет от 85 до 10 мкм, а ширина – около 15 мкм. Многие клетки (более половины у взрослого индивидуума) являются двуядерными и полиплоидными.

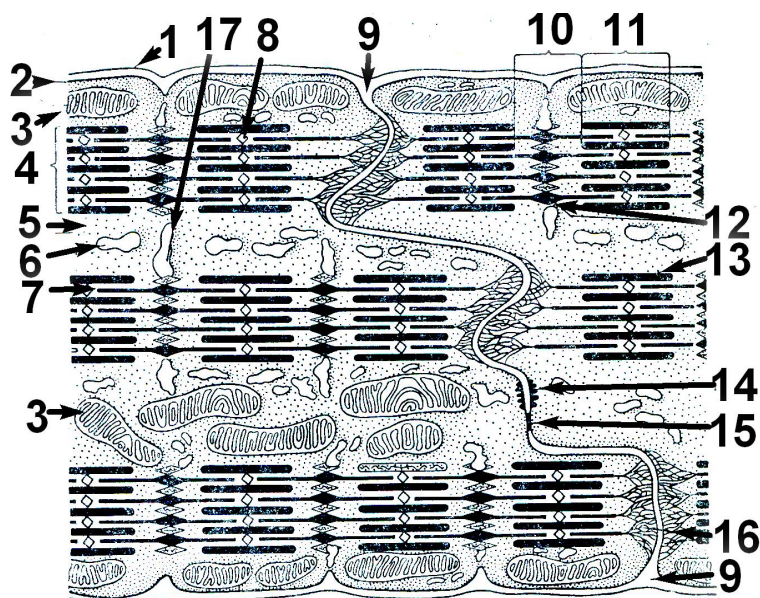
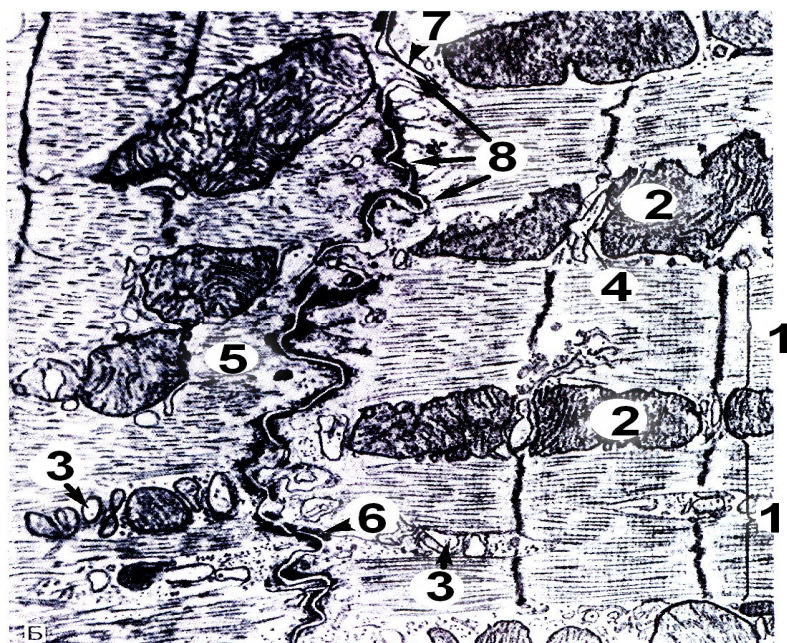


Рис. 10.17. Сердечная мышечная ткань. Схема ультраструктурной организации области контакта двух кардиомиоцитов (по В.Г. Елисееву и соавт.).

1 – базальная мембрана; 2 – плазмолемма; вместе с базальной мембраной они формируют сарколемму; 3 – митохондрии; 4 – миофибрилла; 5 – саркоплазма; 6 – L – каналы СПР; 7 – тонкий актиновый миофиламент; 8 – М-полоска; 9 – вставочный диск; 10 – I – диск; 11 – А-диск; 12 – Z-линия; 13 –

толстый миозиновый миофиламент; 14 – десмосома; 15 – нексус; 16 – зона прикрепления десмосом к плазмолемме кардиомиоцита; 17 – Т-цистерна СПР.

Рис. 10.18. Схема ультраструктурной организации области контакта двух кардиомиоцитов (по Ю.И. Афанасьеву и соавт.).



1 – миофибриллы; 2 – митохондрии; 3 – саркоплазматический ретикулум; 4 – Т-трубочка; 5 – зона прикрепления миофибрилл; 6 – десмосома; 7 – нексус; 8 – вставочный диск.

Степень полиплоидизации различна и отражает адаптивные возможности миокарда. Ядра крупные, светлые, находятся в центре кардиомиоцитов. Цито-

плазма (саркоплазма) кардиомиоцитов обладает выраженной оксифилией. В ней содержится большое количество органелл и включений. Периферическую часть саркоплазмы занимают расположенные продольно поперечноисчерченные миофибриллы, построенные так же, как в скелетной мы-

шечной ткани. В отличие от миофибрилл скелетной мышечной ткани, лежащих строго изолированно, в кардиомиоцитах миофибриллы нередко сливаются друг с другом с образованием единой структуры и содержат сократимые белки, химически отличающиеся от сократимых белков миофибрилл скелетных мышц.

Между миофибриллами находится большое количество митохондрий, формирующих цепочки.

СПР и Т-трубочки в кардиомиоцитах развиты слабее, чем в скелетной мышечной ткани, что связано с автоматией сердечной мышцы и меньшим влиянием нервной системы. В отличие от скелетной мышечной ткани СПР и Т-трубочки образуют не триады, а *диады* (к Т-трубочке прилежит одна цистерна СПР). Типичные терминальные цистерны отсутствуют. СПР менее интенсивно аккумулирует кальций.

В цитоплазме кардиомиоцитов содержатся включения липидов, гликогена, липофусцина. Липиды и гликоген являются энергетическим материалом кардиомиоцитов. При этом рабочие кардиомиоциты подавляющую долю энергии получают от процессов распада липидов, метаболизирующихся в цикле Кребса. В то же время проводящие кардиомиоциты используют энергию гликолитического метаболизма гликогена.

Снаружи кардиоциты покрыты сарколеммой, состоящей из плазмолеммы и базальной мембраны снаружи. Базальная мембрана тесно связана с межклеточным веществом, в нее вплетаются коллагеновые и эластические волокна. Она отсутствует в местах *вставочных дисков*.

Вставочные диски – комплекс межклеточных контактов, обеспечивающий структурно-функциональную связь соседних кардиомиоцитов (см. Рис. 10.17, 10.18). Благодаря вставочным дискам формируются функциональные мышечные волокна сердечной мышечной ткани. Со вставочными дисками связаны компоненты цитоскелета. Через интегрины плазмолеммы они связаны также с межклеточным веществом. В световом микроскопе вставочные диски имеют вид темных поперечных полосок. В электронном микроскопе они имеют зигзагообразный, ступенчатый вид или вид зубчатой линии. В них можно выделить горизонтальные и вертикальные участки и три структурно-функциональные зоны.

1. Зоны десмосом и адгезивных фасций. Эти зоны находятся на вертикальных (поперечных) участках дисков и обеспечивают механическое соединение кардиомиоцитов.

2. Зоны прикрепления миофибрилл. Эти зоны также находятся на поперечных участках вставочных дисков. Они служат местами прикрепления актиновых филаментов миофибрилл к сарколемме кардиомиоцита. Это прикрепление происходит к Z-полоскам, обнаруживаемым на внутренней поверхности сарколеммы и аналогичным Z-линиям.

3. Зоны нексусов (коммуникационных пятен) - места передачи возбуждения с одной клетки на другую, обеспечивающие химическую коммуникацию кардиомиоцитов. Они обнаруживаются на продольных участках вставочных дисков и содержат большое количество трансмембранных каналов - *коннексонов*. В области вставочных дисков обнаруживаются в большом количестве *кадгерины* (адгезивные молекулы, осуществляющие кальцийзависимую адгезию кардиомиоцитов друг с другом).

Типы кардиомиоцитов. Кардиомиоциты имеют разные свойства в разных участках сердца. Так, в предсердиях они способны к митотическому делению, тогда как в желудочках никогда не делятся. Помимо этого, различают три типа кардиомиоцитов, существенно отличающихся друг от друга как строением, так и функциями: *рабочие, секреторные, проводящие*.

1. Рабочие кардиомиоциты имеют структуру, описанную выше.

2. Среди предсердных миоцитов встречаются *секреторные кардиомиоциты*, которые вырабатывают *натрийуретический фактор (НУФ)*, усиливающий выделение почками натрия и воды. Кроме этого, НУФ расслабляет гладкие миоциты стенки артерий и подавляет секрецию гормонов, вызывающих гипертензию (*альдостерона* и *вазопрессина*). Все это ведет к увеличению диуреза и просвета артерий, снижению объема циркулирующей жидкости и в результате - к снижению артериального давления. Секреторные кардиомиоциты локализуются в основном в правом предсердии. Секреторные кардиомиоциты имеют хорошо развитый белоксинтезирующий и секреторный аппарат, а также содержат секреторные гранулы диаметром 0,2-0,3 мкм. Следует отметить, что в эмбриогенезе способностью к синтезу обладают все кардиомиоциты, но в процессе дифференцировки клетки желудочков обратимо теряют эту способность, которая может восстанавливаться при перенапряжении сердечной мышцы.

3. Значительно отличаются от рабочих кардиомиоцитов *проводящие (атипичные) кардиомиоциты*. Они образуют *проводящую систему сердца* (Рис. 10.19). Эти клетки примерно в два раза больше рабочих кардиомиоцитов. В них содержится незначительное количество миофибрилл, увеличен объем саркоплазмы, в которой выявляется значительное количество гликогена. Благодаря содержанию последнего цитоплазма атипичных кардиомиоцитов плохо воспринимает окраску. В клетках содержится множество лизосом и отсутствуют Т-трубочки. Функцией атипичных кардиомиоцитов является генерация электрических импульсов и передача их на рабочие клетки. Несмотря на автоматизм, работа сердечной мышечной ткани строго регулируется вегетативной нервной системой. Симпатическая нервная система увеличивает силу и частоту сердечных сокращений, а парасимпатическая – уменьшает их.

РЕГЕНЕРАЦИЯ СЕРДЕЧНОЙ МЫШЕЧНОЙ ТКАНИ. Физиологическая регенерация. Реализуется на внутриклеточном уровне и протекает с высокой интенсивностью и скоростью, поскольку сердечная мышца несет огромную нагрузку. Еще более она возрастает при тяжелой физической работе и в патологических условиях (при пороках сердца, гипертонической болезни и др.). В этих случаях происходит постоянное изнашивание компонентов цитоплазмы кардиомиоцитов и замещение их вновьобразованными. При повышенной нагрузке на сердце происходит *гипертрофия* (увеличение размеров) и *гиперплазия* (увеличение количества) органелл, в том числе и миофибрилл с нарастанием в них числа саркомеров. Это ведет к гипертрофии кардиомиоцитов. В молодом возрасте отмечаются полиплоидизация кардиомиоцитов и появление двуядерных клеток. Рабочая гипертрофия миокарда характеризуется адекватным адаптивным разрастанием его сосудистого русла. При патологии (например, пороки сердца, также вызывающие гипертрофию кардиомиоцитов) этого не происходит, и через некоторое время из-за нарушения питания происходит гибель части кардиомиоцитов с замещением их рубцовой тканью (*кардиосклероз*).

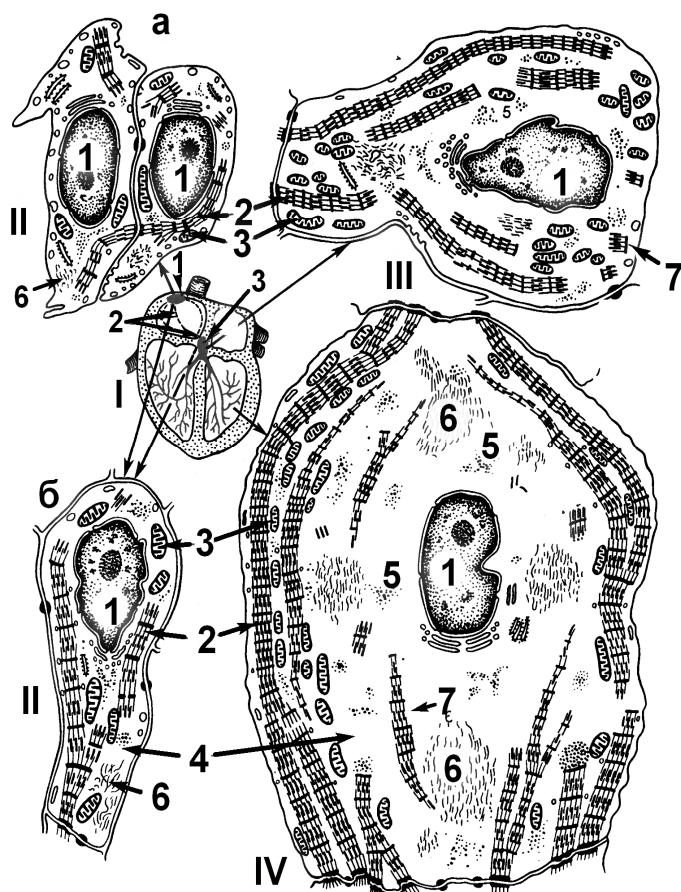


Рис. 10.19. Кардиомиоциты проводящей системы сердца. I – схема проводящей системы сердца: 1 – синоаурикулярный (синусный) узел Ашофф-Тавара; 2 – волокна, отходящие от него к предсердно-желудочному узлу; 3 – предсердно-желудочный (атриовентрикулярный) узел Кис-Фляка; II – кардиомиоциты синусного и атриовентрикулярного узла: а – Р-клетки; б – переходные клетки; III – кардиомиоциты из пучка Гиса; IV – кардиомиоцит из ножек пучка Гиса (волокна Пуркинье): 1 – ядра; 2 – миофибриллы; 3 – митохондрии; 4 – саркоплазма; 5 – глыбки гликогена; 6 – промежуточные филаменты; 7 – миофиламентные комплексы (по П.П. Румянцеву).

Репаративная регенерация. Репаративная регенерация сердечной мышечной ткани реализуется при ранениях сердечной мышцы, очаговой и

диффузной дистрофии, инфарктах миокарда. Поскольку в сердечной мышечной ткани нет камбиальных клеток, то при повреждении миокарда желудочков регенераторные и адаптивные процессы идут на внутриклеточном уровне в соседних кардиомиоцитах, которые гипертрофируются и берут на себя функцию погибших клеток. На месте погибших кардиомиоцитов образуется соединительнотканый рубец (**постинфарктный кардиосклероз**). В раннем постнатальном периоде регенерация сердечной мышечной ткани может происходить и на клеточном уровне.

В последнее время установлено, что некротическим изменениям при инфаркте миокарда подвергаются только кардиомиоциты, расположенные в зоне инфаркта, и кардиомиоциты сравнительно небольшой близлежащей зоны. Гораздо более значительное количество кардиомиоцитов, окружающих зону инфаркта, погибает несколько позднее путем апоптоза. Этот процесс является ведущим в гибели клеток сердечной мышцы и частой смерти больных. Поэтому лечение инфаркта миокарда в первую очередь должно быть направлено на подавление апоптоза кардиомиоцитов в первые сутки после наступления инфаркта.

При повреждении миокарда предсердий в небольшом объеме может осуществляться регенерация на клеточном уровне, причем этот процесс более активен у молодых индивидуумов.

Стимуляция репаративной регенерации сердечной мышечной ткани. 1. Предотвращение апоптоза кардиомиоцитов назначением препаратов, улучшающих микроциркуляцию миокарда, снижающих свертывание крови, ее вязкость и улучшающих реологические свойства крови. Успешная борьба с постинфарктным апоптозом кардиомиоцитов является важным условием дальнейшей успешной регенерации миокарда. 2. Назначение анаболических препаратов (витаминного комплекса, препаратов РНК и ДНК, АТФ и др.). 3. Раннее применение дозированных физических нагрузок, комплекса упражнений лечебной физкультуры.

В последние годы в экспериментальных условиях для стимуляции регенерации сердечной мышечной ткани стали применять трансплантацию миосателлитоцитов скелетной мышечной ткани. Установлено, что введенные в миокард миосателлитоциты формируют скелетные мышечные волокна, устанавливающие тесную не только структурную, но и функциональную связь с кардиомиоцитами. Поскольку замещение дефекта миокарда не инертной соединительной, а проявляющей сократительную активность скелетной мышечной тканью более выигрышно в функциональном и даже в механическом отношении, то дальнейшая разработка этого метода может оказаться перспективной при лечении инфарктов миокарда у людей. В последнее время широко обсуждается вопрос об использовании для лечения инфаркта миокарда стволовых клеток. Так, в экспериментах на животных показано, что **SP-клетки** мыши (см. Скелетную мышечную ткань),

трансплантированные в зону инфаркта миокарда, способны дифференцироваться в кардиомиоциты и замещать поврежденные клетки. В то же время стволовые клетки крови человека стимулируют ангиогенез (образование и рост кровеносных сосудов) в сердечной мышце крысы при инфаркте миокарда.

ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ МЫШЕЧНЫХ ТКАНЕЙ

1. Гладкая мышечная ткань. В раннем постнатальном онтогенезе отмечается дальнейшая дифференцировка миоцитов в составе оболочек полых органов. При этом наблюдается постепенное увеличение миоцитарных комплексов за счет нарастания как количества миоцитов, формирующих комплексы, так и размеров самих миоцитов. Благодаря этому происходит постепенное увеличение толщины слоев мышечной оболочки органов, достигающее максимума к моменту полового созревания. При старении происходит постепенное уменьшение размеров миоцитарных комплексов, обусловленное усилением апоптотической гибели гладких миоцитов, преобладающей над их воспроизводством. Это ведет к уменьшению толщины слоев мышечной оболочки полых органов. В некоторых случаях, наоборот, может происходить разрастание гладкой мышечной ткани (например, в предстательной железе у мужчин, в мышечной оболочке матки у женщин, во внутренней оболочке артерий при атеросклерозе).

2. Скелетная мышечная ткань. В раннем постнатальном периоде происходит окончательное созревание мышечных волокон, не завершившееся к моменту рождения. В дальнейшем идет постепенное уплотнение мышечных волокон в мышцах за счет увеличения их поперечника. В молодом возрасте происходит увеличение объема мышечной ткани за счет увеличения длины и толщины мышечных волокон. Этот процесс существенно ускоряется в подростковом возрасте. При старении в скелетной мышечной ткани наблюдаются явления частичной дегенерации и атрофии мышечных волокон, сопровождающиеся разрастанием соединительной ткани. В волокнах нарушается закономерность расположения митохондрий, которые могут гипертрофироваться с появлением гигантских форм либо дегенерируют. Снижается объем саркоплазматической сети. В отдельных миофибриллах отмечаются потеря поперечной исчерченности, фрагментация в сочетании с дезорганизацией миофиламентов. В результате разрастания соединительной ткани существенно снижаются упругость и эластичность мышц. В силу всех отмеченных изменений мышцы становятся легко утомляемыми.

Сердечная мышечная ткань. У новорожденных детей кардиомиоциты мелкие, округлые, содержат меньше саркоплазмы и миофибрилл, чем у взрослых. Миофибриллы тонкие. В связи с этим миокард в первый год

жизни менее окрашен и исчерчен, чем у взрослого. После рождения толщина и масса миокарда быстро увеличиваются за счет увеличения размеров кардиомиоцитов. Их форма из округлой становится отростчатой к 4-му году. Увеличивается объем саркоплазмы и миофибрилл. Дефинитивного строения сердечная мышца достигает к половому созреванию. При старении происходят дистрофия и атрофия кардиомиоцитов. В кардиомиоцитах уменьшается ядерно-цитоплазматическое отношение. Снижается плотность ядер. Дистрофически изменяются митохондрии. Уплотняются базальная мембрана и саркоlemma. Расширяются каналцы СПР. В кардиомиоцитах появляется пигмент старения липофусцин. Прогрессивно разрастается соединительная ткань, вследствие этого и уменьшения удельного веса кардиомиоцитов сердечная мышца становится дряблой.

ГЛАВА 11

НЕРВНАЯ ТКАНЬ

ОБЩАЯ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Нервная ткань по определению А.А. Заварзина относится к специализированным тканям. В филогенезе она возникла позднее тканей общего значения в связи с усложнением строения и поведения животных. Нервная ткань выполняет важнейшую функцию - *функцию реактивности*. Эта функция основана на способности нейроцитов воспринимать раздражения, формировать нервные импульсы, передавать их и вызывать ответные реакции. Она базируется на особенностях строения плазмолеммы нейроцитов, которая содержит большое количество *потенциал - и лиганд-зависимых ионных каналов*, а также на способности нервных клеток синтезировать и секретировать *нейромедиаторы* - особые химические вещества, при помощи которых нервный импульс передается с одного нейроцита на другой. Из нервной ткани образуется нервная система, которая выполняет функцию анализа, хранения и переработки информации, регулирует и интегрирует все системы организма, осуществляет связь его с внешней средой, формирует ответные реакции на раздражители. Нейроны в нервной ткани функционируют не изолированно, а образуют друг с другом многочисленные связи, создавая нейронные ансамбли. Подсчитано, что один нейрон формирует связи (*синапсы*) не менее чем с 1000 других нервных клеток.

Источником развития нервной ткани является *нервная пластинка* - часть эктодермы (*нейроэктодерма*). Из нее образуются два зачатка, дающие нервную ткань: *нервная трубка* и *нервный гребень*. Выделяют также третий зачаток нервной ткани - *нейрогенные плакоды*.

Тканевыми элементами нервной ткани являются два вида клеток: *нейроциты*, или *нейроны*, и клетки *нейроглии*. Нейроциты являются ведущими клетками нервной ткани, ответственными за выполнение всех ее функций. Нейроглия по отношению к нейроцитам выполняет вспомогательные функции: *трофическую, барьерно-защитную, опорную, регуляторную*, участвует в передаче нервного импульса, способствует передвижению веществ и органелл по отросткам нервных клеток (*аксоток*) и др.

До недавнего времени считалось, что в нервной ткани взрослого организма отсутствуют недифференцированные предшественники нейроцитов, поскольку в ходе эмбриогенеза все первоначально способные к делению клетки подвергаются необратимой (терминальной) дифференцировке. Нейроны являются высокоспециализированными клетками и не могут размножаться. В связи с этим регенерация нейроцитов на клеточном уровне невозможна. Она осуществляется на внутриклеточном уровне, и в силу большой функциональной нагрузки на нейроциты протекает весьма интенсивно. Вариантом внутриклеточной регенерации является регенерация нервных воло-

кон после их повреждения. Единственным исключением из этого правила считались обонятельные нейроны, имеющие недифференцированных предшественников (*базальные клетки обонятельного эпителия*).

Однако в последнее время появились сведения о наличии в нервной ткани стволовых клеток. Эти клетки, как полагают, локализуются в определенных отделах головного мозга. Такими структурами являются субэпендимальные зоны боковых желудочков, зубчатая извилина гиппокампа. Клетки, отвечающие критериям стволовых, обнаружены также в областях, где, по старым представлениям, нейрогенез невозможен, т.е. в зоне новой коры. Полагают, что стволовые клетки при повреждении мозга могут выходить из “дремлющего” состояния, мигрируют в поврежденную кору, начинают делиться и запустить латентную программу нейрогенеза.

Источником стволовых клеток, как полагают в настоящее время, может быть кора больших полушарий. Расположенные здесь стволовые клетки немногочисленны и составляют доли процента. Они могут дифференцироваться как в нейроны, так и в клетки глии. Есть данные, что эти стволовые клетки могут дифференцироваться и в ряд других клеток, не относящихся к нервной ткани. С другой стороны, экспериментально было доказано, что нервные клетки могут развиваться из других региональных стволовых клеток, в том числе, например, из стволовой клетки крови. Эти данные изменяют представления о нервной ткани как о стационарной ткани. Дальнейшие исследования в этом направлении могут найти широкое применение в клинике для лечения заболеваний нервной системы дегенеративного характера.

Нервная ткань хорошо кровоснабжается. Кровеносные сосуды в ней окружены клетками нейроглии и находятся в гелеобразном веществе, сходном с основным веществом соединительной ткани.

ГИСТОГЕНЕЗ НЕРВНОЙ ТКАНИ

Источником развития нервной ткани является *нейроэктодерма* - часть эктодермы наружного зародышевого листка, имеющая вид дорзального утолщения, лежащего над хордой (Рис. 11.1). Она называется **нервной пластинкой**. Детерминация клеток нервной пластинки происходит под влиянием индукции, исходящей от хордо-мезодермального зачатка в ходе второй фазы гастрюляции. В результате *нейруляции*, которая протекает на 18-22-е сутки эмбриогенеза, происходит образование трех зачатков нервной ткани. В результате центрального изгиба нервной пластинки вначале образуется *нервный желобок* с утолщенными и приподнятыми краями. В процессе нейруляции изгиб желобка нарастает, его края сближаются и, наконец, срастаются. Формируется *нервная трубка* (22-е сутки эмбриогенеза). Она смещается под кожную эктодерму, полностью отделяясь нее.

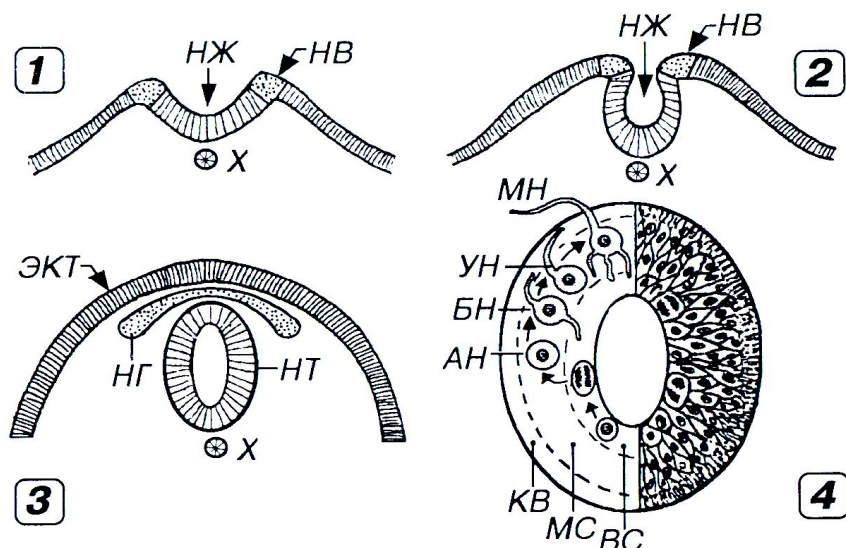


Рис. 11.1. Гистогенез нервной ткани: нейруляция (1-3) и строение нервной трубки (4). В ходе нейруляции происходит прогибание нервной пластинки (1-2) приводит к образованию нервного желоба (НЖ) с приподнятыми краями - нервными валиками (НВ). 3 - замыкание НЖ в

нервную трубку обуславливает выделение материала НВ в нервный гребень (НГ) и обособление нервного зачатка от кожной эктодермы (ЭКТ). Х - хорда. Стенка НТ у эмбриона на 3-4 нед развития состоит из трех основных слоев (изнутри кнаружи; наружная и внутренняя пограничные мембраны не отражены): вентрикулярного (ВС), содержащего камбиальные элементы и митотические делящиеся клетки, мантийного (МС), образованного клетками, мигрирующими из ВС и дифференцирующимися в нейробласты и спонгиобласты, и краевой вуали (КВ), которая содержит отростки клеток, расположенных в МС и ВС. В МС происходит последовательное превращение нейробластов из аполярных (АН) в биполярные (БН), униполярные (УН) и мультиполярные (МН), которые постепенно дифференцируются в зрелые нейроны (по В.Л. Быкову).

При образовании нервной трубки часть клеток нервной пластинки (нервные валики) формируют *ганглиозные пластинки (нервный гребень)*. Одновременно по краям от нервной трубки в краниальном отделе зародыша формируются утолщения кожной эктодермы, которые называются *нейрогенными плакодами*. Клетки плакод в силу близкого расположения к нейроэктодерме имеют нейрогенную детерминацию. Нервная трубка и нервный гребень - основные зачатки, из которых развивается нервная ткань. Из нервной трубки развиваются нейроны и макроглия центральной и периферической нервной системы. Из клеток нервного гребня образуются нейроны и макроглия спинномозговых и вегетативных нервных узлов, узлов некоторых черепномозговых нервов, мозговое вещество надпочечников, параганглии, меланоциты и клетки диффузной эндокринной системы. Из нейрогенных плакод, которые имеют нейральную детерминацию, но не участвуют в формировании нервной трубки и ганглиозных пластинок, образуются сенсорный эпителий органов вкуса, слуха и равновесия, чувствительные нейроны вестибулярного, слухового, коленчатого, каменистого, узловатого и тройничного ганглиев, нейроны обонятельной области полости носа, а также часть чувствительных нейронов ганглиев лицевого, языкоглоточного и блуждающего черепномозговых нервов.

Нервная трубка состоит из 5 слоев: 1) **внутренней пограничной мембраны**; 2) **эпендимного**; 3) **плащевое (мантийного) слоев**; 4) **краевой вуали** и 5) **наружной пограничной мембраны**. Эпендимный слой состоит из **матричных (вентрикулярных) клеток - медуллобластов**, которые интенсивно делятся митозом, в результате чего число клеток нарастает. Завершившие пролиферативные процессы медуллобласты переселяются в плащевый слой, однако при этом часть клеток остается на месте и служит для образования **эпендимной глии**. Из клеток, переселившихся в мантийный слой, в результате детерминации образуются две линии клеточной дифференцировки: **нейрогенная** и **глиогенная (спонгиогенная)**. Нейрогенная линия дает нейрон, а из глиогенной образуются все виды макроглии, за исключением эпендимной глии. Эти две формирующиеся дифференцировочные линии клеток нервной ткани оказывают друг на друга регуляторные влияния и приобретают характерные фенотипические признаки. Маркерами клеток нейрогенной линии являются **нейронспецифическая энолаза, белок-продукт гена 9,5 (PGP 9,5), белки нейрофиламентов NF-H, NF-L, NF-M** и др. Для нейроглии, в частности астроцитов, маркером является **виментин**, формирующий промежуточные филаменты, а в последующем - **кислый глиальный фибриллярный белок GFAP**. Краевая вуаль образована отростками клеток двух предыдущих слоев.

Стадии развития нейроцитов следующие: **медуллобласт эпендимного слоя → нейробласт → пронеурон → нейрон**. Превращение медуллобласта в нейробласт происходит под влиянием **нейромодуллина (GAP-43)**, который обладает протеинкиназной активностью и тесно связан с цитоскелетом клеток. Нейромодулин является белком, специфическим для аксона. Появление этого белка в клетках свидетельствует о начале дифференцировки. В ходе ее нейробласт теряет способность к делению. На ранних этапах дифференцировки в нейробластах образуется несколько коротких отростков, причем потенциально каждый из них способен превратиться как в аксон, так и в дендрит. Накопление в отростке нейромодуллина (GAP-43) приводит к превращению отростка в аксон.

Нейробласт характеризуется наличием одного отростка (**аксона**) и синтезом нейрофибрилл. В его цитоплазме содержатся развитая гранулярная ЭПС, комплекс Гольджи, многочисленные митохондрии. Нейробласты активно и строго целенаправленно мигрируют. **Пронеурон**, или молодой нейрон, быстро увеличивается в размерах, в нем появляются дендриты, большое число органелл, формируются синапсы с другими нейроцитами. **Стадия зрелого нейрона** - самая длительная. В эту стадию нейроцит приобретает дефинитивное строение и форму. Увеличивается число межнейрональных синапсов.

Целенаправленная миграция аксонов формирующихся нервных клеток обеспечивается в основном двумя механизмами. 1) Наличием особой разновидности эпендимной глии - **таницитов**, или **радиальной глии**. Танициты

имеют радиальные отростки, вдоль которых по спирали мигрируют нейробласты. 2) Наличием *хемотропизма* отростков. Представления о нем были выдвинуты С. Рамоном-и-Кахалем. Теория хемотропизма получила полное подтверждение и называется *теорией “меченых путей”* или *“верстовых столбов”*. “Верстовые столбы” - это специфические молекулярные метки, образованные молекулами клеточной адгезии (МКА): ламинином, фибронектином, коллагеном и др., которые последовательно “узнает” мигрирующий *аксон-пионер*, также содержащий в цитолемме МКА. Одной из МКА аксонов нейробласта является упоминавшийся выше *нейромодулин (GAP-43)*, а также *нейрегулин, интегрин* и др. Адгезионными молекулами других клеток и в межклеточного вещества являются интегрин, ламинин, фибронектин и др. За аксоном-пионером мигрируют аксоны других нейробластов, что в дальнейшем ведет к развитию нервных трактов и нервов. Рост аксонов прекращается после достижения ими органов-мишеней.

Клетки нервных гребней мигрируют в несколько потоков в вентральном и латеральном направлениях и, достигнув конечной точки миграции, под влиянием специфического микроокружения дифференцируются в нейроны и глиоциты нервных ганглиев, клетки мозгового вещества надпочечников, меланоциты эпидермиса.

Значительная часть нейронов в ходе гистогенеза нервной ткани погибает путем апоптоза (от 25 до 80%). Гибели подвергаются нейроны, не установившие связи с органами-мишенями и не получившие от них специфических трофических факторов. Кроме того, гибнут и нейроны, установившие связь с органами-мишенями, но сформировавшие неправильные межнейронные связи. Показано, что в ходе гистогенеза нервной ткани первоначально образуется заведомо большее, чем необходимо, количество нейроцитов (*принцип “избыточного” формирования*). Это создает определенную «степень свободы» для гистогенетических процессов. Затем лишние, с аномальными связями, дефектные или не достигшие органа-мишени нейроны подвергаются гибели. Аналогичным образом обстоит дело с межнейронными синапсами и разветвлениями отростков нейронов: вначале их образуется заведомо больше, а затем их число уменьшается. Выживанию нейронов способствуют ростовые факторы, синтезируемые нейроглией, а также ранняя функциональная активность.

При дифференцировке клеток глиогенной линии вначале образуются глиобласты. Из глиобластов образуется астроцитарная глия и олигодендроглия. Эпендимная глия образуется из клеток эпендимного слоя нервной трубки. Стадии развития глиоцитов такие: **глиобласт → проглиоцит → глиоцит (олигодендроглиоцит, эпендимоцит, астроцит)**. Из моноцитов крови, которые выселяются из сосудов, образуется *микроглия*. По некоторым представлениям, популяция клеток микроглии гетерогенна по происхождению. Одна ее часть образуется из моноцитов крови, тогда как другая имеет нейроэктодермальное происхождение.

НЕЙРОНЫ

Нейрон - это нервная клетка со всеми ее отростками и концевыми ветвлениями - нервными окончаниями. В нейроне различают 3 части: *тело (перикарион); отростки; нервные терминали (окончания)*. Отростки нейрона подразделяются на *аксон*, проводящий нервные импульсы от тела к периферии, и *дендриты*, осуществляющие проведение нервных импульсов от периферии к телу клетки.

КЛАССИФИКАЦИЯ НЕЙРОНОВ. Существует несколько подходов к классификации нейроцитов (Рис. 11.2).

1. Морфологическая классификация учитывает: 1) число отростков и 2) форму перикарионов. В соответствии с этой классификацией выделяют:

1.1. Униполярные нейроны имеют один отросток (аксон), который в последующем разветвляется на несколько отростков.

1.2. Биполярные нейроны имеют два отростка: один из них аксон, второй - дендрит.

1.3. Псевдоуниполярные нейроны. Это нейроны, от тела которых отходит один отросток, который в последующем делится на два отростка - аксон и дендрит. Как полагают, подобная пространственная организация отростков в псевдоуниполярных нейронах обеспечивает передачу нервного импульса непосредственно от дендрита к аксону, минуя перикарион.

1.4. Мультиполярные нейроны. Они имеют несколько отростков, один из которых аксон, а остальные дендриты. Эта разновидность нейронов является самой распространенной в организме взрослого человека.

Униполярные нейроны встречаются только у низших животных. Иногда к униполярным нейронам относят так называемые *амакриновые нейроны* сетчатки глаза и *межклубочковые нейроны обонятельной луковицы*. Амакриновые нейроны (греч.. *macro* – большой, *a* – отрицание) – вставочные нейроны, которые не имеют дендритов. Поэтому нервный импульс от других нейронов сетчатки у них воспринимается перикарионом. Униполярными нейронами считаются также нейробласты. Биполярные нейроны находятся в сетчатке глаза, спиральном и вестибулярном ганглиях, а псевдоуниполярные нейроны находятся только в чувствительных ганглиях. Как биполярные, так и псевдоуниполярные нейроны по функции являются чувствительными либо (значительно реже) вставочными (например, вставочными являются биполярные нейроны сетчатки глаза).

По форме перикариона нейроны делятся на *звездчатые, пирамидные, грушевидные, веретеновидные, паукообразные, клетки-канделябры* и др.

2. Функциональная классификация. Эта классификация учитывает выполняемые нейронами функции и их местоположение в составе рефлекторной дуги. Различают *двигательные, чувствительные, ассоциативные и нейросекреторные* нейроны.

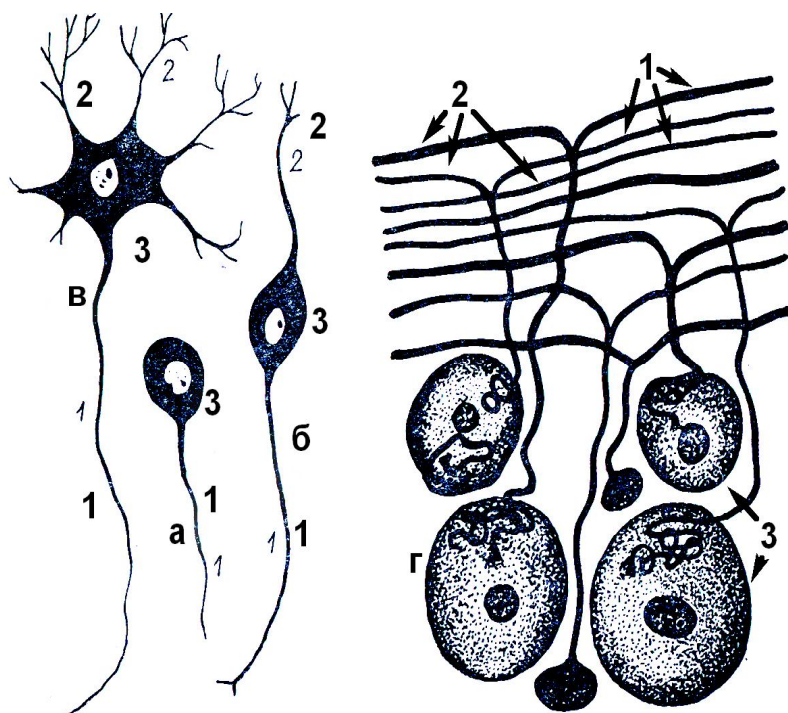


Рис. 11.2. Морфологическая классификация нейронов.

а – униполярный нейрон; б – биполярный нейрон; в – мультиполярный нейрон; г – псевдоуниполярный нейрон. В этом нейроне от тела отходит один отросток, разветвляющийся впоследствии на два отростка: дендрит и аксон. 1 – аксон; 2 – дендриты 3 – перикарион (тело нейрона).

2.1. Чувствительные, афферентные (сенсорные) нейроны. Дендриты этих нейронов заканчиваются чувствительными нервными окончаниями в тканях и органах. Воздействие на эти окончания специфических раздражителей приводит к генерации нервного импульса, передаваемого к телам нейронов, а затем по аксону либо на моторные, либо (значительно чаще) на ассоциативные нейроны.

2.2. Моторные, или двигательные, секреторные (эфферентные, эффекторные) нейроны передают сигналы на рабочие структуры (скелетные мышцы, миокард, гладкую мышечную ткань внутренних органов, сосудов, а также железы)

2.3. Вставочные (ассоциативные нейроны, или интернейроны). Это наиболее многочисленная группа нейронов (около 99,98% от всех нейронов), осуществляющих связь между нейронами.

2.4. Нейросекреторные нейроны. Это группа нейронов, специализированных на секреторной функции и вырабатывающих нейрогормоны. Нейросекреторные нейроны совмещают в себе функции и нервных, и эндокринных клеток. Они в большом количестве находятся в гипоталамусе и подробнее будут рассмотрены в главе «Эндокринная система».

3. Медиаторная классификация. Медиатор (от лат. *media* – *середина* - *посредник*) - вещество химической природы, которое вырабатывается для опосредования влияния одной клетки на другую, а в случае нервных клеток - передачи нервного импульса с одной нервной клетки на другую. Медиаторы нервных клеток называются нейромедиаторами и в разных нейронах могут иметь различную химическую природу. В связи с этим различают несколько медиаторных типов нейронов.

3.1. Холинергические нейроны. В этих нейронах в качестве нейромедиатора служит *ацетилхолин*.

3.2. Аминергические нейроны представляют собой достаточно разнообразную группу клеток, в которых нейромедиаторами служат различные биогенные амины. Эти нейроны подразделяются на:

- а) **адренергические нейроны** (медиатором является **норадреналин**);
- б) **серотонинергические нейроны** имеют в качестве нейромедиатора **серотонин**;
- в) **дофаминергические нейроны**, в которых нейромедиатором является **дофамин**;
- г) **гистаминергические нейроны** используют в качестве посредника гистамин.

3.3. Пуринергические нейроны передают нервные импульсы при помощи АТФ и других пуриновых оснований.

3.4. Пептидергические нейроны в качестве нейромедиаторов используют пептиды (вазоинтестинальный полипептид, вещество Р и др.).

3.5. Аминокислотные нейроны. В качестве нейромедиаторов эти нейроны используют различные аминокислоты. Примером могут служить **ГАМКергические нейроны**. Нейромедиатором в этих нейронах является γ -аминомасляная кислота, **ГАМК**.

В последнее время установлено, что один нейрон может вырабатывать несколько нейромедиаторов, что требует уточнения приведенной медиаторной классификации. Так, например, в гипоталамусе выделяют **пептидохолинергические** и **пептидадренергические** нейроны, которые помимо соответственно ацетилхолина и норадреналина продуцируют вещества полипептидной природы.

СТРОЕНИЕ НЕЙРОНА. Каждый нейрон состоит из трех частей: **тела (перикариона)**, **отростков** и **нервных окончаний** (терминальных ветвлений, терминалей, Рис. 11.3, 11.4, 11.5).

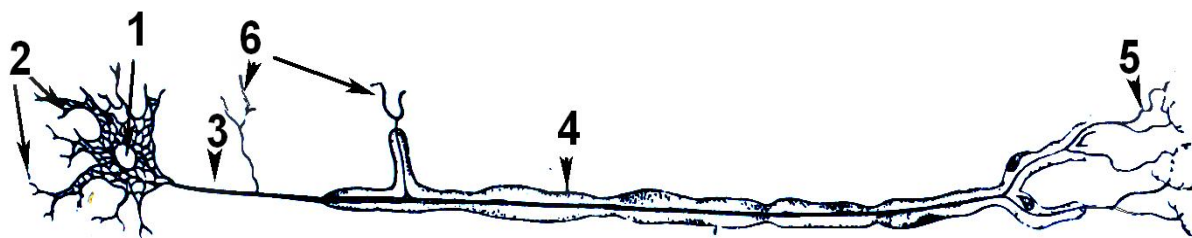
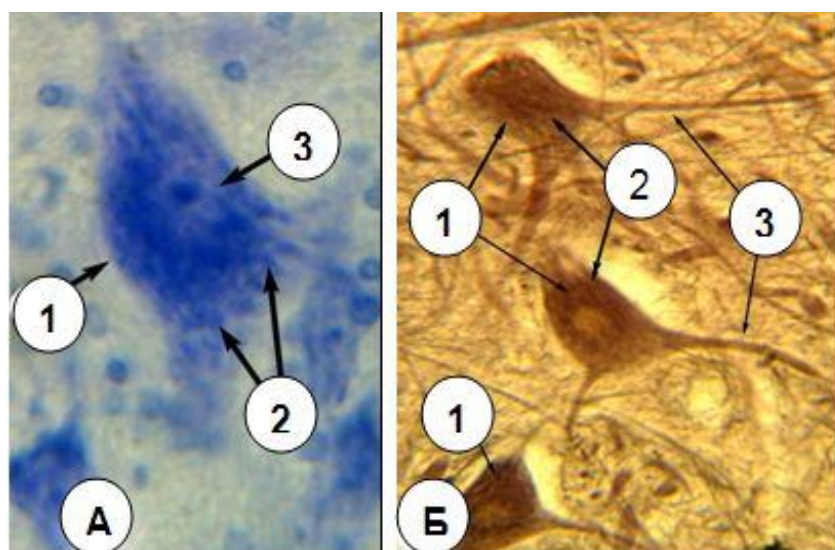


Рис. 11.3. Схема строения нейрона: 1 – тело нейрона (перикарион) с ядром; 2 – дендриты; 3 – аксон; 4 – миелиновая оболочка; 5 – концевые ветвления аксона; 6 – коллатерали аксона.

Как отмечалось, отростки нервной клетки подразделяются на два вида: **аксон (нейрит)** и **дендриты**. По аксону нервный импульс идет от тела клетки к периферии, по дендритам возбуждение передается от периферии к телу клетки. Каждый нейрон имеет только один аксон и различное количество дендритов (от одного и более).

Перикарион. Перикарион, как полагают, играет роль трофического центра нейрона. Кроме того, он осуществляет рецепцию сигналов посредством аксосоматических синапсов. В перикарионе располагается ядро нейрона и подавляющее большинство органелл. Ядро клетки крупное, округлое, содержит одно крупное ядрышко (иногда может быть 2-3 и более мелких ядрышек). В ядре нейрона существенно преобладает эухроматин, в связи с чем оно имеет светлую окраску. У лиц женского пола около ядрышка выявляются *тельца Барра*, представляющие собой инактивированную X-хромосому. Такая структура ядра характерна для клетки с высокой белоксинтезируемой функцией. Обычно нейрон имеет одно ядро, но в нейронах вегетативной нервной системы может быть до 10 и более ядер.



до 10 и более ядер.

Рис. 11.4. Строение нейрона по данным световой микроскопии.

а – хроматофильное (базофильное) вещество Ниссля в мотонейронах передних рогов спинного мозга: 1 – тело мотонейрона; 2 – хроматофильная субстанция; 3 – ядро;

б – нейрофибриллы в мотонейронах передних рогов спинного мозга: 1 - нейрофибриллы; 2 – тело мотонейрона; 3 – отростки клеток.

Цитоплазма нейрона подразделяется на *перикарион* (часть цитоплазмы, окружающая ядро) и *аксоплазму*, или цитоплазму отростков. В перикарионе при световой микроскопии основными красителями выделяется *хроматофильное вещество* (син. *субстанция Ниссля*, Рис. 11.4, а). Она выявляется в теле нейрона, в дендритах, но отсутствует в аксоне и *аксонном холмике* - месте отхождения от перикариона аксона. Отсутствие хроматофильной субстанции в аксонном холмике связано с расположением здесь развитого комплекса Гольджи. В зависимости от функционального состояния нейрона величина, расположение и количество глыбок хроматофильного вещества могут изменяться. Оно может полностью исчезать, например, при регенерации нервных отростков. Исчезновение хроматофильного вещества называется *хроматолизом*. В электронном микроскопе установлено, что хроматофильное вещество - развитая гранулярная ЭПС, компоненты которой лежат плотно и упорядоченно, анастомозируя друг с другом. Функцией гранулярной ЭПС является биосинтез белков “на экспорт”.

В цитоплазме перикариона при окраске азотнокислым серебром выявляются *нейрофибриллы* (Рис. 11.4, б), представляющие собой нити толщи-

ной от 0,5 до 3 мкм. Они идут в разных направлениях в перикарионе и в отростках нейрона и являются компонентами цитоскелета, в частности, промежуточные филаменты и микротрубочки, склеившиеся при фиксации материала в пучки, на которых осаждается азотнокислое серебро. Таким образом, нейрофибриллы по своей сути являются артефактом. С помощью электронного микроскопа показано, что цитоскелет нейронов представлен **микротрубочками (син. нейротрубочки), актиновыми микрофиламентами и промежуточными филаментами (син. нейрофиламенты)**.

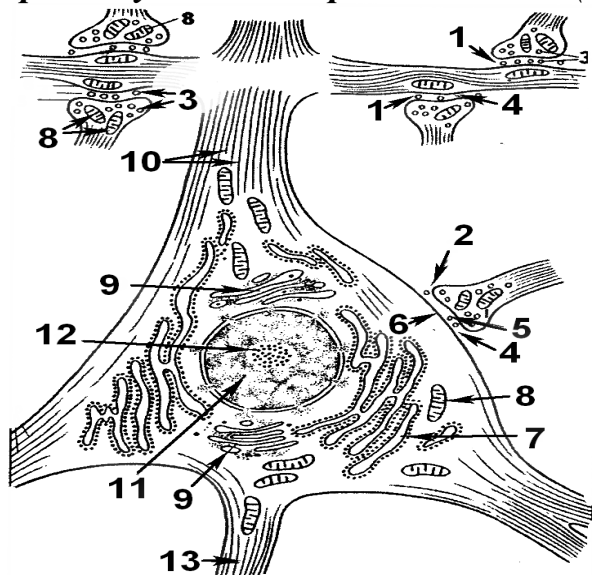


Рис. 11.5. Схема ультрамикроскопического строения нейрона.

1- аксодендритический синапс; 2 – аксосоматический синапс; 3 - синаптические пузырьки; 4 – синаптическая щель; 5 – пресинаптическая мембрана; 6 - постсинаптическая мембрана; 7 – гранулярная ЭПС; 8 – митохондрии; 9 – комплекс Гольджи; 10 – нейрофиламенты и нейротрубочки; 11 – ядро; 12 – ядрышко; 13 – аксон.

Микротрубочки и актиновые микрофиламенты имеют такое же строение, как и в других клетках. Микротрубочки при помощи специальных белков **кинезина** и **динеина** могут связываться с органеллами нейрона и участвуют в **аксональном токе**. С микротрубочками тесно связаны белки **МАР** (микротрубочко-ассоциированные протеины). Они обеспечивают стабилизацию микротрубочек и взаимодействие их с другими компонентами цитоскелета нейрона. МАР подразделяются на **высокомолекулярные протеины** (МАР1 и МАР2) и **низкомолекулярные**, или **тау-протеины**. Основной функцией нейротубул является обеспечение аксотока (см. ниже).

Актиновые микрофиламенты состоят из белка актина. Они, взаимодействуя с миозином, вызывают изменения формы перикариона и отростков нейрона и, возможно, также участвуют в аксотоке.

Нейрофиламенты - это промежуточные филаменты нервных клеток, состоящие из особых белков, характерных только для нервных клеток и являющиеся их маркерами. Эти белки имеют фибриллярную структуру и обозначаются **NF-L, NF-M, NF-H**. Определение этих белков иммуногистохимическими методами является надежным критерием фенотипической принадлежности клеток к нейронам. Нейрофиламенты представляют собой фибриллярные структуры диаметром 6-10 нм, состоящие из лежащих по спирали вышеуказанных белков. При помощи поперечных мостиков нейрофиламенты связаны друг с другом и с нейротрубочками.

Кроме перечисленных органелл, в нейрците содержится большое число митохондрий. Хорошо развиты комплекс Гольджи и гладкая ЭПС.

Расположение комплекса Гольджи в нейроне характерное: он лежит между ядром и начальным сегментом аксона, имеет крупные размеры, что определяется выраженными синтетическими процессами, упаковкой синтезированных продуктов в секреторные пузырьки и последующим транспортом их по аксону с помощью аксотока (см. ниже). Между ядром и дендритами лежат центриоли. В стареющих нейронах встречаются жировые и пигментные включения, в частности, *липофусцин* (неправильно называемый пигментом старения). Он представляет собой видоизмененные лизосомы и встречается даже в нейронах плодов. В некоторых нейронах (нейроны *голубого пятна, черной субстанции*) находятся включения меланина. Лизосомальный аппарат нейронов выражен очень сильно, лизосомы имеют различные размеры, осуществляют разрушение стареющих компонентов цитоплазмы нейрона (аутофагия), взамен которых образуются новые. Следовательно, лизосомы участвуют в постоянном обновлении компонентов цитоплазмы нейрона, т.е. во внутриклеточной регенерации.

Нейроны являются постмитотически необратимыми клетками, функционирующими на протяжении десятков лет. Поэтому в них действуют механизмы, подавляющие апоптоз. Эти механизмы являются одним из важных условий оптимального функционирования нервной ткани. С возрастом наблюдается снижение эффективности указанных механизмов, что ведет к нарастанию интенсивности клеточной гибели. Апоптоз нейроцитов резко возрастает при некоторых заболеваниях нервной системы (болезнь Альцгеймера, боковой амиотрофический склероз, поражения ЦНС при СПИДе).

Дендриты. По дендритам нервный импульс передается к перикариону. Благодаря им нейрон получает информацию от других нейронов и от нервных окончаний. Большинство нервных клеток имеют многочисленные дендриты, которые, кроме того, многократно ветвятся. В связи с этим создается возможность резкого увеличения межнейронных контактов. Так, подсчитано, что с дендритами одной клетки Пуркинье мозжечка контактируют до 200000 аксонов, а в других нейронах эти связи еще более многочисленные. В области аксодендритических связей (*синапсов*) имеются дендритные выпячивания - так называемые *дендритные шипики*, в которых могут выявляться несколько цистерн, разделенных электронноплотным материалом. Цистерны и электронноплотный материал представляют собой *шипиковый аппарат* дендритов. Он служит для депонирования ионов кальция. Дендритные шипики по сути представляют собой постсинаптический полюс аксодендритического синапса. К внутренней стороне плазмолеммы поверхности шипика (постсинаптической мемbrane) прикрепляется белковый комплекс, который осуществляет анализ получаемой нейроном информации, приходящей по аксону. Дендритные шипики лабильны. Их количество существенно возрастает при усилении функциональной нагрузки, а при старении и снижении функциональной нагрузки на нейрон снижается. Усиленное новообразование шипиков происходит в первые месяцы

жизни ребенка. Таким образом, шипики – аппарат адаптации нейронов к функциональным нагрузкам, участвующий в нейрональной памяти и обучении. В дендритах, особенно вблизи тела нейрона, встречаются все виды органелл, количество которых падает по мере ветвления дендрита. При этом толщина дендрита постепенно уменьшается.

Аксон. Аксон передает нервный импульс от тела нейрона к другим нервным клеткам или на рабочий орган. Он может иметь огромные размеры - до 1,5 м - и содержать до 99% всей цитоплазмы нейрона. В отличие от дендритов, аксон разветвляется незначительно и в основном в области терминалей, и его толщина не подвергается существенным изменениям. Начинается аксон от *аксонного холмика* - выпячивания перикариона, в котором находится сильно развитый комплекс Гольджи и отсутствует хроматофильное вещество и свободные рибосомы. С другой стороны, в нем содержится большое количество нейрофиламентов и микротрубочек. В аксонном холмике происходит генерация нервного импульса. Участок аксона, расположенный между аксонным холмиком и началом миелинизации аксона, называется *начальным сегментом*. В этой зоне находятся многочисленные аксо-аксональные синапсы, происходит суммация всех нервных импульсов, получаемых нейроном, их анализ и формирование или подавление ответной реакции. Плазмолемма нейрона в этом участке содержит множество различных ионных каналов, необходимых для деполяризации.

В центре аксона проходят ориентированные продольно пучки нейрофиламентов, а более периферически находятся нейротрубочки, микрофиламенты и другие органеллы: цистерны агранулярной ЭПС, элементы комплекса Гольджи, митохондрии. Митохондрии особенно многочисленны в концевых разветвлениях аксонов, что связано с участием их в передаче нервного импульса в синапсе. Как известно, митохондрии являются депо кальция, необходимого для транспорта синаптических пузырьков (см. раздел Синапсы). Микротрубочки в аксоне имеют характерную ориентацию: своим положительным полюсом они направлены в противоположную от тела нейрона сторону (в дендритах полюса микротрубочек могут быть ориентированы двояко). В ряде нейронов аксоны, отойдя от перикариона, формируют боковые ветви (*коллатерали*), которые возвращаются к перикариону и формируют с ним в области начального сегмента синапсы (так называемые *аутапсы*). Ауапсы, как полагают, тормозят возбуждение нейронов и являются выражением их ауторегуляции.

Аксонный ток (транспорт). Основные синтетические процессы в нейроне идут в перикарионе. Здесь же сосредоточено большинство органелл. В отростках синтетические процессы идут медленнее и менее интенсивно. Поэтому вещества и органеллы поступают в отростки из перикариона. Установлено непрерывное движение нейроплазмы от тела клетки к терминалям. Это движение называется *аксо́том* (термин распространяется как на движение веществ по аксону, так и по дендриту). Различают *ан-*

тероградный и **ретроградный** аксоток. Антероградный аксоток - это движение аксоплазмы от перикариона к терминальным ветвлениям. В свою очередь, антероградный аксоток подразделяется на **медленный** и **быстрый**. Медленный аксоток происходит со скоростью 1-5 мм в сутки. Посредством медленного аксотока транспортируются компоненты аксоплазмы с ферментами, а также элементы цитоскелета. Быстрый аксоток протекает со скоростью от 50 до 2000 мм в сутки. Он служит для транспорта большинства органелл и пузырьков с медиаторами. Существует и **промежуточный аксоток**, скорость которого занимает промежуточное положение.

Ретроградный аксоток - это аксоток от терминалей к перикариону. Он имеет скорость до 200 мм в сутки. При помощи ретроградного аксотока к перикариону доставляются вещества, синтезируемые глией, из терминалей отростков удаляются различные ненужные вещества, транспортируются синаптические пузырьки с нейромедиаторами, при помощи которых перикарион получает информацию о состоянии периферии. Путем ретроградного аксотока могут транспортироваться стареющие органеллы, которые в дальнейшем подвергаются разрушению лизосомами перикариона.

Механизм аксотока. В настоящее время считают, что структурную основу аксотока составляют нейротрубочки, с которыми связаны сократимые (моторные) белки **динеин** и **кинезин**. Эти белки состоят из легкой и тяжелой цепей, обладают АТФазной активностью и способны одним концом (головкой) взаимодействовать с микротрубочками, перемещаясь по ним подобно скольжению миозиновых филаментов вдоль актиновых в мышечных тканях. Двигательные акты заключаются в повторяющихся процессах присоединения головок динеина и кинезина к микротрубочкам, отсоединения их, прикрепления в другом участке и т.д. Другим концом молекулы кинезина и динеина связываются с различными компонентами нейроплазмы: органеллами, микровезикулами. Высвобождающаяся при гидролизе АТФ энергия затрачивается на двигательные акты. Полагают, что динеин и кинезин обеспечивают разнонаправленные транспортные процессы. Кинезин транспортирует вещества в направлении (+)-полюса микротрубочек и обеспечивает антероградный аксоток, тогда как динеин осуществляет транспортировку веществ к отрицательному концу микротрубочки и отвечает за ретроградный транспорт. Шаг перемещения кинезина и динеина вдоль микротрубочки составляет около 8 нм.

Установлено, что вокруг нейротрубочек и нейрофиламентов находится менее вязкая зона аксоплазмы, что способствует транспорту везикул. В аксотоке играет роль также гладкая ЭПС, которая является источником образования транспортных пузырьков. **Кинезин-тубулиновый** и **динеин-тубулиновый** механизмы аксотока считаются наиболее доказанными.

Кроме указанных механизмов, в аксотоке определенную роль играет нейроглия, в первую очередь, астроглия, клетки которой находятся в посто-

янных пульсирующих движениях. При этом осуществляется своеобразный массаж отростков нейроцитов, что способствует аксотоку.

Функции аксотока: 1. В нейроне большинство веществ образуется в перикарионе, там же образуются и органеллы, которые при помощи аксотока направляются в отростки и обеспечивают их функции.

2. При ретроградном аксотоке в перикарион поступает информация с периферии, в том числе и в виде веществ, синтезируемых в глиальных клетках.

3. Аксоток играет важную роль в регенерации нервных волокон.

Роль аксотока в патологии. Патология аксотока. За счет аксотока могут транспортироваться не только метаболиты и органеллы, но и вирусы бешенства, герпеса, полиомиелита. Это способствует достаточно быстрому распространению данных микроорганизмов и поражению нейроцитов. Аксоток может нарушаться при недостатке витамина В₁ (*болезнь бери-бери*), при сахарном диабете, при подагре. Нарушение аксотока ведет к дегенеративным изменениям нервных отростков и сопровождается потерей или снижением чувствительности и двигательных процессов.

Нейролема - это клеточная мембрана нейрона. Она имеет такое же строение, как в других клетках, однако в функциональном отношении обладает некоторыми особенностями, в частности, повышенной способностью пропускать ионы, которые перемещаются за счет работы энергозависимого *калий-натриевого насоса (энергозависимые ионные каналы)*. Калий-натриевый насос создает внутри клетки более высокую концентрацию ионов калия и более низкую концентрацию натрия по сравнению с внеклеточной средой. В покое происходит постепенная утечка калия во внеклеточную среду, что создает *потенциал покоя*, равный -70 мВ. При раздражении плазматическая мембрана нейрона быстро пропускает натрий внутрь клетки, а калий - наружу. Возникает *потенциал действия*, или *нервный импульс*. Его генерация происходит в области аксонного холмика. Дальнейшую передачу нервного импульса осуществляет нейролема в виде волны деполяризации. Более подробно механизмы генерации нервных импульсов рассмотрены в курсе физиологии.

НЕЙРОГЛИЯ

Нейроглия является второй разновидностью клеток нервной ткани. Составляющие нейроглию клетки *глиоциты* в процессе развития нервной ткани образуются из материала нервной трубки (нейроглия ЦНС) и нервного гребня (нейроглия периферической нервной системы) параллельно с нервными клетками. Количество глиальных клеток как минимум в 10 раз превышает число нейроцитов, а их объем в ЦНС составляет около 50%. Термин "*нейроглия*" (в переводе с греческого означающий "нервный клей": *neuron* - нервная клетка + *glia* - клей) предложил известный немецкий патолог Р. Вирхов, который считал, что при помощи глии происходит склеи-

вание нейронов в единое целое и заполнение промежутков между ними и нервными волокнами (по первоначальному представлению Р. Вирхова, глия является неклеточным материалом). Лишь позже была доказана клеточная природа нейроглии. Глиальные клетки, в отличие от нейронов, способны к делению. Эта способность возрастает при повреждении мозга, что ведет к формированию *глиальных рубцов*. Кроме того, из-за способности к делению глиоциты могут формировать доброкачественные и злокачественные опухоли мозга (*опухоль, происходящие из нейроцитов, точнее, из медуллобластов, возможны только в раннем постнатальном периоде*).

Клетки глии выполняют трофическую, опорную, разграничительную, защитную, в том числе и фагоцитарную, секреторную функции, участвуют в проведении нервного импульса по нервным волокнам, поддерживают гомеостаз нервной ткани, участвуют в образовании гематоэнцефалического барьера (ГЭБ).

КЛАССИФИКАЦИЯ НЕЙРОГЛИИ

Нейроглия подразделяется на макроглию и микроглию. В свою очередь, макроглию делят на макроглию ЦНС и макроглию периферической нервной системы (ПНС). Макроглия ЦНС и ПНС имеют разное происхождение, различное строение и функции, а также молекулярные маркеры.

1. НЕЙРОГЛИЯ ЦНС

Макроглия			Микроглия
<u>Астроциты</u> 1. Волокнистая (белое вещество) 2. Плазматическая (серое вещество)	<u>Олигодендроциты</u> 1. Перинейрональные 2. Внутривертебральные 3. Межвертебральные 4. Околовертебральные 5. Периваскулярные 6. Сателлитные (перинейрональные)	<u>Эпендимоциты</u> 1. Столбчатые 2. Реснитчатые 3. Эпендимоциты сосудистого сплетения 4. Танициты 5. Супраэпендимные клетки Колмера 6. Хороидная глия	<i>Глиальные макрофаги</i>

2. НЕЙРОГЛИЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

- 1) Шванновские клетки (нейролеммоциты): а) миелинообразующие; б) миелиннеобразующие; в – терминальные шванновские клетки
- 2) Сателлитоциты (мантимальные клетки)

1. НЕЙРОГЛИЯ ЦНС

Как видно из таблицы, макроглия ЦНС подразделяется на две разновидности: *макроглию* и *микроглию*, или *глиальные макрофаги*. В свою

очередь, макроглия подразделяется на *эпендимоциты*, *астроциты* и *олигодендроциты*. Строение нейроглии отражено на рис. 11.6 и 11.7.

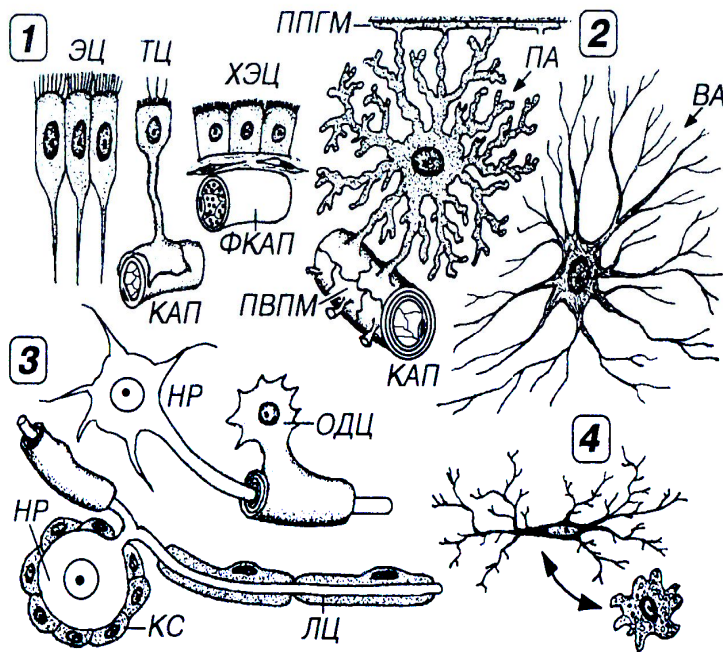


Рис. 11.6. Строение различных видов нейроглии в нервной системе человека. 1-3 – макроглия; 4 – микроглия.

1 – эпендимная нейроглия: ЭЦ – эпендимоциты; ТЦ – танициты; ФКАП – фенестрированный капилляр; ХЭЦ – хороидные эпендимоциты; ПА – плазматические астроциты; ВА – волокнистые астроциты; ППГМ – поверхностная глиальная пограничная мембрана; ПВПМ – периваскулярные пограничные мембраны; КС – клетки-

спутники; НР – тело нейрона; ЛЦ – лимфоциты; ОДЦ – олигодендроциты (по В.Л. Быкову).

Эпендимоциты (греч. *Ependyma* - одежда). Эпендимоциты выстилают центральный канал спинного мозга, полости желудочков головного мозга. К этой разновидности нейроглии относят также *менинготелий* - однослойный плоский эпителий, покрывающий мозговые оболочки. Некоторые исследователи считают специализированными разновидностями эпендимоцитов *радиальные глиоциты*, обеспечивающие целенаправленную миграцию нейробластов в эмбриогенезе, и *питуициты*, отростчатые глиальные клетки задней доли гипофиза, формирующие трехмерную сеть, окружающую аксоны нейросекреторных ядер гипоталамуса, поступающих в нейрогипофиз. По другим представлениям, радиальная глия и питуициты представляет собой разновидность астроглии.

Эпендимная глия имеет вид однослойного эпителия, в связи с чем часто расценивается как эпителиальная ткань (по Н. Г. Хлопину - *эпителий эпендимоглиального типа*). В большинстве случаев (но не всегда) клетки эпендимной глии расположены на базальной мембране. На поверхности, обращенной в сторону ликвора, на глиальных клетках имеются реснички. От базальной части клеток отходят отростки, которые могут проникать через всю толщину спинного или головного мозга и соединяться друг с другом на наружной поверхности, участвуя в образовании *наружной глиальной пограничной мембраны*. Боковыми сторонами эпендимоциты связаны друг с другом при помощи межклеточных контактов.

В области сосудистых сплетений, секретирующих спинномозговую жидкость (*ликвор*), находится разновидность эпендимоглии, представленная

хороидными эпендимоцитами. Клетки этой глии имеют кубическую форму и покрывают выпячивания мягкой мозговой оболочки, вдающиеся в просвет желудочков головного мозга. Апикальные поверхности хороидных эпендимоцитов имеют многочисленные микроворсинки, базальные - формируют множество отростков, переплетающихся и образующих своеобразный базальный лабиринт. Боковыми поверхностями клетки тесно связаны друг с другом с помощью межклеточных контактов.

Танициты, находящиеся в стенках 3-го желудочка, воронкового кармана и срединного возвышения, также относятся к эпендимоглии. Они имеют кубическую или призматическую форму. На апикальной поверхности клетки содержат микроворсинки и отдельные реснички. От их базальной поверхности отходит отросток, идущий к капилляру и образующий на нем пластинчатое расширение. В отдельных участках желудочков мозга на поверхности эпендимной глии находятся **супраэпендимные клетки,** к которым относятся **клетки Колмера** и **супраэпендимные нейроны.** Клетки Колмера имеют развитый лизосомальный аппарат и считаются макрофагами. Супраэпендимные нейроны имеют длинный аксон, заканчивающийся синапсом на эпендимоцитах либо в субэпендимном пространстве на отростках окружающих желудочки нейронов. Полагают, что супраэпендимные нейроны регистрируют изменения ликвора и передают информацию эпендимоцитам и околожелудочковым нейронам. Они же синтезируют и секретуют в ликвор нейромедиаторы и биологически активные вещества, а также регулируют деятельность околожелудочковых нейронов.

Радиальная глия является специализированной эмбриональной эпендимоглией. Ее клетки участвуют в целенаправленном перемещении аксонов нейроцитов во время нейрогенеза. К радиальной глии относят также **клетки-волокна Мюллера** сетчатки и **клетки Бергмана** коры мозжечка, выполняющие опорную функцию.

Функции эпендимоглии: опорная, защитная, секреторная (секреция церебральной жидкости), разграничительная, трофическая. Эпендимоглия участвует в образовании **нейро-ликворного** и **гемато-ликворного барьеров** (соответственно барьеры между нейроцитами и ликвором; кровью и ликвором). Эпендимоциты осуществляют транспортную функцию, так как участвуют в транспорте нейrogормонов гипоталамуса и в других транспортных процессах. Танициты осуществляют транспорт веществ из ликвора в кровеносные сосуды, тем самым обеспечивая связь между этими двумя жидкими системами мозга.

Астроцитная глия (от греч. Astron – звезда; звездчатая глия). Астроциты при помощи своих достаточно протяженных отростков формируют в ЦНС пространственную сеть, пронизывающую всю нервную ткань и являющуюся опорной структурой для нейронов головного и спинного мозга. Маркером астроглии является **глиальный фибриллярный кислый белок (ГФКБ),** из которого состоят промежуточные филаменты. Существуют две

разновидности астроцитов: *протоплазматические* и *фиброзные (волоконистые)*. В сером веществе преобладают протоплазматические, в белом - волокнистые астроциты. Протоплазматические астроциты имеют короткие и толстые отростки, богатые цитоплазмой с различными органеллами, включениями гликогена и с невысоким содержанием промежуточных филаментов. Волокнистая астроглия имеет тонкие длинные отростки, в которых содержится большое количество фибриллярного аппарата. За счет отростков астроглиоцитов создаются глиальные опорные и разграничительные структуры (мембраны) в белом и сером веществе. Вокруг сосудов астроциты создают *периваскулярные глиальные пограничные мембраны* и участвуют в образовании *гематоэнцефалического барьера (ГЭБ)*. Эти мембраны представляют собой мембранные площадки отростков многих астроцитов, контактирующие между собой с формированием сплошной вокругсосудистой мембраны. Кроме того, таким же образом формируются глиальные оболочки вокруг тел нейроцитов и поверхностная *глиальная пограничная мембрана под мягкой мозговой оболочкой (менинготелий)*. При помощи отростков астроциты контактируют не только друг с другом, но и с клетками олигодендроглии и эпендимоглии. Таким образом, формируются многоклеточные многофункциональные ансамбли.

Функции астроглии: 1) *опорно-механическая функция*; 2) *барьерно-защитная функция* (участие в образовании ГЭБ; кроме того, астроциты имеют выраженную способность к фагоцитозу, переработке и представлению антигенов, выработке медиаторов иммунных реакций, стимуляции Т-лимфоцитов); 3) *разграничительная функция* - участвует в образовании пограничных и разграничительных глиальных мембран, в частности, периваскулярных пограничных мембран и поверхностной пограничной мембраны мозга; 4) *транспортная функция* (участие в аксоцитозе). Установлено, что астроциты осуществляют постоянные пульсирующие движения, массируя отростки нервных клеток и способствуя передвижению по ним веществ; 5) *трофическая функция* - астроциты обеспечивают поступление к нейронам питательных веществ. Они способны захватывать из крови макроэргические соединения, глюкозу, которую превращают в лактат и передают его нейронам; 6) *регуляторная и метаболическая функции* (астроциты способны захватывать медиаторы из синаптической щели и передавать их нейронам, участвуют в метаболизме медиаторов). Астроциты имеют на своей поверхности многочисленные рецепторы к различным регуляторным веществам. Изменяя свои функции под влиянием этих веществ, они регулируют многие функции ЦНС. Кроме того, эти клетки сами способны синтезировать регуляторные вещества (например, *энкефалины, соматостатин* и др.); 7) *пластическая функция* (при повреждении мозга астроциты участвуют в фагоцитозе разрушенных клеток и формируют глиальный рубец); 8) *секреторная функция* астроцитной глии заключается в выработке интерферонов, интерлейкинов, соматостатина, энкефалинов и ряда других регу-

ляторных веществ; 9) **информационная функция**. Благодаря многочисленным связям с помощью отростков друг с другом и с олигодендроглией астроциты формируют в ЦНС трехмерную пространственную сеть. Поскольку среди межклеточных контактов содержится большое количество щелевых соединений (нексусов), в этой сети создается возможность быстрой **вненейронной** передачи информации из одного участка ЦНС в другой.

Олигодендроциты (греч. *oligos* – малый + *dendron* – дерево + *kytos* – клетка). Эта разновидность нейроглии глии имеет небольшое число тонких отростков. Тела клеток имеют небольшие размеры (меньшие, чем тела астроцитов) и треугольную форму. При электронной микроскопии в клетках выявляется белоксинтезирующий и секреторный органомы, содержится большое количество митохондрий и лизосом, а также включений гликогена. Клетки с помощью отростков образуют оболочки вокруг тел нейроцитов (в последнее время показано, что также и вокруг астроцитов и олигодендроцитов). В связи с этим олигодендроциты ЦНС делятся на несколько групп. Можно выделить олигодендроглию серого и белого вещества. В сером веществе мозга клетки олигодендроглии (**сателлитоциты**) контактируют с телами нейронов, участвуя в формировании вокруг них глиальные оболочки (по некоторым данным, иногда эти оболочки носят характер миелиновых). Вокруг отростков нервных клеток в сером веществе олигодендроциты формируют безмиелиновые и (реже) миелиновые оболочки. В белом веществе эти глиоциты формируют миелиновые нервные волокна, которые придают ему характерный белый цвет. В отличие от периферической нервной системы в ЦНС один олигодендроцит принимает участие в миелинизации многих нервных отростков.

Микроглиоциты. Микроглия, как принято считать, является разновидностью макрофагов. В последнее время высказывается предположение, что клетки микроглии неоднородны: одни имеют мезенхимное (моноцитарное), а другие – эктодермальное происхождение.

Микроглиоциты находятся только в ЦНС, как в сером, так и в белом веществе. Их количество составляет 3% от всех клеток ЦНС. Они имеют небольшие размеры, плотную цитоплазму и тонкие длинные ветвящиеся отростки. На препаратах, окрашенных гематоксилином и эозином, эти клетки можно определить по гипербазофильным ядрам разной формы (овальные, S-образные, C-образные, удлинённые и др.), контрастирующим с отличающимися от них овальными ядрами глиоцитов других разновидностей. В цитоплазме микроглиоцитов содержится множество лизосом, тогда как другие органеллы развиты в меньшей степени.

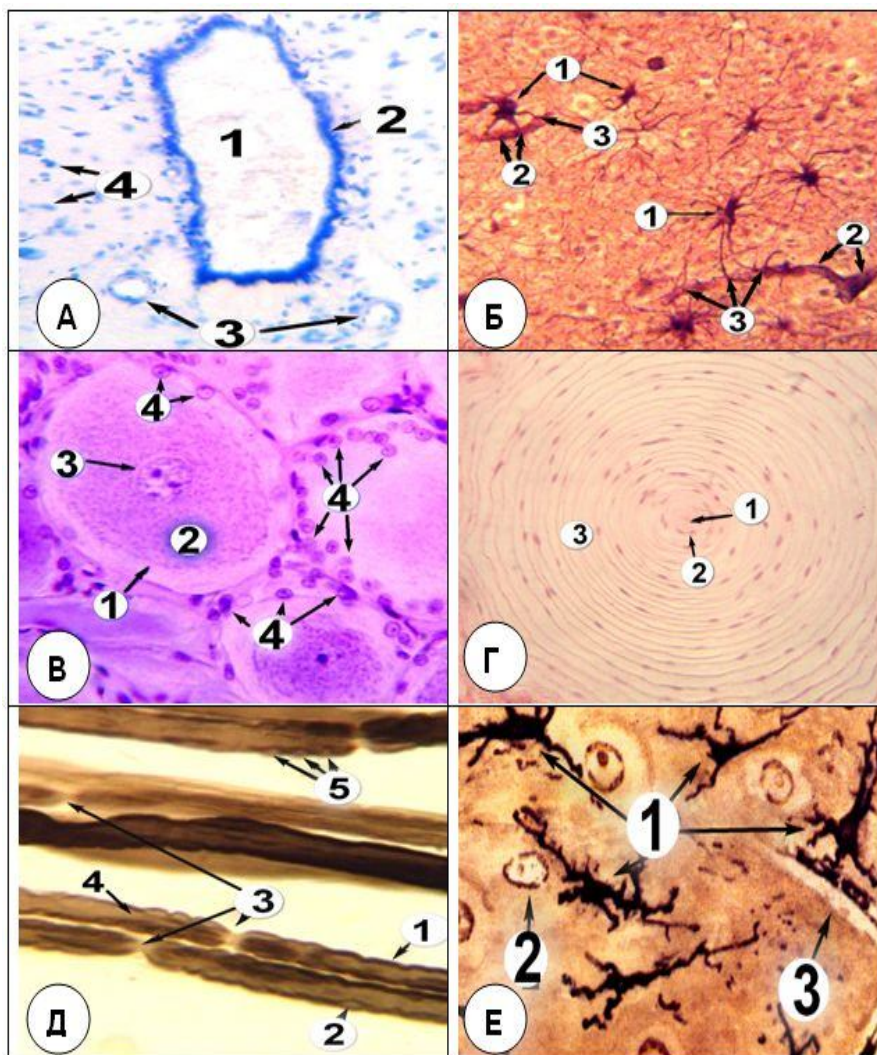


Рис. 11.7. Строение различных видов глии.

а – эпендимоциты центрального канала спинного мозга: 1 – центральный канал; 2 – эпендимоциты; 3 – кровеносные сосуды; 4 – тела глиоцитов других видов;

б – астроциты: 1 – астроциты; 2 – гемокapилляр; 3 – отростки астроцитов, формирующие поверхностную глиальную пограничную мембрану;

в – ганглионарные (сателлитные) глиоциты спинального ганглия: 1 – плазмолемма нейрона; 2 – цитоплазма, 3 – ядро нейрона; 4 –

мантйные глиоциты, формирующие оболочку вокруг тела нейрона;

г – леммоциты несвободного инкапсулированного нервного окончания (тельца Фатер-Пачини): 1 – дендрит чувствительного нейрона; 2 – леммоциты, окружающие дендрит; 3 – соединительнотканная капсула окончания;

д – леммоциты миелиновых нервных волокон: 1 – миелиновая оболочка, образованная леммоцитами; 2 – место расположения ядра леммоцита; 3 – место контакта двух леммоцитов;

е – микроглия: 1 – глиальные макрофаги; 2 – ядра нервных клеток; 3 – кровеносный сосуд.

Функции микроглии. Глиальные макрофаги активно передвигаются по нервной ткани и проявляют фагоцитарную активность, поглощают гибнущие нейроны и нервные волокна. Эта их функция особенно важна в эмбриогенезе, когда микроглиоциты фагоцитируют продукты распада погибших путем апоптоза избыточных нейроцитов. При травмах мозга микроглиоциты теряют отростчатую форму и округляются. Такие клетки часто называют **зернистыми шарами**. Активированные микроглиоциты способны к переработке и представлению антигенов Т-лимфоцитам и астроцитам, продукции медиаторов иммунных реакций. При активации микроглиоциты приобретают способность к пролиферации, выраженному фагоцитозу. Кроме того, популяция этих клеток пополняется за счет моноцитов крови. По-

мимо участия в элиминации клеточного детрита, образующегося при травмах, микроглия участвует в патогенезе многих других заболеваний ЦНС деструктивного характера (болезнь Альцгеймера, сирингомиелия, рассеянный склероз, аутоиммунный энцефалит и др.).

2. НЕЙРОГЛИЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Глия ПНС представлена шванновскими клетками (*нейролеммоцитами*), *ганглионарными глиоцитами* и *терминальными шванновскими клетками (терминальными нейролеммоцитами)*.

1. Нейролеммоциты (шванновские клетки) аналогичны олигодендроцитам ЦНС. Все нейролеммоциты делятся на *миелинообразующие* и *миелиннеобразующие*. Миелинообразующие леммоциты формируют миелиновые, а миелиннеобразующие – соответственно безмиелиновые нервные волокна. Образование этих волокон и их строение будут рассмотрены ниже, в разделе Нервные волокна. Шванновские клетки, в особенности миелинообразующие, имеют развитые органеллы белкового синтеза, митохондрии и лизосомы. Для миелинообразующих леммоцитов характерна высокая экспрессия белка *периаксина*, который стабилизирует миелин.

2. Ганглионарные глиоциты (сателлитные глиальные клетки) окружают тела нейронов чувствительных и вегетативных ганглиев.

3. Терминальные шванновские клетки (терминальные нейролеммоциты). Это глия нервных окончаний, участвующая в образовании *несвободных нервных окончаний* (см. Чувствительные нервные окончания).

Функции леммоцитов. 1) барьерно-защитная функция; 2) изолирующая функция - изоляция рецептивных зон и отростков нейроцитов, 3) выработка миелина и обеспечение его структурно-функциональной целостности (миелинообразующие леммоциты); 4) контроль за состоянием цитоскелета нервных отростков; 5) леммоциты обеспечивают концентрацию потенциалзависимых натриевых каналов исключительно в области перехватов Ранвье; 6) участие в проведении нервного импульса; 7) фагоцитоз миелина и участие в регенерации нервных волокон. Участие в обеспечении трофики нейронов, регуляции их функциональной активности.

НЕРВНЫЕ ВОЛОКНА

Отростки нервных клеток практически никогда не существуют изолированно. Они тесно взаимодействуют с клетками нейроглии, формируя нервные волокна. **Нервное волокно** представляет собой отросток (отростки) нервной клетки, окруженный(е) оболочкой из глиальных клеток. Отростки нейрона в составе нервного волокна называются *осевыми цилиндрами*. В зависимости от строения покрывающих их оболочек выделяют два вида нервных волокон: *миелиновые* и *безмиелиновые*.

СТРОЕНИЕ. В **безмиелиновых нервных волокнах** (Рис. 11.7, 11.10) отростки нейронов находятся в углублениях на поверхности нейролеммо-

цитов. В результате нервный отросток оказывается окруженным и собственной плазмолеммой, и плазмолеммой леммоцитов.

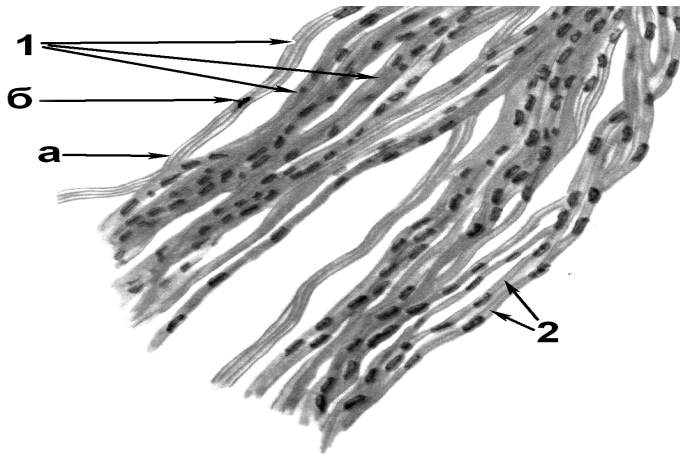


Рис. 11.7. Безмиелиновые нервные волокна: 1 – нервное волокно; а – цитоплазма, б – ядро леммоцита; 2 – осевой цилиндр. Он в определенном смысле «подвешен» на дубликатуре цитолеммы леммоцита, напоминающей брыжейку кишки и названной *мезаксоном* (буквально - брыжейкой аксона). Безмиелиновые нервные во-

локна содержат несколько осевых цилиндров (до 20), по строению напоминают электрический кабель и поэтому называются нервными волокнами *кабельного типа*. В безмиелиновых нервных волокнах в отличие от миелиновых отсутствуют **перехваты Ранвье** (см. ниже), поскольку образующие оболочку леммоциты тесно контактируют друг с другом. Снаружи нервное волокно покрыто базальной мембраной. Скорость проведения нервного импульса по безмиелиновым нервным волокнам невысока и равна 1-5 м/сек. Находится этот тип нервных волокон главным образом в *вегетативной нервной системе (постганглионарные волокна)*.

Миелиновые нервные волокна так же, как и безмиелиновые, состоят из отростка нервной клетки - осевого цилиндра - и нейролеммоцитов (11.8, 11.9, 11.10). Отросток не просто лежит в углублении на поверхности леммоцита, а окружен слоистой оболочкой, образованной в результате многократного обертывания мезаксона вокруг отростка нейрона. Эта оболочка называется *миелиновой оболочкой*. Маркером миелина и нейролеммоцитов является *основной белок миелина (МВР)*. Миелиновая оболочка состоит из внутреннего, *собственно миелинового слоя*, образованного многочисленными (до 200-300) кольцами дубликатуры плазмолеммы леммоцита, и наружного слоя (*неврилеммы*), в котором находятся ядра и цитоплазма нейролеммоцита. Миелиновая оболочка содержит большие количества липидов (значительно больше, чем другие клеточные мембраны) и поэтому интенсивно окрашивается осмиевой кислотой. В отдельных участках в витках мезаксона между двумя его слоями остаются небольшие участки цитоплазмы. Эти участки не прокрашиваются осмиевой кислотой и выглядят в виде расположенных под острым углом к осевому цилиндру светлых полосок, называемых *насечками миелина (насечки Шмидт-Лантермана)*. По ходу миелинового волокна имеются сужения - *узловые перехваты Ранвье*. Они представляют собой границы двух соседних леммоцитов. В местах узловых перехватов в каждом из контактирующих нейролеммоцитов образуется

кольцо из плотно лежащих микротрубочек, которые обеспечивают плотное прилегание нейролеммоцитов к осевому цилиндру.

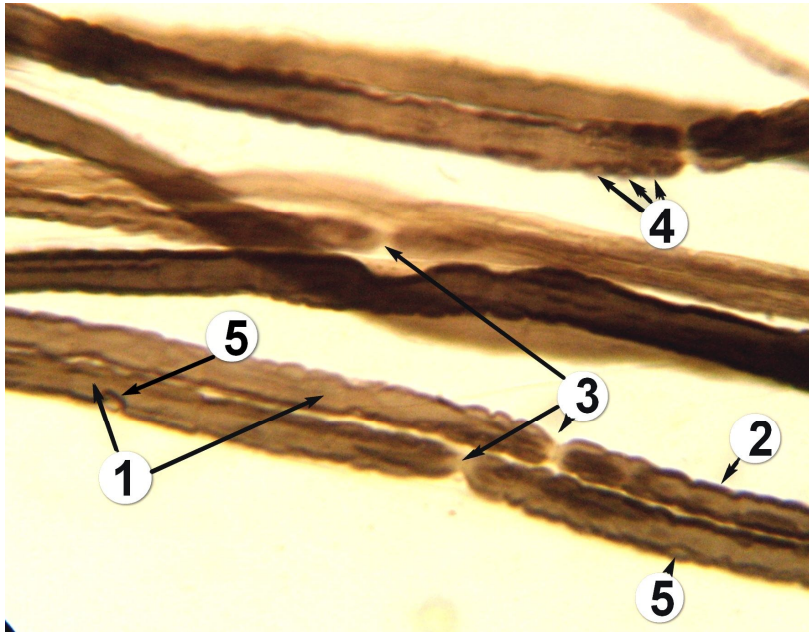


Рис. 11.8. Миелиновые нервные волокна.

1 – осевой цилиндр;
2 – миелиновая оболочка;
3 – узловые перехваты (Ранвье); 4 - насечки миелина (Шмидт-Лантермана).

Участки соседних леммоцитов образуют многочисленные отростки с интердигитациями, которыми взаимодействуют друг с другом. Поэтому в области

перехвата осевой цилиндр не оголен полностью, как считалось ранее, а частично покрыт интердигитирующими отростками леммоцитов. В области узлового перехвата осевой цилиндр расширяется, его плазмолемма содержит повышенное количество натриевых каналов, отсутствующих в других участках волокна. Расстояние между двумя соседними узловыми перехватами называется *межузловым сегментом*. Снаружи и миелиновые, и безмиелиновые нервные волокна окружены базальной мембраной.

Проведение нервного импульса по миелиновым нервным волокнам происходит в зависимости от толщины волокна со скоростью от 10 до 120 м/сек. Такая скорость обеспечивается следующим. Хотя в проведении нервного импульса ведущая роль принадлежит аксолемме, миелиновая оболочка, действуя наподобие аккумулятора, способствует накоплению электрического заряда. Поскольку в области перехвата Ранвье миелин отсутствует, здесь происходит концентрация заряда, при достижении которого определенного уровня происходит перебрасывание его на соседний перехват и затем на другие. Такой путь передачи импульсов называется *сальтаторным* (от лат. *saltare* – танцевать, подпрыгивать). Миелиновые волокна толще безмиелиновых, причем каждое волокно содержит только один осевой цилиндр. Этот тип нервных волокон находится в соматической нервной системе, а также входит в состав преганглионарных волокон ВНС.

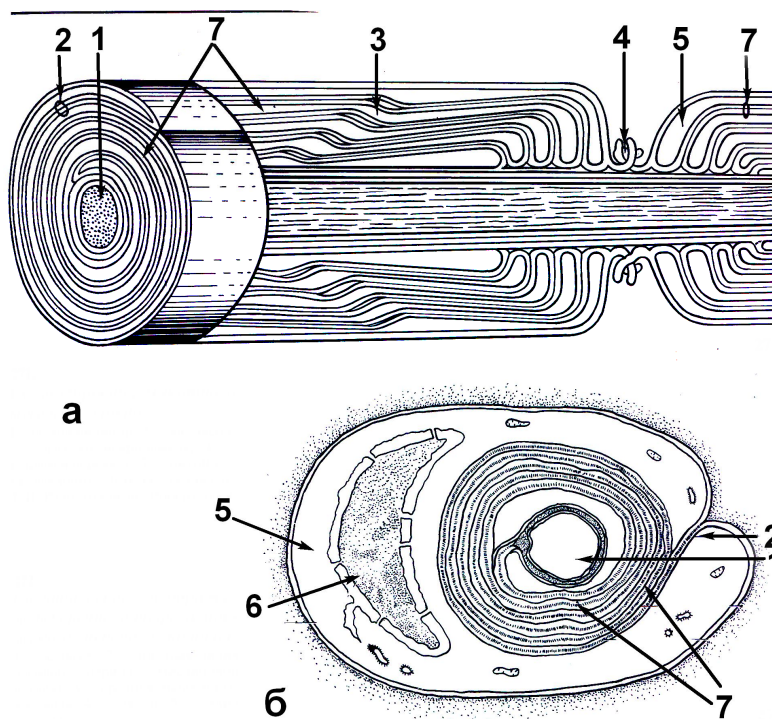


Рис. 11.9. Схема ультрамикроскопического строения миелинового волокна.

а — продольный, б — поперечный срез

а: 1 — осевой цилиндр; 2 — мезаксон; 3 — насечки миелина (Шмидт-Лантермана); 4 — узловой перехват (Ранвье); 5 — цитоплазма леммоцита; 6 — ядро леммоцита; 7 — витки мезаксона (по Т.Н. Радоستيной, П. Робертсону).

Образование миелиновых нервных волокон (миелиногенез). Образование миелиновых нервных волокон несколько различается в центральной и периферической нервной системе (Рис. 11.11). В периферической нервной системе при образовании миелинового нервного волокна осевой цилиндр вдавливаются в поверхность леммоцита, складки которого окружают осевой цилиндр с двух сторон, соединяются и образуют мезаксон. Это первая стадия миелиногенеза — *стадия глиоза* нервного волокна. Во вторую стадию (*стадию миелиногенеза*) мезаксон начинает расти за счет синтеза леммоцитом все новых участков плазмолеммы и накручивается вокруг осевого цилиндра. Образуются многочисленные витки миелина. В результате цитоплазма леммоцита вместе с ядрами сдвигается на периферию, образуя неврилему. Снаружи от миелинового волокна образуется базальная мембрана. Между слоями мезаксона в некоторых местах остаются участки цитоплазмы (насечки миелина).

При миелинизации нервных волокон в ЦНС погружения осевого цилиндра в цитоплазму олигодендроцита не происходит. Вместо этого олигодендроцит формирует тонкий плоский отросток. Этот отросток в форме языка или лопаты охватывает осевой цилиндр, а затем в силу образования все новых порций плазмолеммы растет и послойно накручивается на осевой цилиндр, образуя витки миелина. Второе отличие от миелинизации в ПНС состоит в том, что один олигодендроцит может принимать участие в миелинизации многих (до 50) осевых цилиндров, образуя столько же отростков. Зоны узловых перехватов в ЦНС более широкие, в отличие от ПНС перекрытия их плазмолеммой леммоцитов не происходит. Это обеспечивает более высокую скорость передачи нервного импульса в ЦНС.

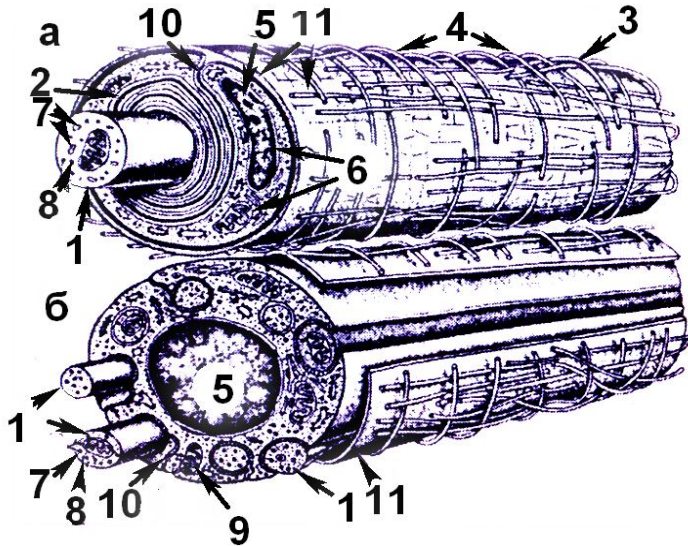


Рис. 11.10. Схема ультрамикроскопического строения нервных волокон. а – миелиновое, б – безмиелиновое нервные волокна: 1 – осевой цилиндр; 2 – миелиновый слой; 3 – соединительная ткань; 4 – коллагеновые волокна соединительной ткани; 5 – ядро леммоцита; 6 – неврилемма; 7 – микротрубочки; 8 – нейروفилламенты; 9 – митохондрии; 10 – мезаксон; 11 – базальная мембрана (по Т.Н. Радостиной, Ю.И. Афанасьеву).

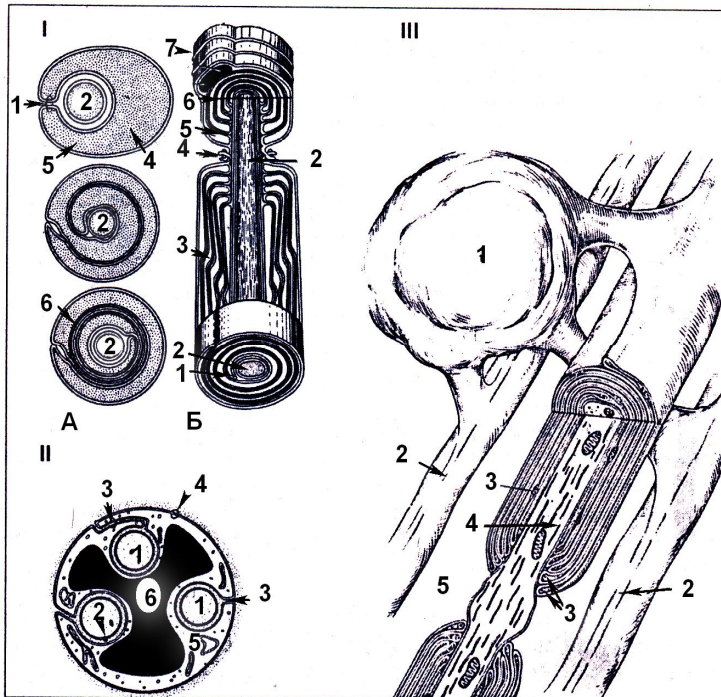


Рис. 11.11. Схема образования нервных волокон (миелиногенез):

I – миелинового в периферической нервной системе (по Т.Н. Радостиной, Б. Робертсону): А – поперечные срезы последовательных стадий развития; Б – трехмерное изображение сформированного волокна. 1 – мезаксон; 2 – осевой цилиндр; 3 – насечки миелина (Шмидт-Лантермана); 4 – пальцевидные контакты леммоцитов в области перехвата Ранвье; 5 – цитоплазма леммоцита; 6 – спирально

но закрученный мезаксон (миелин); 7 – ядро леммоцита;

II – безмиелинового нервного волокна в периферической нервной системе (по В.Л. Боровягину): 1 – осевые цилиндры; 2 – аксолемма; 3 – мезаксон; 4 – плазмолемма леммоцита; 5 – цитоплазма леммоцита; 6 – ядро леммоцита;

III – образование миелиновой оболочки в нервных волокнах центральной нервной системы (по Н. Бунге и соавт.): 1 – олигодендроглиоцит; 2 – нервные волокна; 3 – цитоплазма олигодендроглиоцита; 4 – аксон; 5 – межклеточное вещество.

И в ЦНС, и в ПНС происходит постоянный процесс разрушения старых фрагментов миелина с замещением их новыми - *ремоделирование миелина*. Фагоцитоз старых компонентов миелина осуществляется как глиальными клетками, так и макрофагами РВНСТ *эндоневрия*.

ПАТОЛОГИЯ МИЕЛИНА. Физиологическая роль миелина особенно хорошо видна при рассмотрении так называемых *демиелинизирующих заболеваний (рассеянный склероз, боковой амиотрофический склероз, сирингомиелия* и др.), т. е. заболеваний, которые связаны с нарушением образования миелина и его повышенной деструкцией. Это может быть вызвано изменением химического состава миелина под действием некоторых вирусов (*вирус кори* и др.), и последующей аутоимунной реакцией на измененный миелин. Демиелинизация может наступать и при многих других заболеваниях (сахарном диабете, интоксикациях и др.). *При дифтерии* в периферической нервной системе также имеет место демиелинизация нервных волокон, однако она связана с тем, что дифтерийный токсин, не воздействуя на предсуществующий миелин, блокирует его синтез шванновскими клетками, т.е. ремоделирование миелина. В любом случае потеря миелина ведет к нарушению изоляции нервных волокон, замедлению проведения нервного импульса и появлению тяжелых симптомов у больного.

Некоторые исследователи отмечают наличие в ЦНС очень тонких “голых” нервных волокон, полностью лишенных глиальной оболочки. Они чаще встречаются в период эмбриогенеза.

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ НЕРВНЫХ ВОЛОКОН

Наряду с морфологической, существует морфофункциональная классификация нервных волокон (см. таблицу).

Тип нервного волокна	Морфофункциональная характеристика нервного волокна
А	Толстые (от 1 до 25 мкм), миелиновые. Расстояние между перехватами Ранвье велико. Тип включает как двигательные, так и чувствительные нервные волокна соматической и чувствительные волокна вегетативной нервной системы. Скорость проведения импульсов высокая (от 10 до 120 м/сек. Различают 4 группы волокон типа А: α , β , γ , δ . Их толщина и скорость проведения нервного импульса постепенно убывают.
В	Миелиновые. Имеют среднюю толщину (от 1 до 3 мкм). Расстояние между узловыми перехватами меньше, чем в типе А. Скорость проведения импульсов равна 5-15 м/сек. Образуют преганглионарные нервные волокна в вегетативной нервной системе.
С	Тонкие безмиелиновые волокна. Толщина 0,5-2 мкм. Являются постганглионарными нервными волокнами в вегетативной нервной системе.

РЕГЕНЕРАЦИЯ НЕРВНЫХ ВОЛОКОН

Физиологическая регенерация нервных волокон связана с восстановительными процессами как в осевом цилиндре, так и в леммоцитах. Она осуществляется в осевом цилиндре на внутриклеточном уровне, а стареющие шванновские клетки могут замещаться новыми, образовавшимися в результате митоза других леммоцитов (ремоделирование миелина).

После повреждения нервного волокна по обе стороны от повреждения наступает дегенерация осевого цилиндра - *уоллеровская дегенерация*. В перикарионе происходит исчезновение хроматофильного вещества - *хроматолиз*. Это связано с тем, что поврежденный нейрон переключается на аутосинтетический обмен веществ, т.е. биосинтез белков для собственных нужд. В связи с этим демонтируется гранулярная ЭПС с образованием свободных рибосом, которые дают не концентрированную, в виде плотных телец, а диффузную базофилию. Проксимальный отрезок осевого цилиндра дегенерирует на сравнительно небольшом протяжении, тогда как дистальный разрушается на всем протяжении до рабочего органа. Леммоциты и макрофаги фагоцитируют продукты распада, очищают место повреждения. Затем леммоциты размножаются и выстраиваются конец в конец, образуя тяжи - *ленты Бюнгнера*. Эти тяжи формируются как в проксимальном, так и в дистальном участках травмированного нервного волокна. На проксимальном отрезке осевых цилиндров образуются наплывы аксоплазмы - *колбы роста*. В дальнейшем колба роста осевого цилиндра растет вдоль лент Бюнгнера со скоростью 2-4 мм/сутки до тех пор, пока не достигнет иннервируемого органа. Осевой цилиндр разветвляется на несколько отдельных веточек, самостоятельно растущих вдоль многочисленных лент Бюнгнера. Через 4-6 недель в целом строение и функции нейрона восстанавливаются, появляется хроматофильное вещество. После достижения растущим отростком нейрона рабочего органа вокруг новообразованного осевого цилиндра леммоциты образуют миелиновую оболочку.

Успешная регенерация нервных волокон зависит от многих факторов. Замедляют или полностью останавливают регенерацию: 1) наличие в зоне повреждения мертвых тканей, которые стимулируют разрастание рубцовой ткани; 2) большое расстояние между отрезками нервного волокна; 3) сильное повреждение сосудов и нарушение кровоснабжения нерва. Все эти факторы стимулируют рубцевание. Разрастание рубцовой ткани иногда ведет к развитию *ампутационной невromы*, состоящей из отростков нейронов и глии, окруженных рубцовой тканью. Невromы могут вызывать сильные, так называемые *фантомные* боли и требуют оперативного вмешательства. Поэтому для улучшения сращения нервов производят тщательное сшивание (под операционным микроскопом) отрезков нерва, кровеносных сосудов, кровоснабжающих нерв, иссекают мертвые ткани.

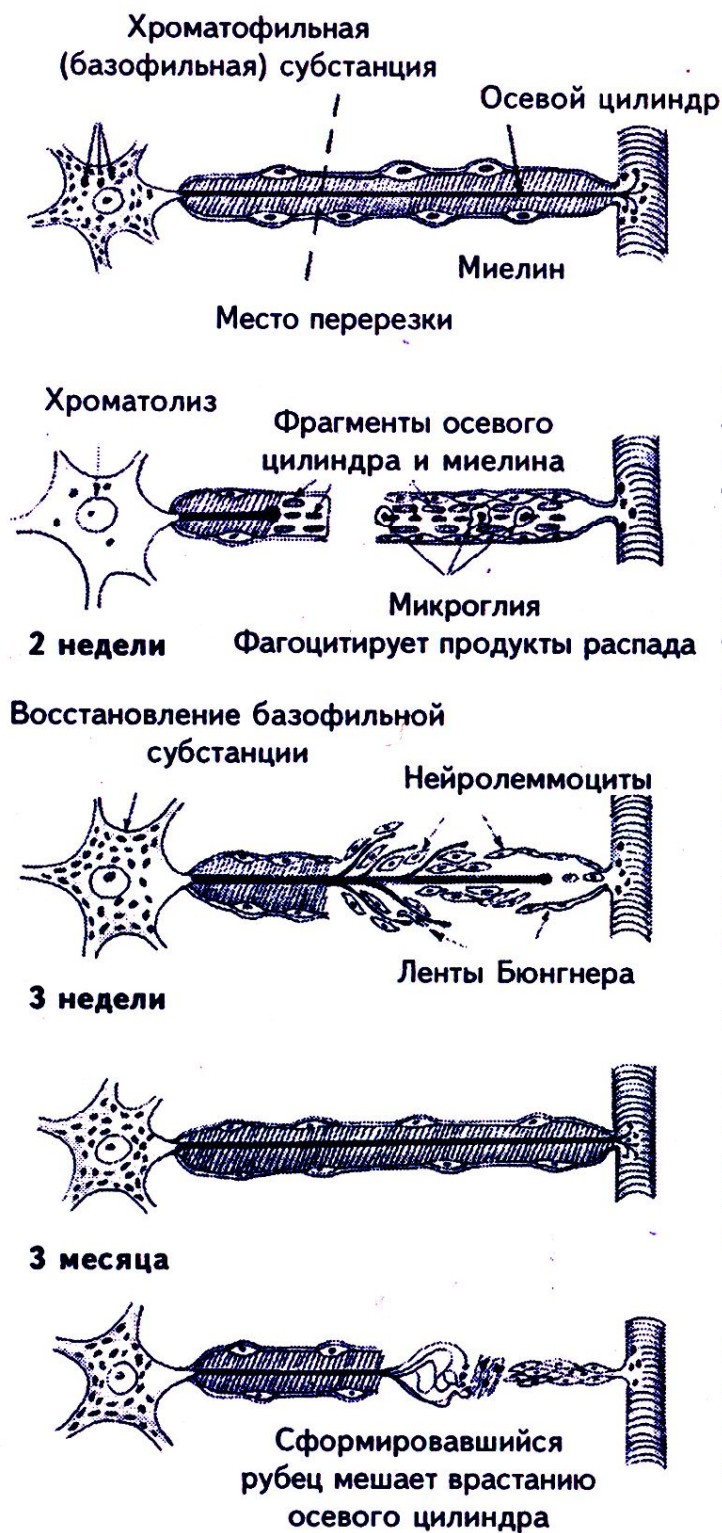


Рис. 11.12. Схема регенерации нервного волокна.

Стимуляция регенерации нервных волокон происходит под действием *фактора роста нервов*, который вырабатывается слюнными железами и простатой. Стимулируют регенерацию нервных волокон также анаболические гормоны, витамины (в особенности витамин В₁₂, фолиевая кислота, оротат калия), препараты ДНК и РНК и др. В центральной нервной системе регенерация нервных волокон не наблюдается. Это связано не с отсутствием

После перерезки нервного волокна по обе стороны от места повреждения, но в особенности дистально, происходит уоллеровская дегенерация осевого цилиндра. Макро- и микроглия фагоцитируют продукты распада осевого цилиндра и миелина. Мышечное волокно атрофируется.

Нейролеммоциты размножаются и образуют «дорожки» — ленты Бюнгнера. Проксимальный конец нервного отростка образует колбу роста и начинает расти по «дорожке» из леммоцитов со скоростью 2—4 мм/сутки.

После восстановления осевого цилиндра и его окончаний вокруг него образуется миелиновая оболочка. Мышечное волокно восстанавливается в толщине.

При сформировавшемся соединительнотканном рубце процесс регенерации нервного волокна нарушается.

способности нейроцитов ЦНС к восстановлению отростков, а с быстрым образованием астроцитами *глиального рубца*, нарушающего рост отростков нейронов.

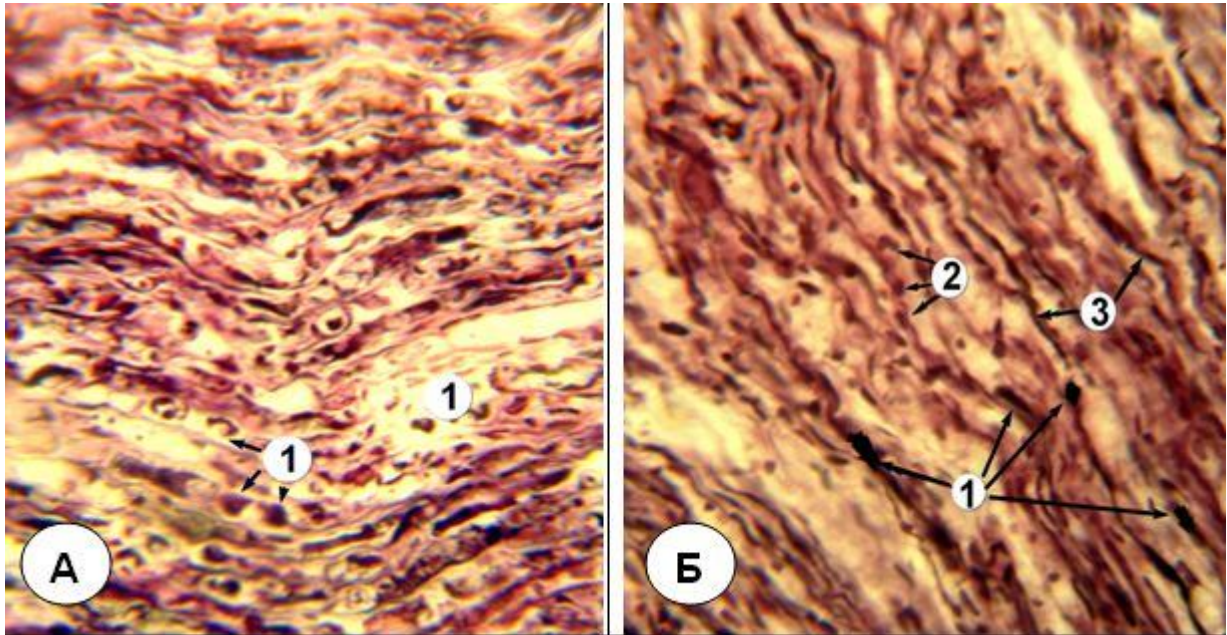


Рис. 11.13. Регенерация нервных волокон:
а – уоллеровская дегенерация; б – образование и рост колб роста: 1 – колбы роста; 2 – ленты Бюнгнера; 3 – регенерирующие нервные волокна.

НЕРВНЫЕ ОКОНЧАНИЯ. СИНАПСЫ

Нервными окончаниями называются концевые разветвления отростков нервных клеток, в которых нервный импульс или генерируется, или передается на другую клетку. Все нервные окончания по функциональному признаку подразделяются на три группы:

1. Эффлекторные нервные окончания.
2. Рецепторные, или афферентные нервные окончания.
3. Межнейронные синапсы.

ЭФФЕКТОРНЫЕ НЕРВНЫЕ ОКОНЧАНИЯ

Функцией этих окончаний является формирование эффекта, в зависимости от которого они делятся на две группы: 1) двигательные и 2) секреторные. Двигательные окончания подразделяются на: 1) двигательные окончания в скелетной мышечной ткани и 2) двигательные нервные окончания в гладкой мышечной ткани.

Двигательные нервные окончания в скелетной мышечной ткани называются *нервно-мышечным синапсом (моторной бляшкой)*. Они представляют собой окончания аксонов мотонейронов передних рогов спинного моз-

га на поперечнополосатых мышечных волокнах.

СТРОЕНИЕ НЕРВНО-МЫШЕЧНОГО СИНАПСА. При образовании моторной бляшки миелиновое нервное волокно, подходя к мышечному волокну, теряет миелиновую оболочку. Леммоциты при этом покрывают аксон тонким слоем. Осевой цилиндр внедряется в мышечное волокно, прогибая сарколемму. Терминальное ветвление аксона имеет на конце утолщение. Это так называемый *нервный полюс* нервно-мышечного синапса. В нем обнаруживаются митохондрии, микротрубочки (нейротрубочки), *синаптические пузырьки* с нейромедиатором ацетилхолином. Размеры последних составляют около 50 нм. В пресинаптической мембране имеются утолщения - *активные зоны*, где происходит выделение (секреция) медиатора.

Плазмолемма мышечного волокна и прилегающая саркоплазма образуют *мышечный полюс*. В нем содержится несколько ядер, многочисленные митохондрии, рибосомы и гранулы гликогена. Между пресинаптической и постсинаптической мембранами находится *синаптическая щель*. Она имеет ширину 50-100 нм, содержит базальную мембрану и отростки глиоцитов. На базальной мембране имеются сигнальные белки *агрин*, *S-ламинин* и др., которые служат метками, при помощи которых регенерирующий аксон мотонейронов находит синаптическую зону на мышечном волокне. Постсинаптическая мембрана формирует многочисленные складки, за счет которых образуются *вторичные синаптические щели*. Они во много раз увеличивают поверхность синаптической щели. В постсинаптической мембране имеются *никотиновые холинорецепторы*, концентрация которых достигает 20-30 тыс. на 1 мкм². В зоне синапса мышечное волокно не имеет поперечной исчерченности в связи с тем, что миофибриллы лежат глубже зоны синапса, но содержит большое количество митохондрий, профилей гранулярной ЭПС, свободных рибосом, скопление ядер.

МЕХАНИЗМ РАБОТЫ НЕРВНО-МЫШЕЧНОГО СИНАПСА. Нервный импульс доходит до пресинаптического полюса и вызывает увеличение мембранной проницаемости этого полюса для ионов кальция. При этом концентрация кальция в пресинаптическом полюсе резко возрастает благодаря: 1) высвобождению его из депо (гладкой ЭПС, митохондрий), а также 2) поступлению из внеклеточной среды. Далее кальций вызывает взаимодействие компонентов цитоскелета, которые содержатся в пресинаптическом полюсе. Наиболее вероятным механизмом транспорта синаптических пузырьков к пресинаптической мембране является *кинезиновый механизм*. После перемещения синаптических пузырьков к пресинаптической мембране происходит слияние с ней мембран, окружающих пузырьки, а затем пузырьки раскрываются в синаптическую щель и выделяют в нее медиатор. Далее медиатор мигрирует к постсинаптической мембране и вызывает ее деполяризацию, сливаясь с *рецепторами ацетилхолина*.

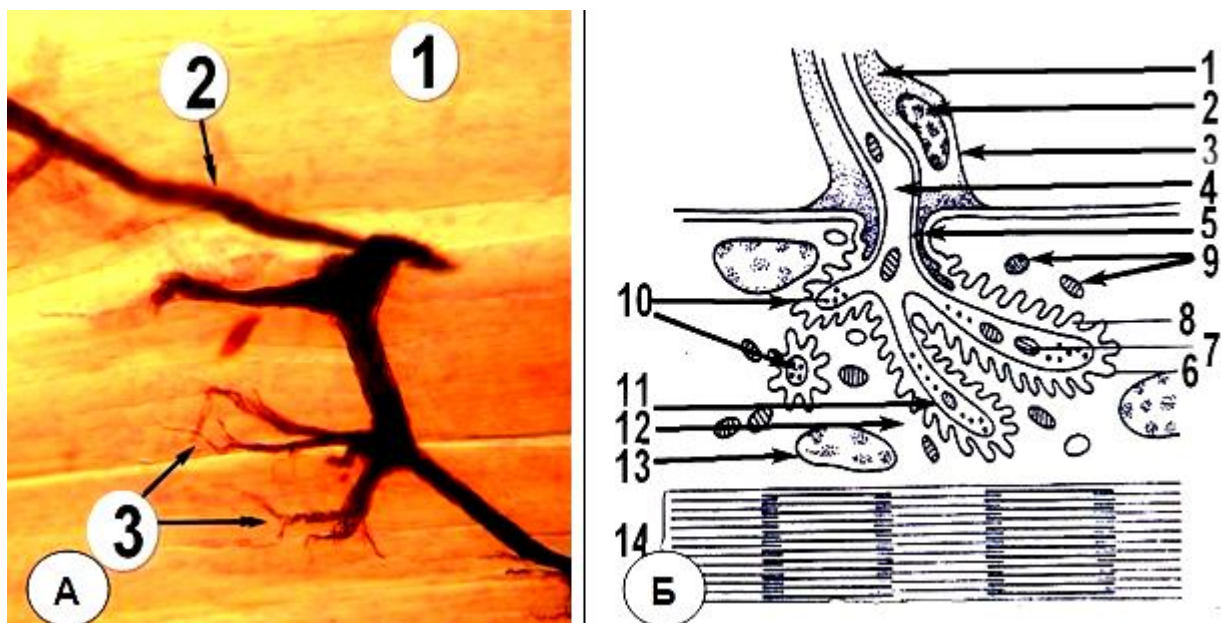


Рис. 11. 14. Строение двигательного нервного окончания.

а – в световом микроскопе: 1 – скелетное поперечнополосатое мышечное волокно; 2 – нервный ствол; 3 – двигательные нервные окончания;

б – схема ультрамикроскопического строения двигательного нервного окончания (моторной бляшки): 1 – нейролеммоцит; 2 – ядро леммоцита; 3 – неврилема; 4 – аксоплазма; 5 – аксолема; 6 – сарколема (постсинаптическая мембрана); 7 – митохондрии нервного полюса; 8 – синаптическая щель; 9 – митохондрии мышечного полюса; 10 – синаптические пузырьки; 12 - саркоплазма; 13 – ядро мышечного волокна; 14 - миофибриллы (по В.Г. Елисееву и соавт).

Деполаризация плазмолеммы мышечного волокна передается по Т-трубочкам на всю толщину мышечного волокна, а затем с Т-трубочек переходит на терминальные цистерны саркоплазматического ретикулума (СПР). Это вызывает увеличение проницаемости СПР для ионов Ca^{2+} , который выходит из СПР и мигрирует к актиновым филаментам. Там он вызывает конформационные изменения в молекуле тропонина и открывает активные центры на актиновых филаментах. С этими центрами начинают связываться головки миозина, что ведет к мышечному сокращению.

В постсинаптической мембране содержится фермент *ацетилхолинэстераза*, который разрушает избыток ацетилхолина в синаптической щели и уменьшает время действия медиатора. Это необходимо для предотвращения перевозбуждения постсинаптической мембраны.

Патология нервно-мышечного синапса. При отравлении фосфорорганическими соединениями (ФОС), которые относятся к *боевым отравляющим веществам*, а также широко используются в быту как инсектициды, активность ацетилхолинэстеразы подавляется. В результате в синаптической щели накапливается ацетилхолин, вызывающий перевозбуждение постсинаптической мембраны. В результате вначале возникают судорожные сокращения мышц, сменяющиеся параличом. От паралича межреберных мышц больной может погибнуть. Для лечения отравлений ФОС применяют *реактиваторы ацетилхолинэстеразы*, которые восстанавливают актив-

ность фермента и работу нервно-мышечного синапса. Активность ацетилхолинэстеразы восстанавливается также метиленовой синью, которая в виде официального препарата *хромосмона* вводится внутривенно.

Блокада ацетилхолиновых рецепторов на постсинаптической мембране может быть осуществлена некоторыми ядами (*яд кураре*). В результате этого мышца полностью расслабляется. Синтетические аналоги кураре (*кура-реподобные вещества, миорелаксанты*) используются в хирургической практике для расслабления мышц при выполнении операций.

При аутоиммунном заболевании *миастения гравис* происходит разрушение ацетилхолиновых рецепторов в постсинаптической мембране нервно-мышечного синапса. Это заболевание характеризуется прогрессирующей мышечной слабостью и заканчивается смертью больного.

Двигательные нервные окончания на гладких мышцах представляют собой варикозные расширения терминалей аксона, которые контактируют с одним из миоцитов в миоцитарном комплексе. Терминали содержат синаптические пузырьки с ацетилхолином или норадреналином.

Секреторные нервные окончания представляют собой терминали аксонов, которые вступают в тесную связь с секреторными клетками: или подходят к ним, не проникая через базальную мембрану, или пенетрируют базальную мембрану и вдавливаются в секреторные клетки, образуя терминальные расширения. Цитолемма аксона и плазмолемма секреторной клетки образуют соответственно пре- и постсинаптические мембраны, разделенные узкой синаптической щелью. Медиатор, выделившийся из синаптических пузырьков, вызывает деполяризацию мембраны секреторной клетки, что приводит к высвобождению кальция из депо (обычно он находится в митохондриях и секреторных гранулах). Кальций связывается с белком *кальмодулином*, и этот комплекс вызывает два эффекта: полимеризацию микротрубочек и взаимодействие актиновых и миозиновых филаментов, что способствует продвижению секреторных пузырьков к цитолемме, слиянию их мембраны с плазмолеммой и ведет к последующему выделению секрета из клетки.

ЧУВСТВИТЕЛЬНЫЕ НЕРВНЫЕ ОКОНЧАНИЯ (РЕЦЕПТОРЫ)

Рецепторы представляют собой терминальные разветвления дендритов нейрона.

КЛАССИФИКАЦИЯ. Существует несколько принципов классификации рецепторных нервных окончаний.

1. По месту восприятия раздражителя. По данному признаку рецепторные нервные окончания делятся на три группы: **экстерорецепторы**, воспринимающие раздражение из внешней среды; **интерорецепторы**, служащие для восприятия раздражений из внутренней среды организма; **проприорецепторы**, воспринимающие информацию от опорно-двигательного аппарата.

2. По специфичности раздражения, воспринимаемого рецептором. Выделяют: **механорецепторы**, воспринимающие механические раздражители и перемещения частей тела; **хеморецепторы** воспринимают химические раздражители; **терморецепторы** (холодовые и тепловые) улавливают изменения температуры, а **ноцирецепторы** воспринимают чувство боли.

3. По способу восприятия раздражителя выделяют **контактные рецепторы**, приходящие в состояние возбуждения при непосредственном воздействии на участок тела, и **дистантные рецепторы**, воспринимающие раздражитель, удаленный от организма (рецепторные клетки сетчатки глаза, органа слуха, обоняния).

4. Морфологическая классификация. В зависимости от строения все рецепторы делят на **свободные** и **несвободные**. Свободные рецепторные нервные окончания состоят только из конечных ветвлений дендрита чувствительного нейрона, а несвободные нервные окончания кроме терминалей нервного отростка включают леммоциты (швановские клетки), которые окружают терминали дендрита и участвуют в восприятии раздражения. В свою очередь, несвободные нервные окончания делятся на **неинкапсулированные**, т.е. не окруженные по периферии соединительнотканной капсулой, и **инкапсулированные**, имеющие такую капсулу. Свободные нервные окончания, как полагают, воспринимают болевые раздражения. Большинство несвободных нервных окончаний являются механорецепторами. В последнее время, однако, выдвигается небеспочвенная точка зрения, что не существует рецепторов, строго специфичных к воспринимаемому раздражению: все рецепторы способны воспринимать раздражители любой модальности, а характер ощущения зависит от силы раздражителя.

МОРФОЛОГИЯ РЕЦЕПТОРОВ (Рис. 11.15-11.17). **1. Свободные нервные окончания.** В наибольшем количестве они представлены в коже. К ним относятся механорецепторы на волосяных фолликулах, ноцицептивные (воспринимающие болевые раздражители) нервные окончания в эпидермисе и дерме. Их много также в многослойном плоском неороговевающем эпителии, серозной оболочке. В эпидермисе они представлены древовидными ветвлениями дендритов псевдоуниполярных нейронов спинальных ганглиев. В последнее время появились электронномикроскопические данные, показывающие, что абсолютно свободных рецепторов в соединительной ткани нет, поскольку все нервные окончания окружены тонкими оболочками из шванновских клеток и должны быть отнесены к несвободным окончаниям.

2. Несвободные неинкапсулированные нервные окончания представлены **осязательными дисками Меркеля**, а также нервными окончаниями соединительной ткани. Особенно много этих окончаний в дерме. Осязательные диски Меркеля состоят из дендрита псевдоуниполярного нейрона, который заканчивается расширением в виде диска. Этот диск образует синапс с клеткой Меркеля, расположенной в эпидермисе. В цитоплазме клет-

ки Меркеля содержатся секреторные гранулы с нейромедиатором. Механическое раздражение вызывает выделение гранул из клеток Меркеля, при этом содержимое гранул (нейромедиаторы и нейрогормоны) вызывает деполяризацию отростка нейрона.

Несвободные неинкапсулированные окончания в соединительной ткани построены следующим образом. Осевой цилиндр освобождается от олигодендроглии и на значительном расстоянии окружается глиальными клетками, тесно с ними контактируя. Очень часто на поперечном разрезе видна билатеральная симметрия таких окончаний.

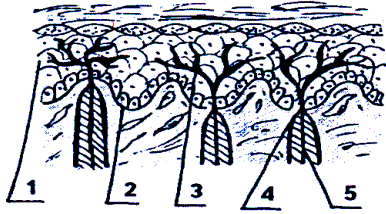
3. Несвободные инкапсулированные нервные окончания построены по общему принципу. В их состав входят следующие структуры: *осевой цилиндр; внутренняя колба; наружная соединительнотканная капсула (наружная колба)*. К таким окончаниям относятся нервные окончания в соединительной и мышечных тканях. Описаны следующие разновидности этих окончаний: *пластинчатые тельца Фатер-Пачини, осязательные тельца Мейснера, концевые колбы Краузе, генитальные тельца Догеля, тельца Руффини, нервно-мышечные и нервно-сухожильные веретена* и др.

Наиболее распространены пластинчатые *тельца Фатер-Пачини*. Они встречаются в коже, молочной железе, брыжейке, во многих внутренних органах, около крупных кровеносных сосудов, около суставов. Это крупные образования диаметром от 1 до 5 мм. Они имеют овальную форму и состоят из соединительнотканной капсулы, терминалей дендрита псевдоуниполярного нейрона и нейролеммоцитов. Дендрит при подходе к капсуле теряет миелиновую оболочку и со всех сторон окружается нейролеммоцитами, которые формируют *внутреннюю колбу*. Эта колба снаружи покрыта слоистой соединительнотканной капсулой. Капсула состоит из расположенных послойно и параллельно друг другу коллагеновых волокон, образующих от 10 до 60 слоев. Между коллагеновыми волокнами находятся фиброциты. В наружной капсуле встречаются кровеносные сосуды. Между наружной капсулой и внутренней колбой находятся специализированные отростчатые олигодендроглиоциты, контактирующие с осевым цилиндром. При давлении на тельце механическое воздействие во много раз усиливается слоями наружной капсулы, что обеспечивает высокую чувствительность этого рецептора. Под действием приложенного давления происходит смещение наружной капсулы по отношению к внутренней колбе. При этом раздражаются отростчатые леммоциты, передающие возбуждение на дендрит.

В сосочковом слое дермы обнаруживаются *осязательные тельца Мейснера*. Они являются механорецепторами и по размеру меньше телец Фатер-Пачини (50-140 мкм). Тельца Мейснера имеют овальную форму. Снаружи находится очень тонкая слоистая капсула. Дендрит псевдоуниполярного нейрона теряет миелиновую оболочку, разветвляется, и его ветви входят внутрь капсулы по спирали. Перпендикулярно к ветвям дендрита

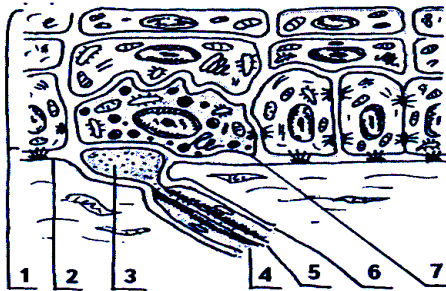
лежат глиальные клетки, которые вместе с терминалями дендритов образуют внутреннюю колбу. Незначительная деформация капсулы передается глиоцитам, которые имеют синаптическую связь с дендритом.

А. Свободные нервные окончания



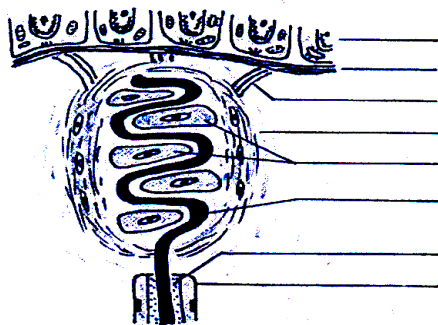
1. Эпидермис.
2. Базальная мембрана.
3. Свободные нервные окончания представляют собой терминальные ветвления дендритов, свободные от глии.
4. Миелиновая оболочка нервного волокна при входе в эпидермис теряется.
5. Осевой цилиндр — дендрит псевдоуниполярного нейрона спинального ганглия.

Б. Диски Меркеля — несвободные неинкапсулированные нервные окончания



1. Эпидермис.
2. Базальная мембрана.
3. Диск Меркеля — расширение терминали дендрита — образует синапс с клеткой Меркеля.
4. Миелин.
5. Осевой цилиндр.
6. Леммоцит.
7. Клетка Меркеля представляет собой видоизмененный глиоцит.

Б. Осязательное тельце Мейснера



- Эпидермис
- Базальная мембрана
- Фиксирующие фибриллы
- Наружная колба
- Глиоциты внутренней колбы
- Осевой цилиндр имеет спиральный ход
- Миелин
- Леммоцит

Рис. 11.15. Разновидности чувствительных нервных окончаний.

Концевые колбы Краузе являются барорецепторами и терморецепторами. Они лежат в дерме кожи, слизистых оболочках. Эти окончания имеют небольшие (40-150 мкм) размеры и состоят из осевого цилиндра, наружной капсулы и внутренней колбы. Внутренняя колба образована плоскими глиоцитами, между которыми проходят, формируя своеобразный клубочек, тонкие ветви дендрита. Наружная капсула очень тонкая.

Генитальные тельца Догеля находятся в особо чувствительных областях кожи, в первую очередь, в области наружных половых органов, коже молочных желез (т.е. в эrogenных зонах). Они похожи по строению на колбы Краузе, но в отличие от последних в тельце входят несколько дендритов от нескольких нейроцитов. Поэтому раздражение генитального тельца вы-

зывает сильную иррадиацию возбуждения.

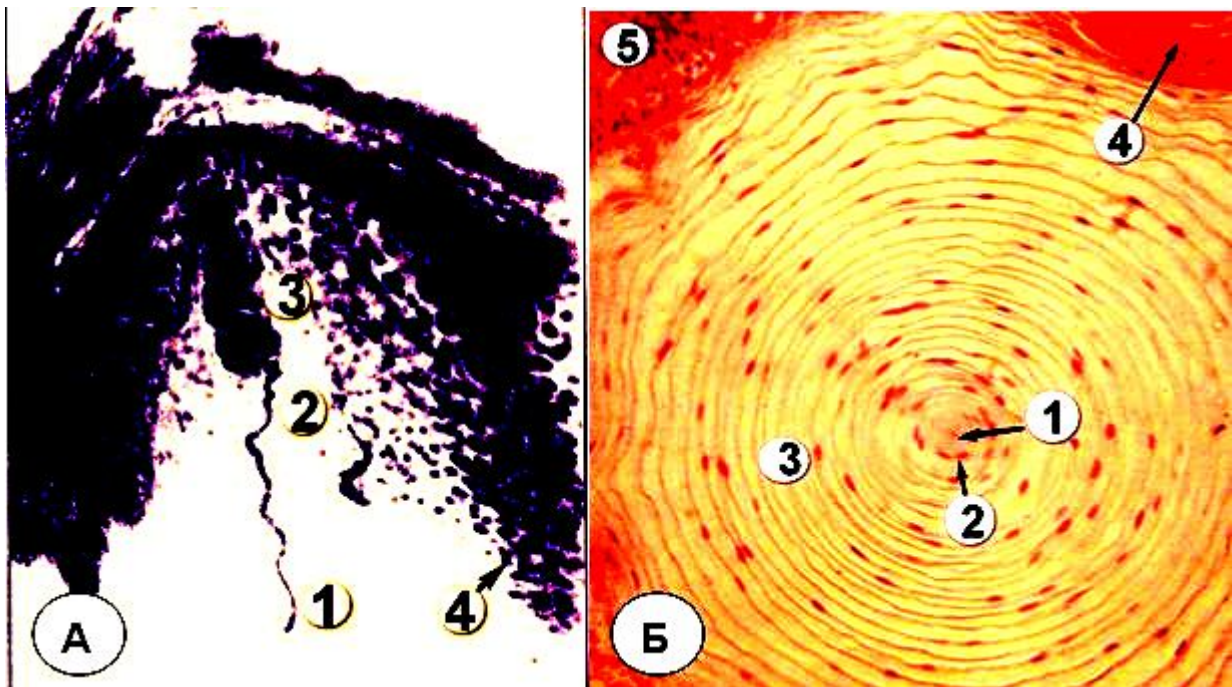


Рис. 11.16. Инкапсулированные нервные окончания.

а – осязательное тельце Мейснера в коже пальца: 1 – чувствительный нерв; 2 – сосочек дермы; 3 – осязательное тельце Мейснера; 4 – эпидермис;
 б – тельце Фатер-Пачини в поджелудочной железе: 1 – осевой цилиндр; 2 – лейкоциты внутренней колбы; 3 – соединительнотканная капсула; 4 – кровеносный сосуд; 5 – паренхима поджелудочной железы.

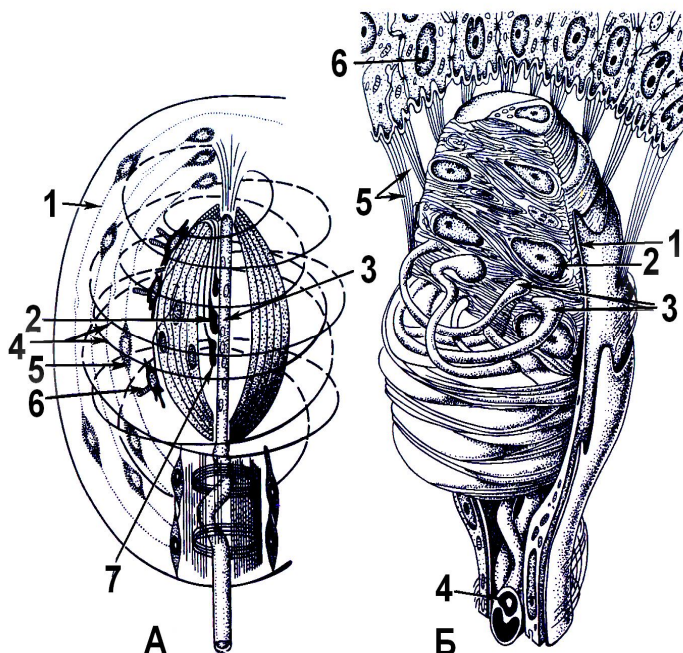


Рис. 11.17. Ультрамикроскопическое строение инкапсулированных чувствительных нервных окончаний.

А – пластинчатое тельце Фатер-Пачини: 1 – слоистая капсула; 2 – внутренняя луковица; 3 – осевой цилиндр (дендрит чувствительного нейрона); 4 – спиральные коллагеновые волокна; 5 – фиброциты; 6 – вторичночувствующие клетки с ресничками; 7 – синаптические контакты отростков вторичночувствующих клеток с дендритом чувствительного нейрона (по А.А. Отеллину);

Б – осязательное тельце Мейснера: 1 – капсула; 2 – лейкоциты; 3 – нервные терминалы; 4 – миелиновое нервное волокно; 5 – поддерживающие фибриллы; 6 – эпидермис.

Тельца Руффини находятся в соединительной ткани кожи и в капсулах суставов. Они воспринимают чувство давления и имеют вид веретеновид-

ных образований длиной до 2 мм. Осевой цилиндр во внутренней колбе разветвляется с образованием большого количества ветвей с булавовидными утолщениями на конце. Наружная капсула хорошо выражена.

В гладкой мышечной ткани чувствительные нервные окончания также инкапсулированы. Они контактируют с группой гладких миоцитов.

В скелетной мышечной ткани чувствительные нервные окончания называются *нервно-мышечными веретенами* (Рис. 11.18, 11.19). Эти веретена представляют собой инкапсулированные нервные окончания. Наружная соединительнотканная капсула нервно-мышечного веретена окружает несколько тонких так называемых *интрафузальных* мышечных волокон. В отличие от обычных мышечных волокон, лежащих снаружи и называемых здесь *экстрафузальными*, интрафузальные мышечные волокна тонкие, содержат немногочисленные миофибриллы и имеют светлую саркоплазму. Миофибриллы располагаются в периферических (концевых) участках интрафузальных волокон, но отсутствуют в их центре. Различают два вида интрафузальных мышечных волокон.

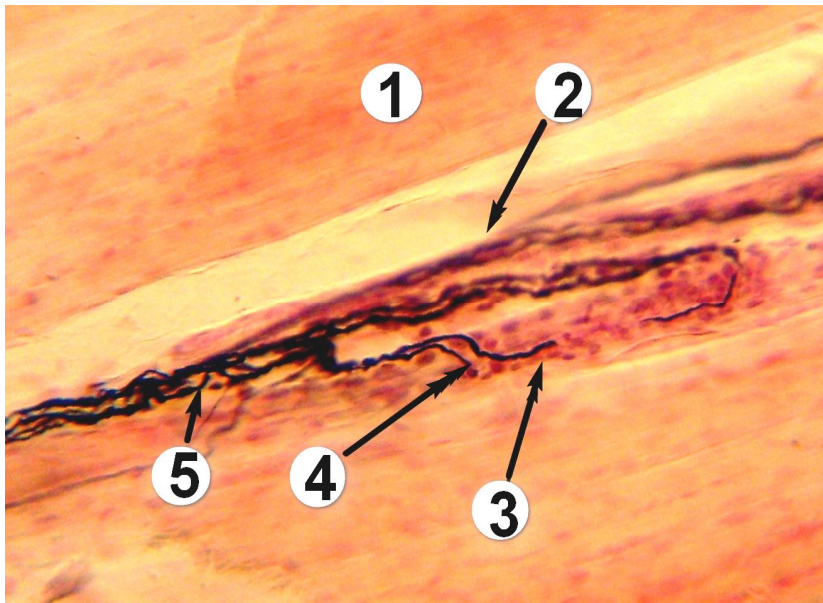


Рис. 11.18. Инкапсулированное чувствительное нервное окончание в скелетной мышце. Нервно-мышечное веретено. Импрегнация азотнокислым серебром. Увел. х600.

1 – экстрафузальные мышечные волокна; 2 – соединительнотканная капсула; 3 – ЯС-волокно; 4 – аннулоspirальное нервное волокно вокруг ЯС-волокна; 5 – ЯЦ-волокно, окруженное аннулоspirальным нервным волокном.

аннулоspirальным нервным волокном.

1. ЯС-волокна. Ядра этих волокон лежат в центральной части мышечного волокна, образуя скопление в виде *ядерной сумки* (сокращенно ЯС). В месте расположения ядер волокно резко расширяется.

2. ЯЦ-волокна. Эти волокна имеют равномерную толщину, поскольку ядра в них лежат в центре по всей длине волокна, формируя *ядерную цепь*.

Вокруг этих двух видов интрафузальных волокон в их центральной части образуются специфические синапсы дендритов чувствительных нейронов в виде:

1) аннулоspirальных (кольцесpirальных) первичных окончаний, в которых отростки нервных клеток закручены вокруг центральной части интрафузального волокна по спирали и на большом протяжении вступают с

ним в синаптическую связь. Аннулоспиральные нервные окончания имеются как на ЯС-, так и на ЯЦ-волокнах.

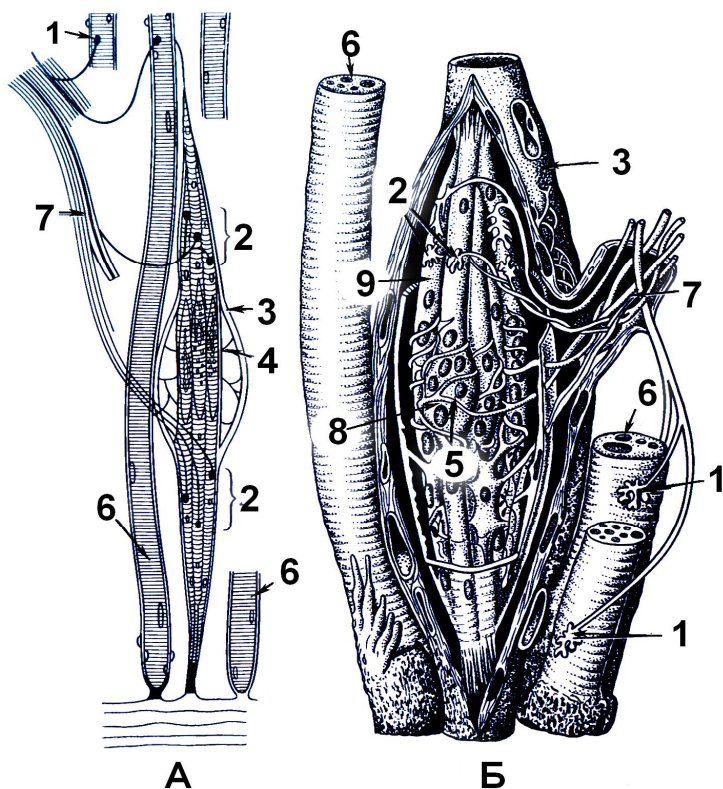


Рис. 11.19. Строение нервно-мышечного веретена.

А – моторная иннервация интрафузальных и экстрафузальных мышечных волокон (по А.Н. Студицкому);

Б – аннулоспиральные афферентные нервные окончания вокруг интрафузальных мышечных волокон в области ядерных сумок (по Р. Кристичу): 1 – нервно-мышечные эффекторные нервные окончания экстрафузальных мышечных волокон; 2 – моторные бляшки интрафузальных мышечных волокон; 3 – соединительнотканная капсула; 4 – ядерная сумка; 5 – чувствительные аннулоспиральные нервные окончания вокруг ЯС – волокон (8); 6 – экстрафузальные скелетные мышечные волокна; 7 – нерв; 8 – ЯС-, 9 – ЯЦ – волокно.

аннулоспиральные нервные окончания вокруг ЯС – волокон (8); 6 – экстрафузальные скелетные мышечные волокна; 7 – нерв; 8 – ЯС-, 9 – ЯЦ – волокно.

2) *гроздьевидных (вторичных) окончаний*, которые находятся только на ЯЦ-волокнах. Эти окончания находятся не в центральной части, а на периферии волокна.

На интрафузальных волокнах имеются также *двигательные нервные окончания*, которые представлены аксонами *γ-мотонейронов* передних рогов спинного мозга. Эти окончания регулируют длину интрафузальных волокон и поддерживают их тонус в такой степени, чтобы длина интрафузальных мышечных волокон соответствовала длине экстрафузальных волокон. Все свободное пространство между интрафузальными мышечными волокнами заполнено жидкостью и ограничено тонкой капсулой. Всякое изменение тонуса мышцы ведет к кратковременному рассогласованию длины экстра- и интрафузальных волокон. В результате последние либо сжимаются, либо растягиваются. Это воздействие передается на дендриты, в которых формируется нервный импульс. Аннулоспиральные окончания реагируют на изменение длины мышечного волокна и на скорость этого изменения, а гроздьевидные - только на изменение длины. Благодаря нервно-мышечным веретенам спинной мозг постоянно получает информацию о степени сокращения мышц-антагонистов, что в конечном итоге формирует представление о положении тела в пространстве, необходимое для поддержания позы в покое и при хождении.

МЕЖНЕЙРОННЫЕ СИНАПСЫ

Межнейронные синапсы - особый вид нервных окончаний, когда разветвления отростков одних нервных клеток заканчиваются на других нервных клетках. При помощи синапсов возбуждение передается с одной нервной клетки на другую. Синапсы относят к так называемым *локальным межнейронным взаимодействиям*. Помимо них, выделяют *диффузные взаимодействия*. В этом случае нейромедиаторы, выделяемые одними нейронами, диффундируют в межклеточных пространствах и оказывают воздействие на другие нейроны (*открытые синапсы*). Такое взаимодействие, возможно, синхронизирует нейроны, влияя на протекающие в них жизненно важные процессы.

Классификация синапсов. Существует несколько подходов к классификации синапсов.

1. По механизму передачи нервного импульса. По этому признаку синапсы делятся на *химические, электрические и смешанные*. В химических синапсах возбуждение передается при помощи химического вещества - **нейромедиатора**. Эти синапсы являются наиболее распространенными в нервной системе высших животных. В *электрических (электротонических) синапсах* потенциал действия передается непосредственно с мембраны одного нейрона на мембрану другого нейрона. Такие синапсы по строению тождественны нексусам. **Смешанные синапсы** представляют собой сочетание признаков и химического, и электрического синапсов.

2. Морфологическая классификация синапсов учитывает особенности контактирующих участков нейроцитов. Различают *аксосоматические, аксодендритические, аксоаксональные, дендродендритические, соматосоматические* синапсы. Некоторые авторы как особую разновидность синапсов выделяют *аутансы* - контакты коллатералей аксонов нервной клетки на собственном перикарионе. Аксодендритические и аксосоматические синапсы могут быть как возбуждающими, так и тормозными, тогда как аксоаксональные являются только тормозными

3. Физиологическая классификация. По оказываемому на нервные клетки эффекту синапсы делятся на **возбуждающие и тормозные**.

4. Медиаторная классификация синапсов. По химическому типу нейромедиатора различают синапсы *холинергические, аминергические (адренергические, серотонинергические, дофаминергические); пуринергические, аминокислотные (медиаторами являются аминокислоты: ГАМК, глицин, глутамат, аспарат и т.д.), пептидергические* (см. также медиаторную классификацию нейроцитов). Аминокислотные межнейронные синапсы, как правило, являются тормозными. В ЦНС тормозными являются также норадренергические синапсы. В то же время, холинергические и серотонинергические синапсы по оказываемому эффекту являются возбуж-

дающими.

5. Классификация синапсов по степени сложности. Выделяют *простые* (когда взаимодействуют два нейрона) и *сложные синапсы*, когда взаимодействующих нейронов больше. В последнем случае имеется несколько синаптических зон, объединенных в единый синаптический комплекс (*триады, сериальные, множественные, клубочковые синапсы* и др.).

СТРОЕНИЕ СИНАПСОВ. Любой синапс состоит из трех частей: *пресинаптического полюса с пресинаптической мембраной, синаптической щели и постсинаптического полюса с постсинаптической мембраной.*

Электрические синапсы (Рис. 10.20). Эти синапсы построены по типу *нексусов*: две мембраны (пре- и постсинаптическая) соседних нейронов тесно сближаются друг с другом до расстояния в 2 нм, и это место контакта пронизано многочисленными *коннексонами*. Следовательно, синаптическая щель в электрическом синапсе практически отсутствует. Коннексоны представляют собой своеобразную пору через обе мембраны, которая по краям ограничена особыми белковыми молекулами *коннексинами*. Коннексоны пропускают не только ионы щелочных металлов, играющих важную роль в формировании электрических потенциалов, но и молекулы с

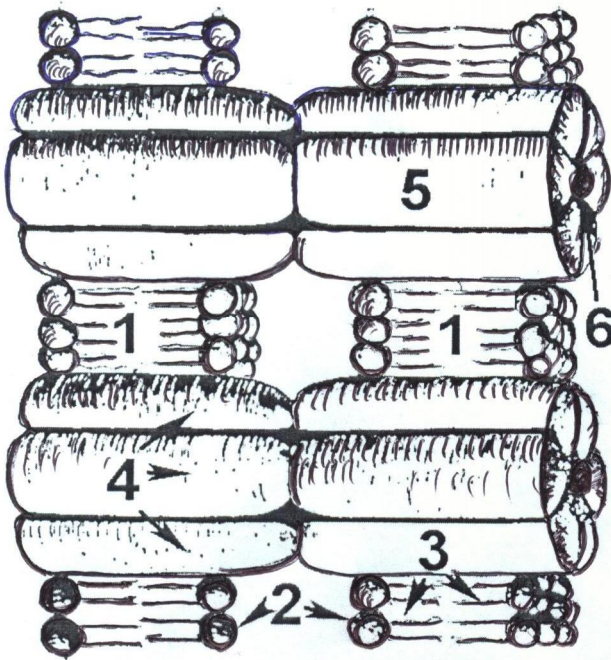


Рис. 11.20. Схема строения электрического синапса:

1 – плазмолеммы контактирующих нервных клеток; 2 – гидрофильные головки липидов билипидного слоя плазмолеммы; 3 – гидрофобные хвосты липидов билипидного слоя плазмолеммы; 4 – коннексон; 5 – коннексин; 6 – пора в коннексоны.

ММ 1000-2000. Поэтому кроме электрического сопряжения, коннексоны позволяют нейронам обмениваться метаболитами. В отличие от химических синапсов, в которых проведение сигнала не-

сколько задерживается, в электрических синапсах импульс проводится практически без задержки и в обе стороны. Значение электрических синапсов неизвестно. Предполагают, что оно связано с необходимостью быстрого сопряжения нервных клеток. Такие синапсы, например, имеются между дендритами пирамидных нейронов в модуле коры головного мозга.

Химические синапсы. В отличие от электрических химические синапсы передают нервные импульсы только в одном направлении (*поляризация рефлекторной дуги*) и с задержкой (*синаптическая задержка*). Это

наиболее распространенный у млекопитающих тип синапсов.

Химические синапсы имеют все три отчетливо выраженные составные компоненты: пресинаптический и постсинаптический полюсы и синаптическую щель. В световом микроскопе синапсы видны в виде пуговчатых утолщений на нейронах.

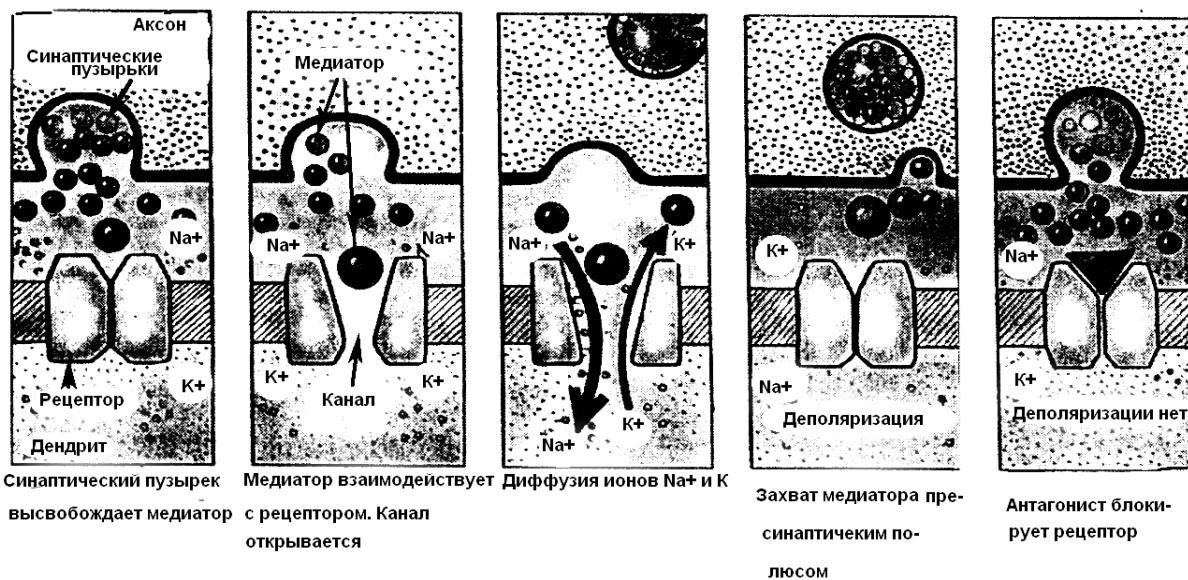
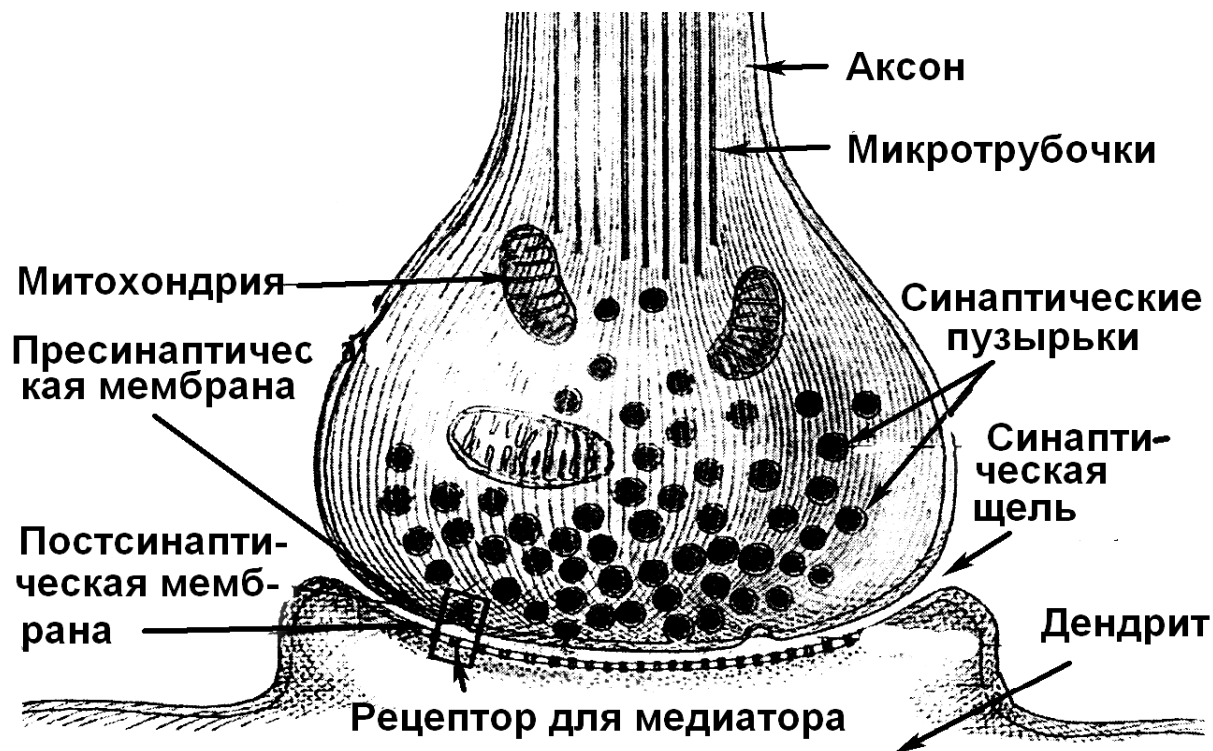


Рис. 11.20. Схема строения и функционирования химического синапса.

В *пресинаптическом полюсе* находятся синаптические пузырьки с нейромедиатором, митохондрии, агранулярная ЭПС, нейротрубочки и нейрофиламенты. Кроме того, имеется пресинаптическая мембрана.

Синаптические пузырьки имеют различное строение в зависимости от

содержащегося в них медиатора. Так, пузырьки с ацетилхолином имеют мелкие размеры и являются электронопрозрачными. Синаптические пузырьки с норадреналином более крупные и имеют в центре электронноплотную часть. Содержащие пептиды пузырьки имеют крупные размеры, плотную сердцевину и окружены периферическим светлым ободком.

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ БИОСИНТЕЗА И СЕКРЕЦИИ МЕДИАТОРА.

Медиаторные процессы в нейроне имеют несколько стадий: **1) синтез нейромедиатора; 2) его хранение (депонирование); 3) секреция нейромедиатора.**

Синтез нейромедиатора складывается из нескольких этапов. Вначале на гранулярной ЭПС в перикарионе синтезируются ферменты, осуществляющие биосинтез медиатора. Далее эти ферменты поступают в комплекс Гольджи, где окончательно созревают и упаковываются в транспортные пузырьки. Транспортные пузырьки с помощью антероградного аксотока движутся в пресинаптический полюс. После поступления в пресинаптическую терминаль ферменты начинают синтезировать медиатор из предшественников, которые могут содержаться как в терминали, так и поступать из внеклеточного пространства. Далее медиатор упаковывается в пузырьки, мембраны для которых за счет механизма, похожего на механизм эндоцитоза, составляет пресинаптическая мембрана. В пузырьках заключено около 10000 молекул медиатора, что составляет *квант*. Вместе с медиатором в пузырьках всегда хранятся АТФ и некоторые катионы. Один нейрон может синтезировать несколько медиаторов. Например, существуют *пептидхолинергические, пептидадренергические, пептидсеротонинергические* и ряд других синапсов. Особенно часто встречаются нейроны, синтезирующие несколько видов медиаторов пептидной природы. В последнее время показано, что медиаторы, в первую очередь пептидные, могут синтезироваться как в перикарионе, так и по всему нейрону, откуда в транспортных пузырьках аксотоком доставляются в пресинаптический полюс.

Депонирование медиатора осуществляется в пресинаптическом полюсе. Медиатор хранится в синаптических пузырьках. Секреция нейромедиатора осуществляется путем взаимодействия цитолеммы синаптических пузырьков и особых активных зон пресинаптической мембраны. Инициатором секреции является нервный импульс. В отсутствие последнего происходит секреция небольших доз медиатора, что вызывает в постсинаптической мембране *спонтанные миниатюрные потенциалы*. Их роль, очевидно, заключается в том, что при этом синапсы поддерживаются в состоянии постоянной готовности к ответу.

На внутренней поверхности пресинаптической мембраны обнаружены конусовидные плотные возвышения (*плотные проекции*). Они прикрепляются к внутримембранным белковым якорным частицам с помощью белка

фодрина, а друг другом связаны при помощи филаментов, поэтому вся внутренняя поверхность пресинаптической мембраны разделена на ячейки треугольной формы - так называемая *пресинаптическая решетка*. Это зоны цитолеммы (*активные зоны*), через которые осуществляется секреция медиатора, выделяется содержимое синаптических пузырьков. Распространение нервного импульса по пресинаптическому полюсу ведет к открытию потенциалзависимых кальциевых каналов, что увеличивает содержание кальция в пресинаптическом полюсе. Под действием кальция происходит взаимодействие актиновых и миозиновых филаментов, а также запускается работа кинезинового и динеинового механизмов, что ведет к проталкиванию синаптических пузырьков в ячейки пресинаптической мембраны. В результате слияния мембран пузырьков и пресинаптического полюса медиатор выделяется в щель, а затем диффундирует к постсинаптической мембране, которая содержит рецепторы медиатора. Помимо рецепторов пресинаптическая мембрана содержит различные транспортные белки, образующие системы захвата и инактивации нейромедиаторов, а также ионные каналы и молекулы клеточной адгезии.

Синаптические пузырьки в процессе своего образования и участия в передаче нервного импульса претерпевают ряд морфофизиологических превращений, что определяется как *цикл синаптических пузырьков*.

В цикле синаптических пузырьков выделяют несколько стадий.

1. Образование пузырьков и депонирование в них нейромедиатора.

После образования основная часть синаптических пузырьков находится в стороне от активных зон пресинаптической мембраны и прикреплена к цитоскелету с помощью белков *синапсинов*. Эта связь контролируется системой *кальций/кальмодулин*.

2. Докирование, “стыковка” пузырьков (англ. docking - стыковка). В эту стадию синаптические пузырьки под влиянием нервного импульса отделяются от цитоскелета и приближаются к пресинаптической мембране на расстояние, меньшее, чем их диаметр.

3. Примирование, “созревание” пузырьков (англ. priming, прайминг). В эту стадию происходит взаимодействие адгезионных молекул мембраны пузырька с молекулами внутренней поверхности пресинаптической мембраны с формированием так называемого белкового *корового* (ядерного) комплекса. В его образовании принимают участие *синаптобревин* мембраны пузырьков, с одной стороны, *SNAP-25* и *синтаксин* пресинаптической мембраны, с другой.

4. Слияние мембран синаптических пузырьков с пресинаптической мембраной и экзоцитоз. Этот процесс инициируется ионами кальция, которые, связываясь с белком мембраны пузырьков *синаптотагмином*, резко повышают адгезивные свойства двух мембран. В процессе задействован также *фактор роста нервов (ФРН)*, который с участием энергии АТФ разрывает белковый коровый комплекс. Это в конечном итоге приводит к

слиянию фосфолипидных слоев контактирующих мембран и формированию поры, через которую нейромедиатор выделяется в синаптическую щель.

4. Рециклинг и метаболизм нейромедиатора. В эту стадию происходит захват нейромедиатора пресинаптическим полюсом с повторным использованием либо его разрушение ферментами синаптической щели (см. ниже).

Синаптическая щель имеет ширину около 30 нм. В ней содержатся особые элементы гликокаликса, которые обеспечивают адгезию пре- и постсинаптического полюсов, а также целенаправленную диффузию медиатора. Некоторые авторы предполагают наличие в щели компонентов базальной мембраны.

Постсинаптический полюс. Постсинаптическая мембрана имеет *постсинаптическое утолщение* за счет скопления под ней плотного филаментозного материала. В ней содержатся рецепторы медиатора. Они подразделяются на *ионотропные* и *метаботропные* рецепторы. Ионотропные рецепторы связаны в единый комплекс с ионными каналами. Взаимодействие медиатора с таким рецептором ведет к открытию ионных каналов в постсинаптической мембране, перераспределению ионов, *деполяризации мембраны* и возникновению нервного импульса. В тормозных синапсах, напротив, медиатор вызывает *гиперполяризацию* постсинаптической мембраны, что обеспечивает торможение. Медиаторами тормозных синапсов являются ГАМК и глицин. Кроме того, установлено, что и другие медиаторы (например, ацетилхолин, выполняющий возбуждающую функцию) могут вызывать тормозной эффект. Следовательно, медиатор может выполнять двойную функцию, а конечный эффект обусловлен характером рецепторов медиатора. Таким образом, ионотропные рецепторы обеспечивают быструю ответную реакцию постсинаптического нейрона.

Метаботропные рецепторы через G-белки связаны с системой *“аденилатциклаза-циклический аденозинмонофосфат (цАМФ)”*. Эти рецепторы оказывают на постсинаптический нейрон более медленное влияние. Они через указанную систему активируют протеинкиназу, которая фосфорилирует белки ионных каналов и вызывают их активацию. Длительное воздействие на метаботропные рецепторы ведет к активации других внутриклеточных протеинкиназ, факторов транскрипции, а затем генов раннего ответа. Это приводит к долгосрочным структурно-функциональным перестройкам синапсов и адаптации нервной системы (см. ниже Механизмы адаптации и компенсации нейронов).

После прекращения взаимодействия медиатора с рецептором он: 1) захватывается пресинаптической щелью и используется повторно (*рециклинг медиатора*); 2) поглощается окружающими глиальными клетками и разрушается ими; 3) расщепляется специальными ферментами (не все, а некоторые медиаторы, например, ацетилхолин, норадреналин).

Обратные связи в синапсе. В последнее время установлено, что в си-

напсе существуют обратные связи, за счет которых обеспечивается постоянный контроль его работы. Обратные связи в синапсе осуществляются за счет нескольких механизмов.

1) **“Пре-пре”- механизм.** Осуществляется обратный захват медиатора из синаптической щели пресинаптической терминалью (**рециклинг**). При этом не только передается определенная информация из синаптической щели в пресинаптический полюс, но и происходит повторное использование медиатора.

2) **“Пост-пост”-взаимодействие.** Молекулы, выделившиеся из одного участка постсинаптического полюса, воздействуют на молекулы соседних участков этого же полюса.

3) **“Пре-пост-пост-пре”-взаимодействие.** Неспецифические продукты пре- и постсинаптического происхождения воздействуют как на пресинаптическую, так и на постсинаптическую мембраны.

4) **“Пост-пре”-взаимодействие.** Постсинаптические факторы оказывают действие на пресинаптическую мембрану.

Обратные связи существуют как в нервно-мышечных, так и в нейронейрональных синапсах, обеспечивая четкую и ритмическую работу синапса, влияя на состояние как пре-, так и постсинаптического полюсов.

Функции химических синапсов. 1) Передача возбуждения с одной нервной клетки на другую, обеспечение тем самым их связи в рефлекторных дугах; 2) Синапс обеспечивает **поляризацию** рефлекторных дуг, т.е. передачу нервного импульса в одном направлении; 3) Синапс является местом регуляции функций нервной системы; 3) Синапс - место, где обеспечивается и хранится **нейрональная память**. 4) Синапс играет важную роль в адаптивных перестройках нейрона.

В последнее время в ЦНС описаны так называемые **«открытые» синапсы**. В этих случаях аксоны нервных клеток не формируют обычных синапсов, а заканчиваются слепо в нейропиле. Выделяемый ими нейромедиатор (обычно это норадреналин, различные нейропептиды) диффундирует и достигает отростков или тел других нейронов, модулируя их активность. Эта модуляция имеет постоянный и генерализованный характер. Своими «открытыми» синапсами являются двигательные нервные окончания в гладкой мышечной ткани.

МЕХАНИЗМЫ АДАПТАЦИИ И КОМПЕНСАЦИИ НЕЙРОНОВ

В основе компенсаторно-приспособительных перестроек нейронов лежат механизмы внутриклеточной регенерации, в первую очередь, гипертрофия и гиперплазия органелл. **При этом очень важная роль отводится процессам биосинтеза и секреции медиатора и перестройке работы синапсов.** Можно выделить несколько основных позиций, определяющих протекание компенсаторно-приспособительных перестроек нейрона, связанных с

синапсами.

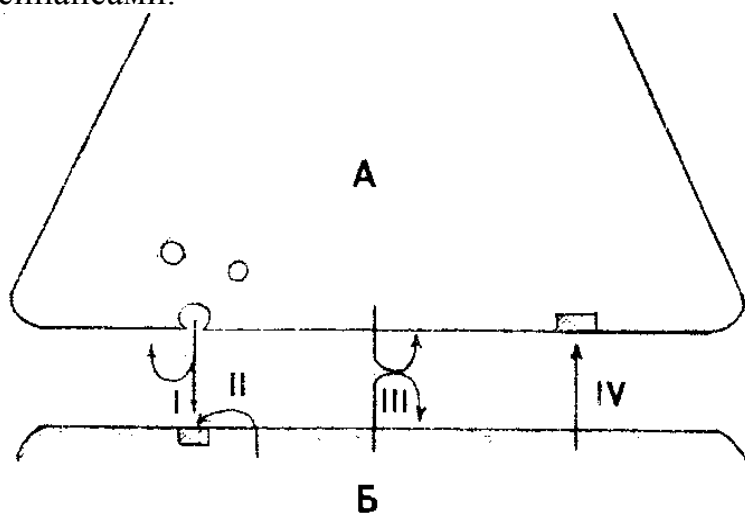


Рис. 11.21. Схема обратных связей в синапсе (по Д.П. Матюшкину)

А – пресинаптический полюс; Б – постсинаптический полюс. I – «пре-пре» - взаимодействие; II «пост-пост» - взаимодействие; III – «пре-пост-пост-пре» - взаимодействие; IV – «пост-пре2» - взаимодействие.

- 1) Усиление выработки ферментов биосинтеза нейромедиатора.
2. Усиление аксонного транспорта.
3. Усиление рециклинга медиатора.
4. Изменение активности ферментов деградации медиатора.
5. Изменение обратной связи в синапсе (усиление, ослабление).
6. Увеличение количества рецепторов на постсинаптической мембране.
7. Увеличение зоны контакта частей нейронов в синапсе.
8. Увеличение количества шипикового аппарата.
9. Увеличение количества функционирующих синапсов.

ПОНЯТИЕ О РЕФЛЕКТОРНЫХ ДУГАХ

Рефлекторная дуга - это цепь нейронов, связанных синапсами и обеспечивающая проведение импульса от рецептора к рабочему органу (мышце, железе и т.д.). В каждой рефлекторной дуге различают три составные части: 1) афферентную, представленную афферентным нейроном; 2) центральную, которая располагается в центральной нервной системе; 3) эфферентную, образованную эфферентным нейроном. Различают *простые* (моносинаптические) и *сложные* (полисинаптические) рефлекторные дуги.

Простые рефлекторные дуги состоят из чувствительного и двигательного нейронов, связанных синапсом. Такие дуги состоят из следующих частей: *рецептора, образованного дендритом чувствительного нейрона; дендрита, перикариона, аксона сенсорного нейрона; синапса сенсорного нейрона с эфферентным нейроном; дендрита, перикариона и аксона эфферентного нейрона; эффекторного (двигательного) нервного окончания.* В **сложных рефлекторных дугах** большое количество нейронов, причем их количество увеличивается за счет вставочных нейронов. Возбуждение по рефлекторной дуге передается только в одном направлении, поскольку синапсы осуществляют ее поляризацию.

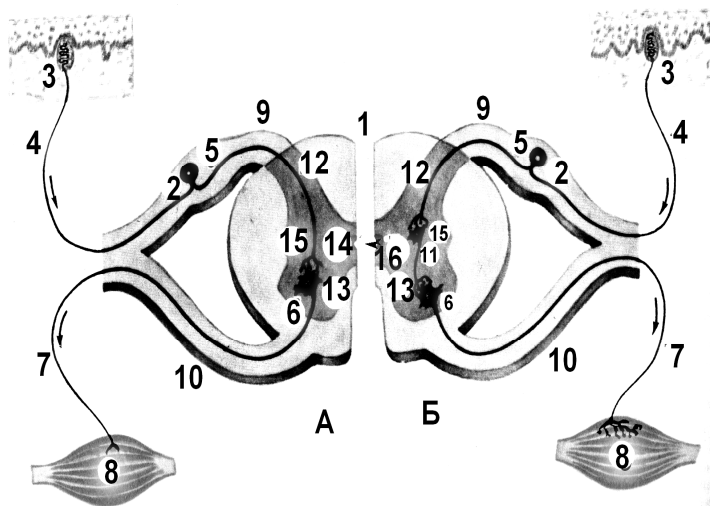


Рис. 11.22. Схема строения рефлекторной дуги.

А – моносинаптическая (простая) дуга; Б – двухсинаптическая (сложная) рефлекторная дуга: 1 – спинной мозг; 2 – чувствительный псевдоуниполярный нейрон спинномозгового узла; 3 – рецептор в сосочковом слое дермы (тельце Мейснера); 4 – дендрит чувствительного нейрона; 5 – аксон чувствительного нейрона; 6 – двигательный нейрон в передних рогах спинного мозга; 7 – аксон двигательного нейрона; 8 – двигательное нервное окончание (эффектор) в мышце; 9 – задний корешок; 10 – передний корешок; 11 – вставочный нейрон; 12 – задний рог; 13 – передний рог; 14 – промежуточная зона; 15 – боковой рог; 16 – центральный канал спинного мозга

тельный нейрон в передних рогах спинного мозга; 7 – аксон двигательного нейрона; 8 – двигательное нервное окончание (эффектор) в мышце; 9 – задний корешок; 10 – передний корешок; 11 – вставочный нейрон; 12 – задний рог; 13 – передний рог; 14 – промежуточная зона; 15 – боковой рог; 16 – центральный канал спинного мозга

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ НЕЙРОННОЙ ТЕОРИИ

До конца XIX века существовала *ретикулярная*, или *фибриллярная* теория организации нервной ткани, согласно которой она состоит не из отдельных клеток, а из истинного синцития. В 1891 году немецкий анатом В. Вальдейер выдвинул альтернативу этой теории и сформулировал *нейронную теорию: нервная ткань состоит не из синцития, а из отдельных, дискретных нейронов*. Нейронная теория была блестяще подтверждена работами испанского гистолога, лауреата Нобелевской премии (1906) Сантьяго Рамона-и-Кахала, которому оппонировал другой знаменитый гистолог - К. Гольджи. Несмотря на заблуждения К. Гольджи, отстаивавшего фибриллярную теорию, его вклад в развитие учения о нервной ткани был настолько велик, а противостояние сторонникам нейронной теории столь плодотворно, что совместно с С. Рамоном-и-Кахалем ему была присуждена Нобелевская премия.

Оставался, однако, неясным вопрос механизмов коммуникации нейронов. Этот вопрос был разрешен работами английского физиолога У. Шерингтона, который ввел гипотетическое понятие "*синапс*" как место соединения двух нервных клеток (1897). В последующем синапсы были выявлены при помощи метода серебрения и окраски метиленовым синим. Однако лишь в середине XX века существование синапсов было доказано с помощью электронного микроскопа, теория синапса стала общепризнанной и окончательно утвердила нейронную теорию. В ее развитие большой вклад внесли также русские и советские гистологи: А. С. Догель, Б.И. Лаврентьев, А.А. Заварзин и др.

Основные положения нейронной теории были сформулированы в на-

чале настоящего века. Эти положения сводятся к следующему:

1. Структурно-функциональной, медиаторной и метаболической единицей нервной ткани и нервной системы является нейрон.

2. Нейрон - клетка, состоящая из перикариона, аксона, дендритов и их терминальных ветвлений.

3. Функционирование нейронов возможно только при их тесной интеграции с различными видами нейроглии.

4. Нейроны взаимодействуют друг с другом при помощи синапсов - специализированных межклеточных контактов.

5. Совокупность нейронов, связанных синапсами, формируют рефлекторные дуги - основной субстрат нервной системы.

6. Возбуждение в синапсах и в рефлекторных дугах передается только в одном направлении.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Учебники, учебные пособия и руководства по гистологии, цитологии и эмбриологии

1. Алмазов, И. В. Атлас по гистологии и эмбриологии / И. В. Алмазов, Л.С. Сутулов. - М.: Медицина, 1978.
2. Альбертс, Б. Молекулярная биология клетки / Б. Альбертс, Д. Брей, Д. Льюис - М.: Мир, 1986-1987. - Т. 1-5.
3. Альбертс, Б. Молекулярная биология клетки / Б. Альбертс, Д. Брей, Д. Льюис - М.: Мир, 1994. - 2 изд. - Т. 1-5.
4. Артишевский, А.А. Гистология с техникой гистологических исследований/ А.А. Артишевский, А.С. Леонтюк, Б.А. Слука. - Мн.: Вышэйшая шк., , 1999.
5. Артишевский, А.А. Леонтюк А.С., Слука Б.А. и др. Гистология в вопросах и ответах / А.А. Артишевский, А.С. Леонтюк, Б.А. Слука. - Мозырь: Белый ветер, 2000.
6. Атлас сканирующей электронной микроскопии клеток, тканей и органов / Под ред. О.В. Волковой, В.А. Шахламова, А.А. Миронова. - М.: Медицина, 1987.
7. Белоусов Л.В. Введение в общую эмбриологию/ Л.В. Белоусов. - М.: Изд-во Моск. ун-та, 1980.
8. Бодемер Ч. Современная эмбриология/. - М.: Мир, 1971.
9. Быков В.Л. Частная гистология человека. / - Спб.: Sotis, 1997.
10. Быков В.Л. Цитология и общая гистология/. - СПб: Sotis, 1998.
11. Герке, П.Я. Частная эмбриология человека/ П.Я. Герке - Рига: Изд-во АН ЛССР, 1957.
12. Гилберт, С. Биология развития / С. Гилберт. - М.: Мир, 1993. – Т. 1.
13. Гистология / Под ред. Ю.И. Афанасьева, Н.А. Юриной. - М.: Медицина, 1999.
14. Гистология / Под ред. Ю.И. Афанасьева, Н.А. Юриной. - М.: Медицина, 2006.
15. Гистология / Под ред. Э.Г. Улумбекова, Ю.Н. Чельшева.- М.: Гэотар, 1997.
16. Гистология / Под ред. Э.Г. Улумбекова, Ю.Н. Чельшева.- М.: Гэотар, 2009.
17. Гистология, цитология и эмбриология / Под ред. Я.Р. Мацюка. - 2002.
18. Гистология, цитология и эмбриология./ Под ред. Я.Р. Мацюка. - Гродно, 2003.
19. Гистология, цитология и эмбриология / Под ред. С.М. Зиматкина. - Мн.: Вышэйшая школа, 2012.
20. Гистология, цитология и эмбриология: атлас / Под ред. О.В. Волковой, Ю.К. Елецкого. - М.: Медицина, 1996.
21. Данилов, Р.К. Гистология / Р.К. Данилов., А.А.Клишов, Т.Г. Боровая. - Спб: ЭЛБИ-СПБ, 2004.

22. Данилов, Р.К. Общая и медицинская эмбриология / Р.К. Данилов, Т.Г. Боровая. – СПб: СпецЛит, 2003.
23. Елисеев, В.Г. Атлас микроскопического и ультрамикроскопического строения клеток, тканей и органов / В.Г. Елисеев, Ю.И. Афанасьев, Е.Ф. Котовский. - М.: Медицина, 1970.
24. Заварзин, А.А. Основы сравнительной гистологии / А.А. Заварзин. - Л.: Наука, 1985. Жункейра, Л.К. / Л.К. Жункейра, Ж. Карнейра.– М.: ГЭОТАР, 2009.
25. Заварзин, А.А. Основы общей цитологии / А.А. Заварзин, А.Д. Харазова. - Л.: Изд-во Ленинградск. Ун-та, 1982. - 240 с.
26. Зенгбуш, П. Молекулярная и клеточная биология/ П. Зенгбуш. - М.: Мир, 1982.- Т. 1-3.
27. Кабак, С.Л. Общая гистология. Анатомия опорно-двигательного аппарата / С.Л. Кабак, А.А. Артишевский. - Мн.: Изд-во БГМУ, 2001.
28. Кабак, С.Л. Частная морфология человека / С.Л. Кабак, А.А. Артишевский. - Мн.: Изд-во БГМУ, 2002.
29. Кабак, С.Л. Морфология человека / А.А. Артишевский. – Мн.: Вышэйшая школа, 2009.
30. Карлсон, Б.М. Основы эмбриологии по Пэттену/ Б.М. Карлсон. - М.: Мир, 1983.
31. Клишов, А.А. Гистология человека / А.А. Клишов. - Л.: Изд-во ВМА, 1989.
32. Кнорре, А.Г. Краткий очерк эмбриологии человека/ А.Г. Кнорре.- М.: Медгиз, 1969.
33. Крстич, Р.В. Иллюстрированная энциклопедия по гистологии человека / Р.В. Крстич.- СПб, Сотис, 2001.
34. Кузнецов, С.Л. Атлас по гистологии, цитологии и эмбриологии / С.Л. Кузнецов, Н.Н. Мушкамбаров, В.Л. Горячкина. - М.: МИА, 2002.
35. Кузнецов, С.Л. Гистология, цитология и эмбриология / С.Л. Кузнецов, Н.Н. Мушкамбаров Н. – М.: МИА, 2007.
36. Кузнецов, С.Л. Гистология, цитология и эмбриология / С.Л. Кузнецов, Н.Н. Мушкамбаров Н. – М.: МИА, изд-е 2, исправленное и дополненное, 2012.
37. Лабораторные занятия по курсу гистологии, цитологии и эмбриологии / Под ред. Ю.И. Афанасьева, Е.Ф. Котовского, Е.Ф. Котовского и др. - М.: Высш. шк., 1990.
38. Леонтюк, А.С., Основы возрастной гистологии А.С. Леонтюк, Б.А. Слука. - Мн.: Вышэйш. шк., 2000.
39. Маресин, В.М. Пространственная организация эмбриогенеза / В.М. Маресин. – М.:Наука, 1990.
40. Международные гистологические термины по цитологии и эмбриологии человека / Под ред. В.В. Банина, В.Л. Быкова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.
41. Мяделец О.Д. Гистология, цитология и эмбриология. Ч. I. - Витебск: Изд-во Витебск.мед. ун-та, 2001.

42. Мяделец, О.Д. Гистология, цитология и эмбриология / О.Д. Мяделец. Ч. II. - Витебск: Изд-во Витебск.мед. ун-та, 2001.
43. Мяделец, О.Д. Курс лекций по цитологии, эмбриологии и общей гистологии для иностранных студентов / О.Д. Мяделец. - Витебск: Изд-во ВГМИ, 1995.
44. Мяделец, О.Д. Основы гистологии, цитологии и эмбриологии / О.Д. Мяделец. - М.: Медицинская книга, Н.Новгород: Изд-во НГМА, 2002.
45. Мяделец, О.Д. Основы частной гистологии/ О.Д. Мяделец. - М.: Медицинская книга, Н.Новгород: Изд-во НГМА, 2002.
46. Мяделец О.Д. Практикум по гистологии, цитологии и эмбриологии / О.Д. Мяделец. - Витебск: Изд-во ВГМУ, 2003.
47. Мяделец О.Д. Гистология, цитология и эмбриология человека/ О.Д. Мяделец. – Витебск: Изд-во ВГМУ, 2007.
48. Мяделец, О.Д. Словарь терминов по общей гистологии, цитологии и эмбриологии / О.Д. Мяделец, Т.Н. Кичигина, Н.Я. Мяделец. - Витебск: ВГМУ 2007.
49. Мяделец, О.Д. Гистология, цитология и эмбриология человека в ситуационных задачах / О.Д. Мяделец, В.Н. Грушин, Т.Н. Кичигина. - Витебск: ВГМУ 2012.
50. Общая и медицинская эмбриология / Под ред. Э.И. Вальковича. – Ростов-на-Дону, 2008.
51. Пэттен, Б.М. Эмбриология человека / Б.М. Пэттен. - М.: Медгиз, 1959.
52. Руководство по гистологии / Под ред. Р.К. Данилова, В.Л. Быкова. - Т. 1, 2. - Спб: СпецЛит, 2001.
53. Руководство по гистологии / Под ред. Р.К. Данилова, И.М. Одинцовой - Т. 1, 2. Изд. Переработан. И дополн. - Спб: СпецЛит, 2011.
54. Самусев, Р.П., Атлас по цитологии, гистологии и эмбриологии / Р.П. Самусев, Г.И. Пупышева, А.В. Смирнов - М.: “Оникс 21 век” , “Мир и образование”, 2004.
55. Станек, И. Эмбриология человека / И. Станек. - Братислава: Веда, 1977.
56. Студеникина, Т.М. Эмбриология / Т.М. Студеникина. Б.А. Слука. - М.: Изд-во БГМУ, 2007.
57. Токин, Б.П. Общая эмбриология/ ОБ.П. Токин. - М.: Высш. шк., 1987.
58. Фалин, Л.И. Атлас гистологии и эмбриологии / Л.И. Фалин. - М.: Медгиз, 1957.
59. Фалин Л.И. Эмбриология человека: атлас/ Л.И. Фалин. - М.: Медицина, 1976.
60. Физиология человека / Под ред Шмидта, Тэвса.- 1984.- Т. 1-4.
61. Хэм, А. Гистология / А. Хэм, Д.. Кормак - М.: Мир, 1982-1983.- Т. 1-5.
62. Ченцов, Ю.Г. Общая цитология/ Ю.Г. Ченцов. - М.: Изд-во Московск. ун-та, 1994.
63. Шубникова, Е.А. Функциональная морфология тканей. / Е.А. Шубникова. - М.: Изд-во МГУ, 1981.

64. Юрина, Н.А. Гистология / Н.А. Юрина, А.И. Радостина. - М.: Медицина, 1995.
65. Histtology and human microanatomy / P.S. Amenta, - 6th edit. - Podova, Piccin, 1992.
66. Erlandsen, S.I.,Magney J.E. Color atlas of histology / S.I.Erlandsen, J.E. Magney. - Baltimore: Mosby-Yar Book, 1992.
67. Di Fiores's atlas of histology / V.P. Eroschenko,. - London: LEA & FEBIGER, 1993.
68. Cormack, D.H. Essential Histology / D.H. Cormack. - Philadelphia: J.B. Lippincott Co., 1993.

Список со- кращений		3
Предисловие		5
ГЛАВА 1	Определение, предмет и задачи гистологии как науки. Краткая история развития гистологии, цитологии и эмбриологии. Развитие гистологии в Беларуси	7
ГЛАВА 2	Методы исследования в гистологии. Микроскопическая и гистологическая техника	25
	<i>Микроскопическая техника</i>	25
	<i>Электронная микроскопия и ее виды</i>	29
	<i>Гистохимия</i>	30
	<i>Методы количественной гистологии</i>	32
	<i>Гистологическая техника</i>	34
ГЛАВА 3	Цитология	39
	<i>Основные положения клеточной теории и ее значение</i>	39
	<i>Общий план строения клетки</i>	41
	<i>Клеточная оболочка</i>	42
	<i>Строение плазмолеммы</i>	44
	<i>Биологические мембраны</i>	44
	<i>Гликокаликс</i>	47
	<i>Терминальное сплетение</i>	47
	<i>Структурные основы барьерной, рецепторной и транспортной функции плазмолеммы</i>	47
	<i>Циторецепторы</i>	48
	<i>Молекулы адгезии клеток (МАК)</i>	53
	<i>Участие плазмолеммы в транспорте веществ в клетку</i>	56
	<i>Межклеточные взаимодействия</i>	61
	<i>Цитоплазма</i>	67
	<i>Органеллы</i>	68
	<i>Цитоскелет</i>	89
	<i>Включения</i>	99
	<i>Внеклеточный матрикс</i>	101
	<i>Строение и функции клеточного ядра</i>	103
	<i>Основные проявления жизнедеятельности клетки. Синтетические процессы в клетке.</i>	112

	Взаимосвязь компонентов клетки в процессах анаболизма и катаболизма	
	Ядерно-цитоплазматические отношения как показатель функционального состояния клетки	113
	Репродукция клеток	113
	Клеточный и жизненный циклы клеток	116
	<i>Внутриклеточные, межклеточные и организменные механизмы регуляции деления клеток и их жизненного цикла</i>	119
	<i>Чувствительность митоза к вредным внешним факторам. Радиочувствительность клетки</i>	122
	<i>Механизмы клеточной регенерации и адаптации</i>	122
	<i>Реактивные изменения клеток. Смерть клеток. Некроз</i>	123
	<i>Генетически запрограммированная клеточная гибель (апоптоз)</i>	125
ГЛАВА 4	Эмбриология человека (медицинская эмбриология). Общие закономерности эмбриогенеза человека	133
	<i>Особенности эмбриогенеза человека</i>	135
	<i>Морфофункциональная характеристика половых клеток</i>	136
	<i>Роль ядра и цитоплазмы в передаче наследственной информации</i>	140
	<i>Прогенез. Сперматогенез и овогенез</i>	141
	<i>Осеменение и оплодотворение</i>	148
	<i>Дробление. Значение и механизмы. Строение морулы и бластоцисты. Имплантация</i>	154
	<i>Гастрюляция. Ее характеристика и значение</i>	159
	<i>Дифференцировка зародышевых листков и образование осевого комплекса зачатков (нотогенез)</i>	163
	<i>Гистогенез и органогенез</i>	168
	<i>Развитие основных органных систем на 4-8 неделях эмбриогенеза</i>	171
	<i>Провизорные органы. Образование, строение, функции</i>	173

	<i>Связь зародыша с организмом матери. Плацента</i>	176
	<i>Понятие о функциональной системе "мать - плод"</i>	185
	<i>Иммунологические взаимоотношения организма матери и организма плода</i>	186
	<i>Основные компоненты эмбрионального развития</i>	189
	<i>Понятие о критических периодах эмбриогенеза и постнатального онтогенеза</i>	191
	<i>Влияние экзо- и эндогенных факторов на эмбриогенез</i>	193
	<i>Регуляторные факторы эмбриогенеза</i>	193
ГЛАВА 5	<i>Основы учения о тканях (введение в общую гистологию)</i>	197
	<i>Определение понятия "ткань"</i>	197
	<i>Типы клеточных популяций. Механизмы регуляции гомеостаза в различных типах клеточных популяций</i>	199
	<i>Тканевые элементы</i>	200
	<i>Стволовые и дифференцированные клетки тканей</i>	203
	<i>Общие функции многоклеточных как основа возникновения тканей в фило- и онтогенезе</i>	204
	<i>Классификация тканей</i>	206
	<i>Развитие тканей в процессе эволюции</i>	207
	<i>Источники развития тканей в онтогенезе. Эмбриональный гистогенез.</i>	209
	<i>Понятие о камбиальных и некамбиальных (стационарных) тканях и механизмах их гистогенеза</i>	209
	<i>Тканевой гомеостаз. Адаптация и регенерация тканей. Различные типы регенерации тканей. Метамплазия</i>	210
	<i>Изменчивость тканей</i>	213
	<i>Радиочувствительность и радиорезистентность тканей</i>	210
ГЛАВА 6	<i>Эпителиальные ткани</i>	216
	<i>Общая морфофункциональная характеристика</i>	216

	<i>Классификация эпителиальных тканей</i>	218
	<i>Строение эпителиальных тканей</i>	219
	<i>Специальные органеллы эпителиальных клеток</i>	229
	<i>Строение и функции базальных мембран</i>	230
	<i>Железистый эпителий</i>	232
	<i>Железы</i>	233
Глава 7	Ткани внутренней среды. Функциональная морфология крови и лимфы	239
	<i>Общая морфофункциональная характеристика тканей внутренней среды</i>	239
	<i>Классификация тканей мезенхимного происхождения</i>	239
	<i>Функциональная морфология крови</i>	240
	<i>Функции крови</i>	240
	<i>Строение крови</i>	241
	<i>Лейкоцитарная формула. Гемограмма</i>	263
	<i>Лимфа</i>	266
ГЛАВА 8	Собственно соединительные ткани	267
	<i>Классификация собственно соединительных тканей</i>	267
	<i>Функциональная морфология рыхлой соединительной ткани (РСТ)</i>	268
	<i>Плотная волокнистая соединительная ткань</i>	292
	<i>Соединительные ткани со специальными свойствами</i>	296
	<i>Участие рыхлой волокнистой соединительной ткани и крови в воспалении</i>	300
ГЛАВА 9	Опорные ткани. Хрящевые и костные ткани	304
	<i>Классификация и общая морфофункциональная характеристика скелетных тканей</i>	304
	<i>Хрящевые ткани</i>	304
	<i>Развитие хрящевых тканей</i>	305
	<i>Строение хрящевых тканей</i>	307
	<i>Особенности строения различных видов хрящевых тканей</i>	310
	<i>Регенерация хрящевых тканей</i>	316
	<i>Костные ткани</i>	317
	<i>Функции костных тканей</i>	317
	<i>Классификация костных тканей</i>	318

	<i>Строение костных тканей</i>	318
	<i>Особенности строения различных видов костной ткани</i>	325
	<i>Строение кости как органа</i>	327
	<i>Гистогенез костных тканей</i>	330
	<i>Перестройка и регенерация костных тканей</i>	338
	<i>Эктопический рост кости</i>	342
	<i>Возрастные изменения хрящевых и костных тканей</i>	343
ГЛАВА 10	Мышечные ткани	345
	<i>Общая морфофункциональная характеристика</i>	345
	<i>Классификация мышечных тканей</i>	346
	<i>Характеристика разновидностей мышечных тканей</i>	347
	<i>Скелетная мышечная ткань</i>	347
	<i>Функции</i>	347
	<i>Гистогенез</i>	348
	<i>Строение мышечного волокна</i>	349
	<i>Механизм мышечного сокращения</i>	356
	<i>Типы мышечных волокон</i>	360
	<i>Регенерация скелетной мышечной ткани</i>	361
	<i>Строение скелетной мышцы как органа</i>	365
	<i>Гладкая мышечная ткань</i>	366
	<i>Мезенхимная гладкая мышечная ткань</i>	366
	<i>Миоэпителиальная ткань</i>	371
	<i>Мионейральная ткань</i>	372
	<i>Сердечная мышечная ткань</i>	373
	<i>Развитие</i>	373
	<i>Строение</i>	373
	<i>Регенерация</i>	378
ГЛАВА 11	Нервная ткань	382
	<i>Общая морфофункциональная характеристика</i>	382
	<i>Гистогенез нервной ткани</i>	383
	<i>Нейроны</i>	387
	<i>Нейроглия</i>	395
	<i>Нервные волокна</i>	402
	<i>Регенерация нервных волокон</i>	408
	<i>Нервные окончания. Синапсы</i>	410
	<i>Механизмы адаптации и компенсации нейронов</i>	426

<i>Понятие о рефлексорных дугах</i>	427
<i>Основные положения нейронной теории</i>	428

Учебное издание

Мяделец Олег Даниилович

Гистология, цитология и эмбриология
Часть I. Цитология, эмбриология и общая гистология
Учебник

Редактор Мяделец О.Д.
Технический редактор Борисов И.А.
Художник Азаренок М.В.
Компьютерная верстка Рыбикова Н.В.

Подписано в печать _____ . Формат _____
Бумага типографская № 2. Ризография. Усл. печ. л. _____
Уч.-изд. л. _____ Тираж _____ экз. Заказ № _____

Издатель и полиграфическое исполнение
УО “Витебский государственный медицинский университет”
Лицензия ЛВ № 02330/0549444 от 08.04.2009.
210062, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27

пр. Фрунзе, 27, 210023, г. Витебск