

Рецензенты:

- Т. К. Дубовая*, проф., зав. кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии
Российского государственного медицинского университета;
В. А. Соловьев, проф., зав. кафедрой гистологии и эмбриологии Тверской
государственной медицинской академии.

Авторы первого тома:

- И. Г. Акмаев, Ю. И. Афанасьев, Л. П. Бобова, Т. Г. Боровая,
А. И. Брусиловский, А. Н. Гансбургский, В. Г. Гололобов, Р. К. Данилов,
Н. В. Дедух, А. Л. Зашихин, В. Ф. Иванова, А. А. Клишов,
Д. Э. Коржевский, В. Н. Майоров, Х. Х. Мурзабаев, В. Д. Новиков,
И. А. Одинцова, Н. П. Омеляненко, А. В. Павлов, Е. Я. Панков,
Ю. В. Погорелов, В. Ф. Пучков, В. В. Семченко, А. А. Сосунов,
О. С. Сотников, С. С. Степанов, П. А. Хлопонин, Ю. А. Чельшев,
В. Н. Швалев, Е. А. Шубникова*

Руководство по гистологии. В 2 т. Т. I. — СПб.: СпецЛит, 2001.—
P85 495 с.: ил.— ISBN 5-299-00131-2 (т. I)

В первый том — «Общая гистология (учение о тканях)» включено 11 глав, посвященных фундаментальным научно-теоретическим проблемам гистологии: источникам развития, гистогенезу, строению, функциям и регенерации всех тканей. Представлены новые перспективные и в ряде случаев приоритетные концепции, сформулированные отечественными гистологами, на основе развития научно-теоретических положений отечественной эволюционной гистологии. Описаны особенности морфофункциональной организации тканей внезародышевых органов и гисто-гематических барьеров.

Руководство рассчитано на морфологов, патологоанатомов, клиницистов, научных работников, аспирантов и студентов медико-биологических специальностей.

УДК 611

Оглавление

Предисловие	9
Список условных сокращений	12
Введение. Гистология как наука и учебная дисциплина (состояние, достижения, проблемы, перспективы) (А. А. Клишов)	14
Глава 1. Основы учения о клетке — структурно-функциональной единице тканей (Т. Г. Боровая, Р. К. Данилов)	22
Клеточная теория	22
Клетка и ее биокмпартменты	24
Жизненный цикл клетки	66
Дифференцировка и реактивные изменения клеток	70
Список литературы	73
Глава 2. Рецепторно-эффекторные комплексы в регуляции жизнедеятельности клеток и тканей (В. Ф. Пучков)	75
Рецепторно-канальные комплексы	77
Рецепторно-канальные комплексы типа I	77
Рецепторно-канальные комплексы типа II	82
Рецепторно-ферментные комплексы	84
Транспортные трансмембранные рецепторные комплексы	86
Список литературы	93
Глава 3. Общие принципы клеточной организации, развития и классификации тканей (Р. К. Данилов)	95
Ткани как структурные компоненты живых систем	95
Развитие тканей в онтогенезе	96
Клеточно-дифференциальная организация тканей	99
Введение в учение о классификации тканей	101
Список литературы	105
Глава 4. Эпителиальные ткани (Е. А. Шубникова)	106
Общая характеристика и классификация эпителиев	106
Классификация эпителиев	107
Базальная мембрана (базальная пластина)	114

Кровный эпителий кожи	118
Строение эпидермиса	118
Специализированные клетки эпидермиса	129
Функции эпидермиса	139
Развитие эпидермиса	140
Физиологическая и репаративная регенерация эпидермиса	144
Эпителии слизистых оболочек	149
Общая характеристика эпителиев	149
Эпителий пищевода	150
Эпителий воздухоносных путей	151
Эпителий мочевых путей	158
Эпителий кишки	161
Эпителий серозных оболочек (<i>В. Ф. Иванова</i>)	171
Эпителий сосудистого сплетения (<i>Д. Э. Коржневский</i>)	177
Ангиодермальный эпителий, Эндотелий (<i>А. Н. Гансбургский, А. В. Павлов</i>)	180
Эпителий паренхимы внутренних органов	188
Эпителий желез	189
Классификация эпителиальных железистых клеток по типу вырабатываемого ими секрета	190
Классификация эпителиальных железистых клеток по механизму экстррузии	192
Секреторный цикл и физиологическая регенерация желез	194
Список литературы	195

Глава 5. Кровь и лимфа. Кроветворение (*Ю. И. Афанасьев, Л. П. Бобова*) . . . 199

Общая характеристика и состав крови	199
Плазма	199
Форменные элементы	200
Постклеточные структуры крови	200
Клетки крови	206
Возрастные и половые особенности состава крови	218
Лимфа	219
Кроветворение	220
Эмбриональный гемоцитопоз	220
Постэмбриональный гемоцитопоз. Физиологическая регенерация крови	227
Стволовая кроветворная клетка	227
Регуляция дифференцировки гемопоэтических клеток	229
Костный мозг	231
Красный костный мозг	231
Клетки микроокружения и межклеточное вещество	232
Гемопоэтические клетки	235
Желтый костный мозг	245
Кровоснабжение, иннервация и регенерация	245

Глава 6. Соединительные ткани (Ю. И. Афанасьев, Н. П. Омеляненко) 249

Общая характеристика, классификация и гистогенез	249
Клетки и межклеточное вещество внутриорганной и внеорганной соединительной ткани с трофической функцией. Принципы организации	252
Клеточный состав	252
Межклеточное вещество	263
Организация коллагеновых структур	263
Организация эластических структур	272
Основное вещество	275
Органная специфичность соединительных тканей	279
Соединительная ткань органов с биомеханической функцией	281
Соединительная ткань сухожилий	281
Соединительная ткань фиброзных мембран	282
Соединительная ткань сетчатого слоя дермы	282
Список литературы	283

Глава 7. Скелетные ткани (Н. В. Дедух, Е. Я. Панков) 284

Общая характеристика, классификация и гистогенез	284
Хрящевые ткани	286
Общая характеристика и классификация	286
Гистогенез и строение хрящевой ткани	286
Виды хрящевой ткани	292
Трофика хрящевой ткани	298
Возрастные изменения и регенерация	298
Костные ткани	302
Общая характеристика, классификация и гистогенез	302
Строение костной ткани и кости как органа	306
Клетки костной ткани	307
Матрикс костной ткани	313
Структурно-функциональные единицы	317
Возрастные изменения и физиологическая регенерация	321
Посттравматическая регенерация (В. Г. Гололобов)	328
Список литературы	335

Глава 8. Мышечные ткани (Р. К. Данилов) 337

Общая характеристика и классификация	337
Поперечнополосатая скелетная мышечная ткань (Р. К. Данилов, И. А. Одинцова)	340
Поперечнополосатые мышечные ткани нелокомоторного аппарата	355
Сердечная мышечная ткань (П. А. Хлопонин)	357
Гладкая мышечная ткань (А. Л. Зашихин)	371
Мионейральная ткань	380
Миоидные клетки (Р. К. Данилов, Х. Х. Мурзабаев)	383
Список литературы	385

Глава 9. Нервная ткань и нейроглия (<i>В. Н. Швалева, А. А. Сосунов, В. Н. Майоров, О. С. Сотников, В. В. Семченко</i>)	388
Общая характеристика и гистогенез	388
Морфофункциональная характеристика нейронов	394
Эндокринные нейроны (<i>И. Г. Акмаев</i>)	400
Нейроглия (<i>В. В. Семченко, С. С. Степанов, Ю. А. Чельшев</i>)	405
Нервные волокна и окончания	413
Межнейронные связи. Синапсы	422
Регенерация.	431
Список литературы	433
Глава 10. Ткани внезародышевых органов млекопитающих (<i>В. Д. Новиков, А. И. Брусиловский</i>)	435
Общая характеристика, источники развития и классификация.	435
Формы структурной организации трофобласта	439
Соединительная ткань хориона	441
Плацинта человека	441
Плодные оболочки (гладкий хорион и амнион)	456
Желточный мешок и аллантаоис	459
Пуповина	460
Список литературы	462
Глава 11. Гистогематические барьеры (<i>Ю. В. Погорелов</i>)	465
Общая характеристика и принципы организации	465
Гематоэнцефалический барьер	469
Гематоофтальмический барьер	476
Гематолабиринтный барьер	479
Гематоренальный барьер	481
Гематотестикулярный барьер	483
Гематотиреоидный барьер	486
Аэрогематический барьер	488
Гистогематические барьеры других органов	489
Список литературы	491
Учебные пособия, руководства и атласы	494

*Светлой памяти учителей,
ученых-гистологов
и с надеждой
на учащуюся молодежь
посвящаем труд.*
Авторы

Предисловие

Руководство по гистологии — первый после известного Руководства, изданного в 1887—1888 гг. под редакцией профессоров М. Д. Лавдовского и Ф. В. Овсянникова, отечественный труд, созданный большим коллективом авторов — известными гистологами России и СНГ.

Вопрос об издании отечественного Руководства по гистологии поднимался неоднократно, начиная с 60-х годов. Однако реально начать работу по разработке концепции Руководства, собрать коллектив единомышленников и приступить к работе удалось спустя почти 30 лет. Инициатором создания Руководства явился видный ученый-гистолог, заведующий кафедрой гистологии и эмбриологии Военно-медицинской академии профессор Клишов Алексей Андреевич. Им был составлен план Руководства, который впервые обсуждался на научном совещании гистологов в 1989 г. Для написания глав были привлечены все известные гистологи СССР, и приоритетным направлением в методологии создания данного Руководства было сочетание собственных научных данных, современных мировых достижений в определенной отрасли науки и доступность представленной информации не только ученым и преподавателям медико-биологических специальностей, но и врачам, а также учащейся молодежи.

Время внесло существенные коррективы как в план Руководства, так и в первоначальный авторский коллектив. Безвременно ушли из жизни ответственный редактор — проф. А. А. Клишов, авторы многих запланированных глав — профессора-гистологи, стоявшие у истоков создания труда, — В. И. Архипенко, Ю. И. Афанасьев, Я. А. Винников, Н. Н. Кочетов, В. П. Михайлов, С. Н. Оленев, Е. Я. Панков, А. Л. Поленов. Изменилась общественно-политическая обстановка, возникли новые суверенные государства, а следовательно, и границы, что затруднило связи между учеными. Снизилось финансирование фундаментальных научных исследований, научного книгоиздания и др. Однако, несмотря на все трудности, авторский коллектив, ученики известных ученых-гистологов, ныне возглавляющие педагогические коллективы ведущих вузов и НИИ России и СНГ, все последующие годы не теряли связь друг с другом, сохраняя прежнее и создавая новое научное пространство без границ. Регулярно (в 1992, 1993, 1995, 1997, 1998 годах) обсуждали актуальные проблемы гистологии как науки и учебной дисциплины на научных конференциях, проводимых в Военно-медицинской академии, стремясь достичь поставленной цели — создать Руководство и выпустить в свет данный труд. Существенную поддержку в реализации этого

ления оказало издательство «Специальная Литература», которое работало в тесном содружестве с Военно-медицинской академией.

За последние годы, к сожалению, время многое изменило и в авторском коллективе, и в составе Руководства. В число авторов вошли ученики безвременно ушедших ученых-гистологов. Бурное внедрение новых технологий для изучения биологии тканей выявило много новых фактов, которые позволили существенно пересмотреть традиционные для гистологии положения об исторических этапах развития, этапах гистогенеза, реактивности и регенерации тканей. Существенно изменилось содержание практически всех глав, включены новые разделы по клеточной биологии, расширены наиболее бурно развивающиеся разделы биологии тканей, органов и систем человека. Однако авторский коллектив бережно сохранил традиционный для отечественной гистологии эволюционный, гистогенетический и экспериментально-гистологический подходы в изучении процессов гистогенеза и регенерации и в подборке огромного фактического материала.

В значительно обновленном виде Руководство состоит из двух томов. Первый том — «Общая гистология (учение о тканях)» открывается статьей, написанной профессором А. А. Клишовым незадолго до его безвременной кончины. Многие положения статьи актуальны и служат напутствием для исследователей, занимающихся фундаментальными проблемами гистологии. В последующих 11 главах содержатся новые сведения о биологии клетки и ее рецепторно-эффекторных комплексах; приведена морфофункциональная характеристика всех основных тканевых систем. Рассмотрено современное состояние вопросов регенерации, реактивности и возрастных особенностей строения тканей. Описаны структуры и функции тканей внеклеточных органов и гисто-гематических барьеров. Весь фактический материал анализируется с позиций закономерных процессов развития тканей в фило- и онтогенезе, клеточно-дифференциальной их организации. Особое место отводится принципам классификации тканей.

Во втором томе «Гистология органов и систем человека» в 11 главах представлены сведения об ультраструктуре, функциях и взаимоотношениях клеток и тканей в составе всех органов человека. Рассматриваются современные концепции структурно-функциональных единиц органов, механизмы взаимодействия тканей в составе органов и пути регуляции деятельности. Изложение дается с акцентом на вопросы гистогенеза и регенерации тканей системы кожных покровов, органов пищеварительной, дыхательной, выделительной, половой, кроветворной и иммунной систем, эндокринной, нервной, сенсорной систем и опорно-двигательного аппарата. В конце каждой главы приводится список цитируемой литературы, чтобы читатель при необходимости мог ознакомиться с оригинальными работами.

Большому авторскому коллективу написать книгу в едином стиле невозможно. При работе с Руководством максимально сохранялся стиль каждого автора, своеобразие изложения материала и оригинальность выдвигаемых концепций. Используемая авторами терминология, зачастую весьма разнообразная, приведена в соответствие с принятой Гис-

тологической номенклатурой. Однако наравне с принятыми терминами в тексте оставлен ряд синонимов, эпонимов и новых названий. Редакторы сочли целесообразным не вносить коррективы в авторские позиции и в тех главах, где авторами предложены оригинальные классификации клеточных и тканевых структур, даже если они существенно отличаются от общепринятых в настоящее время. Неизбежные повторения некоторых важных положений и фактов в разных главах не носят буквального характера и, как правило, не исключались из материала глав, поскольку зачастую дают читателю возможность с разных точек зрения оценить излагаемые данные.

Гистология является медико-биологической дисциплиной, имеющей свои теории, эволюционный подход в трактовке морфологических фактов, в разработке которых велик вклад отечественных гистологов. Все это нашло отражение в новом Руководстве, издание которого должно послужить основой для повышения квалификации преподавателей как медико-биологических, так и целого ряда клинических кафедр, практикующих врачей, аспирантов, студентов, всех, кто интересуется фундаментальными вопросами биологии человека.

Авторы и редакторы выражают глубокую благодарность ученым-гистологам, которые на этапах создания и подготовки Руководства к изданию принимали участие в обсуждении плана, редактировании и рецензировании отдельных глав, предоставляли собственные материалы для опубликования — профессорам П. В. Дунаеву, Ю. К. Елецкому, Г. С. Катинасу, В. А. Отеллину, М. Г. Шубичу и ученым многих кафедральных коллективов. Особую благодарность выражаем рецензентам — профессорам Т. К. Дубовой и В. А. Соловьеву.

В подготовке заседаний Редакционной коллегии, рукописи к изданию, переписке с авторами, большую помощь оказали сотрудники кафедры гистологии Военно-медицинской академии, компьютерный набор некоторых материалов выполняла Л. П. Рыбина, часть иллюстраций подготовлена художником-графиком В. А. Тюлюкиным.

Авторы и редакторы будут благодарны всем за критические замечания по поводу трактовки фактов, дискуссионных положений и неизбежных погрешностей, которые сопровождают столь большой коллективный труд.

Сентябрь 1998 г.

Список условных сокращений

- А-клетки — аксессуарные клетки (клетки, способные представлять антигены лимфоцитам)
- АГ — антиген
- АДФ — аденозиндифосфат
- АТ — антитело
- АТФ — аденозинтрифосфат
- АТФаза — аденозинтрифосфатаза
- АЭС — агранулярная эндоплазматическая сеть
- БМ (БП) — базальная мембрана (пластина)
- БОЕ — бурстобразующая единица
- ГАГ — гликозаминогликаны
- ГЗТ — гиперчувствительность замедленного типа
- ГКГ — главный комплекс гистосовместимости или МНС (major histocompatibility complex) — семейство генов, кодирующих аллоантигены — антигены гистосовместимости, у человека HLA
- ГТФ — гуанозинтрифосфат
- ГЭС — гранулярная эндоплазматическая сеть
- ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота
- ДОФА — дигидроксифенилаланин
- ЕИССО — единая иммунная система слизистых оболочек
- ЕКК — естественные киллерные клетки, или NK (natural killer cells)
- КГ — комплекс Гольджи
- КОЕ — колониеобразующие единицы
- КОЕ-Б — КОЕ для базофилов
- КОЕ-Гн — КОЕ для нейтрофильных гранулоцитов
- КОЕ-ГЭММГц — колониеобразующие единицы для гранулоцитов, эритроцитов, моноцитов, мегакариоцитов
- КОЕ-МГЦ — КОЕ для мегакариоцитов
- КОЕ-МГЦЭ — КОЕ для мегакариоцитов и эритроцитов
- КОЕ-с — колониеобразующая единица, способная давать колонию в селезенке
- КОЕ-Э — КОЕ для эритроцитов
- КОЕ-Эо — КОЕ для эозинофильных гранулоцитов
- КОЕ-ЭоЭ — КОЕ для эозинофильных гранулоцитов и эритроцитов
- КСФ — колониестимулирующий фактор
- ЛДГ — лактатдегидрогеназа
- МКА — молекулы клеточной адгезии
- Мм — молекулярная масса
- МНС — молекулы главного комплекса гистосовместимости
- мРНК — матричная рибонуклеиновая кислота
- ПСК — полустволовая кровяная клетка
- СДГ — сукцинатдегидрогеназа

- СКК — стволовая кроветворная клетка
СЭМ — сканирующая электронная микроскопия
ТЭМ — трансмиссионная электронная микроскопия
ФР — фактор роста
цАМФ — циклический аденозинмонофосфат
ЭДТА — этилендиаминтетрауксусная кислота
ЭС — эндоплазматическая сеть
HLA-DR — антигены гистосовместимости II класса у человека
HLA-антигены — продукты HLA, антигены гистосовместимости I и II классов
Ig — белки гамма-глобулины, иммуноглобулины, антитела
IgA — иммуноглобулины класса A
IgD — иммуноглобулины класса D
IgE — иммуноглобулины класса E
IgG — иммуноглобулины класса G
IgM — иммуноглобулины класса M
pH — водородный показатель
pO₂ — парциальное давление кислорода
Rh-фактор — резус-фактор
SIg — поверхностные иммуноглобулины

Гистология как наука и учебная дисциплина (состояние, достижения, проблемы, перспективы)

Во вступительной части представляется целесообразным провести анализ состояния, достижений и нерешенных проблем, вскрыть внутренние резервы для более эффективного влияния учения о тканях на разработку задач медицинской науки и практического здравоохранения.

Гистология, как одна из фундаментальных медико-биологических наук морфологического комплекса, поступательно развивается, постоянно взаимодействуя со смежными дисциплинами. Благодаря широкому применению новых методов исследований (электронная микроскопия, гистохимия, гисторадиография и др.) в последние годы получен огромный фактический материал о развитии, строении и функции клеток и тканей животных и человека. Это позволило подойти к решению ряда актуальных проблем биологии и медицины с новых позиций, на более высоком научно-методическом уровне, а также выдвинуть новые гипотезы, концепции и теории, которые позволяют глубже анализировать каузальные и субординационные связи между органами, тканевыми и клеточными структурами, выявить специфику закономерностей развития живых систем различных уровней организации. Все это служит необходимой основой для успешной разработки актуальных проблем клинической медицины. В качестве самостоятельных направлений в гистологии сформировались: гистохимия, гистофизиология, гистоиммунология, гистокibernетика, гистобионика, гистобиология и т. д.

Как свидетельствует науковедение, большинство исследований переднего края науки имеет междисциплинарный характер. При разработке крупных проблем обычно взаимодействуют представители разных научных дисциплин. При этом отмечается некоторая нечеткость границ и размытость между научными дисциплинами, участвующими в решении программно-целевых задач. Однако такая проблемная междисциплинарная организация науки на переднем ее крае предполагает вычленение из результатов исследований того материала, который соответствует дисциплинарному принципу организации науки и который вписывается в содержание соответствующей научной дисциплины. Все это в полной мере относится и к гистологии, если она включается в разработку вместе с другими дисциплинами крупных медико-биологических проблем. Из результатов таких комплексных научно-исследовательских работ следует выделить ту информацию, которая относится к классическим разделам гистологии и которая расширяет содержание гистологии как самостоятельной медико-биологической научной дисциплины. Теория унитарного кроветворения, выдвинутая в начале века выдающимся русским гистологом А. А. Максимовым, блестяще подтверждена и разработана на основе применения методов клонирования, радиобиологических экспериментов, электронно-микроскопических исследований. Создано современное учение о стволовых кроветворных клетках и клеточных популяциях, которое оказало благотворное влияние на развитие не только гистологии, но и медицинской гематологии. Успешно разрабатыва-

ются цито- и гистологические основы иммунных реакций организма. Сведения о дифференцировке Т- и В-лимфоцитов и их кооперации с макрофагами стали основополагающими в современной иммунологии. Продолжается изучение роли микроокружения, цитокинов и других факторов дифференцировки в гемопоэзе. Углублены представления о гистологическом строении органов кроветворения и иммуногенеза.

Большое значение для более глубокого понимания механизмов воспаления имеют гистологические исследования развития, ультраструктуры и жизнедеятельности клеток рыхлой соединительной ткани.

Много новых данных получено при изучении морфологических основ нейросекреции. Нейрогистология и гистология органов чувств на основе все более широкого применения методов электронной микроскопии и цитохимии обогатилась чрезвычайно важной информацией о морфологических эквивалентах межнейронной интеграции (синаптология) и ультраструктуре рецепторов.

Гистология вегетативной нервной системы получила новые доказательства чувствительной иннервации вегетативных ганглиев. В экраных центрах головного мозга описаны нейронные ансамбли.

Особое направление исследований наметилось в связи с выяснением эндокринной функции клеток диффузной эндокринной системы. Особенно интенсивно изучается гормональная энтеринная система, хотя вопросы генеза ее еще остаются дискуссионными.

Гистология эпителиальных тканей обогатилась интересной и важной информацией об ультраструктуре межклеточных контактов (контактология) и роли клеточной поверхности в реакциях эпителиальных клеток. Сканирующая электронная микроскопия позволила изучать рельеф поверхности клеток. Описана структура, функция и природа гликокаликса. Начато изучение кейлонов как факторов тканевого гомеостаза. В составе эпидермиса открыты вертикальные клеточные столбики — эпидермально-пролиферативные единицы.

Значительный интерес представляют новые данные о природе, структуре и функции сурфактантной системы легких. Уточнена структура юкстагломерулярного аппарата почки и его роль в процессах регуляции кровообращения в этом органе. Изучена ультраструктура гисто-гематических барьеров (гемато-тестикулярного, аэро-гематического и др.). В качестве самостоятельного направления определилась миогистология. Открытие клеток-сателлитов послужило мощным стимулом для изучения закономерностей гистогенеза и регенерации мышечных тканей. Получены убедительные данные, подтвердившие представления о внегонадном происхождении первичных половых клеток, установлены миграции гоноцитов и их взаимодействия с фолликулярным эпителием гонад. Проводится изучение морфологических основ развития и функционирования системы «мать—внезародышевые органы—плод».

Ведущей тенденцией стало в последние годы изучение тканей не только в составе взрослых организмов, но и в процессе их развития. Гистогенез как

одна из актуальных проблем гистологии служит базой для понимания возрастной динамики тканей. С гистогенетических позиций стало возможным более глубокое изучение реактивности и регенерации тканей. Большое число исследований посвящено проблеме реактивности тканей при действии экстремальных факторов (перегрузка, невесомость, радиационные воздействия и т. п.).

Как и прежде, гистологи интенсивно разрабатывают проблемы физиологической и репаративной регенерации органов и тканей. Активизация этих исследований имела место в связи с запросами медицины по проблемам заживления ран, пересадки органов и тканей и др. Выявлены некоторые закономерности внутриклеточной регенерации и особенности механизмов регенерации структур различных уровней организации (молекулярного, субклеточного, клеточного, тканевого). Оформилось интересное направление по изучению регенерации патологически измененных тканей и органов.

Гистологические и гистогенетические исследования имеют значение и в разработке проблемы опухолевого роста, хотя эта проблема и находится за пределами области интересов нормальной гистологии.

Имеются успехи в изучении структурно-функциональных аспектов проблемы моделирования патологических состояний в условиях эксперимента. В качестве нового направления наметились исследования биоритмов на клеточном и тканевом уровнях.

Наряду с разработкой этих и многих других проблем прикладного характера, имеющих несомненное значение для практической медицины, в последние годы продолжались исследования общетеоретического, общегистологического плана. Эволюционное направление в гистологии, созданное научными школами А. А. Заварзина, Н. Г. Хлопина, А. В. Румянцева, разрабатывалось на кафедрах гистологии Ленинградского университета, Военно-медицинской академии, в отделе морфологии Института экспериментальной медицины АМН СССР, в лабораториях Института эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова и др. Получены новые факты, подтверждающие универсальность принципа параллелизма и его специфику на разных уровнях структурной организации многоклеточных животных. В монографиях А. А. Заварзина (1985), И. Н. Борисова с соавт. (1986) и др. проанализированы основные проблемы эволюционной гистологии, высказан ряд положений, в том числе и весьма дискуссионных.

Актуальной задачей является дальнейшее развитие эволюционной гистологии. Расширение сравнительно-гистологических исследований структурно-функциональной организации тканей и ее усложнение в процессе эволюции нейроэндокринной, кроветворной, иммунной и других систем организма, накопление дополнительных фактических данных с применением новейших методов исследования необходимы для развития теории эволюции тканей (теория параллельных рядов тканевой эволюции А. А. Заварзина и теория дивергентного развития тканей Н. Г. Хлопина).

В последние годы продолжалась разработка других фундаментальных проблем гистологии. Проводилось уточнение основных понятий гистологии

(ткань, дифферон, детерминация, дифференцировка, специализация и др.), их объема и соотношений. Актуальной и назревшей задачей современной гистологии является создание теории ткани как системы закономерностей развития, строения и функционирования структур тканевого уровня иерархической организации животных. В теорию ткани могут войти в качестве ее составляющих элементов теория эволюции тканей, теория гистогенеза, теория тканевой регуляции, теория тканевого гомеостаза, гистогенетическая теория реактивности и регенерации тканей и др. Каждая из этих теорий отражает те или иные морфофункциональные и генетические стороны и характеризуется неодинаковым уровнем обобщения законов и факторов о строении и жизнедеятельности тканей. Теория тканей является наиболее широкой по охвату гистологического материала. Она объединяет в единую систему все частные теории и закономерности, присущие тканям в филогенезе и онтогенезе, в условиях нормального функционирования и при действии повреждающих факторов. Привлечение внимания гистологов к разработке этих фундаментальных проблем особенно актуально в связи с тем, что до сих пор некоторые исследователи недооценивают и даже игнорируют ткань как структурный уровень иерархической организации живых систем.

Развитие и дальнейшее обоснование теории ткани, изучение специфики закономерностей, свойственных тканевому уровню структурной организации многоклеточных животных, выяснению особенностей взаимодействия структур разных иерархических уровней — все это, надо полагать, внесет необходимую ясность в запутанный вопрос о соотношении и объеме понятий «ткань», «клетка», «тканевая система», «клеточная система», «орган».

Изучение вопросов развития тканей продвинулось вперед благодаря новым данным по гистогенезу многих органов и тканей и обобщению этих данных в концепции системно-структурной организации гистогенеза. Гистогенез рассматривается как результат диалектического взаимодействия внутренних факторов (генетическая детерминация) и внешних факторов тканевой регуляции (адаптивная изменчивость), морфологическим выражением чего служат процессы клеточной пролиферации, дифференцировки и интеграции. Гистогенез представляет собой структурно организованный процесс развития тканей из материала эмбриональных зачатков. Интенсивно исследуются цитологические механизмы гистогенезов. Применение концепции системно-структурной организации гистогенеза важно для дальнейшего углубленного изучения развития тканей. Необходимо уточнение источников развития ряда тканей, закономерностей репродукции, дифференцировки и межклеточных взаимодействий; соотношения механизмов детерминации и адаптивной изменчивости тканей; генетически запрограммированной гибели и репродукции клеток в гистогенезах; регуляции развития тканей; атипических гистогенезов и способов их предупреждения; уточнение представлений о детерминации и метаплазии тканей; изучение геронтологических аспектов гистогенеза.

Активно разрабатываются различные аспекты проблемы классификации тканей с целью упорядочения названий таксономических единиц, синтеза

морфофизиологической и генетической классификаций тканей, обоснования развернутых классификаций тканей с подразделением систем и типов на большое число тканевых разновидностей. Проводимая в этом направлении работа и дискуссии, начатые на страницах журнала «Архив анатомии, гистологии и эмбриологии», должны быть продолжены, учитывая важность проблемы и имеющиеся до сих пор значительные расхождения во взглядах. Как справедливо отмечал Н. Г. Хлопин (1946), «вопросы систематики и классификации в биологических науках имеют очень большое значение, так как в них отражаются основные установки и уровень развития каждой данной дисциплины».

В последние годы проводится изучение временной и пространственной организации тканей, биологических ритмов на тканевом уровне, механизмов тканевого гомеостаза. Начатые в этом направлении исследования желательнее распространить на возможно большее число гистологических объектов. Изучение механизмов тканевого гомеостаза должно рассматриваться как одна из основных задач гистологии, поскольку управление процессами жизнедеятельности тканей возможно лишь на основе использования этих механизмов. Результаты изучения гомеостаза и биоритмов на тканевом и клеточном уровнях уже в ближайшей перспективе могут быть весьма полезными для развития и внедрения в практику достижений хрономедицины и хронобиологии.

Как и прежде, актуальной является проблема регуляции структурно-функциональной динамики клеток и тканей в процессе нормального роста и дифференцировки. Весьма перспективно изучение рецепторно-эффektorных аппаратов клеточной поверхности в клетках различных тканей, находящихся на разных стадиях их дифференцировки и в различные фазы функционирования. Благодаря выяснению свойств клеточных рецепторов можно ожидать значительного углубления знаний о роли межклеточных взаимодействий в жизнедеятельности тканей и органов. Заслуживают большого внимания вопросы, касающиеся структурных основ межклеточной интеграции, изучения особенностей ультраструктуры и функции межклеточных контактов в различных тканях и на разных этапах гистогенеза. Наряду с расширением исследований по контактологии, представляется важным изучение морфологических аспектов миграции клеток и клеточных комплексов в условиях нормы и патологии.

Много внимания гистологи уделяют структурно-функциональным, реактивным и компенсаторно-приспособительным изменениям тканей при действии как обычных, так и экстремальных воздействий. Исследования по проблеме реактивности тканей составляют часть более широкой общемедицинской проблемы реактивности организма. При ее рассмотрении необходимо учитывать специфику, особенности реактивных изменений структур разного уровня организации (субклеточного, клеточного, тканевого, органного, организменного).

Дальнейшего изучения заслуживают гистологические аспекты адаптации организма к различным условиям жизнедеятельности. При этом необходи-

мо уточнение диапазона изменчивости (нормы реакции) каждой ткани, а также анализ ультраструктурных основ материального обеспечения компенсаторно-приспособительных процессов в тканях при действии экстремальных факторов.

Исключительно важны теоретические обобщения по проблеме регенерации тканей. Согласно гистогенетической концепции, в основе репаративной регенерации лежат процессы физиологической регенерации, а физиологическая регенерация — это одна из важных закономерных сторон постнатального гистогенеза. Репаративная регенерация тканей, протекающая на основе закономерностей нормального гистогенеза, характеризуется значительным усложнением межклеточных и межтканевых взаимодействий в очаге повреждения. В связи с этим возрастает значение дальнейшего изучения специфики гистогенетических изменений регенерирующих тканей после повреждений.

Запросы практической медицины требуют активизации усилий гистологов по дальнейшему изучению проблемы направленной регуляции репродукции клеток, природы и биологических свойств кейлонов и антикейлонов, их роли в контроле над пролиферацией и дифференцировкой клеток, а также использования ингибиторов и стимуляторов с целью управления размножением клеток в нормальных и опухолевых тканях.

Кроме рассмотренных проблем и направлений, относящихся к гистологии как самостоятельной научной дисциплине, следует отметить многочисленные и разнообразные по тематике разработки прикладного характера, которые проводятся в комплексе с представителями медико-биологических и клинических дисциплин. Такого рода работы, где гистологи выполняют вспомогательную роль, естественно, будут проводиться и в дальнейшем. Однако при этом нельзя упускать из виду главных задач, которые входят в компетенцию именно гистологии и которые не могут быть решены другими науками.

Проблемы нормального роста и дифференцировки клеток и тканей являются главными проблемами гистологии. Успешная разработка проблем нормального гистогенеза будет лучшим и наиболее ценным вкладом гистологов в решение насущных задач медицины.

Современная гистология характеризуется усилением тесных взаимосвязей со смежными медико-биологическими дисциплинами. Для объяснения морфологических факторов она взяла на вооружение достижения молекулярной биологии и генетики, биологии развития, биохимии и физиологии. При анализе цито- и гистологического материала все шире и глубже используются данные о генетическом контроле индивидуального развития, генетических механизмов дифференцировки и функционирования клеток. Одной из актуальных очередных задач гистологии является овладение факторами, контролирующими дифференцировку клеток и тканей в условиях нормального, регенеративного и бластоматозного гистогенеза.

Основная тенденция развития современной гистологии состоит в комплексном применении разнообразных методов исследования, в связи с чем

изучается не только морфология, но и физиология, биохимия, генетика тканей.

Вопросы преподавания. Перед гистологами стоит задача — шире развернуть работу по созданию новых учебников и учебных пособий по гистологии. При этом необходимо избежать тех недостатков и упущений, которые в разной степени свойственны имеющимся учебникам и учебным пособиям. Гистология как учебная дисциплина в медицинских вузах является триединым предметом, включающим три науки: гистологию, цитологию и эмбриологию. Если наука включает в себя всю совокупность знаний, то для учебного процесса отбирается в концентрированном виде главная, определяющая, наиболее важная и нужная информация. Производится это на основе принципов дидактики.

Основные дидактические принципы следующие:

1 — научность; отражение в преподавании современного уровня науки новейших ее достижений; 2 — системность и целостность; 3 — последовательность, логичность структуры курса; 4 — наглядность и практичность; 5 — профилизация преподавания; 6 — сознательность, активность и самостоятельность обучающихся.

Конкретно эти принципы выражаются в различных аспектах изложения материала: эволюционном, гистологическом, гистофизиологическом, медицинском и т. д. Как свидетельствует опыт преподавания гистологии на соответствующих кафедрах разных мединститутков, до сих пор не выработан единый взгляд на соотношение объема и роли учебного материала по гистологии, цитологии и эмбриологии. Остро ощущается необходимость обобщения достижений гистологии в фундаментальном «Руководстве по гистологии». Вопрос об издании такого руководства был поставлен еще в 1972 г. перед издательством «Медицина» рабочей группой в составе С. И. Щелкунова, А. А. Клишова, О. В. Волковой, К. А. Зуфарова и Е. Ш. Герловины от имени участников Всесоюзной гистологической конференции. В заявке и аннотации было подчеркнuto, что выпуск «Руководства по гистологии» имеет большое значение и крайне важен для развития не только самой гистологии, но и для медико-биологических и клинических дисциплин. Успешная разработка таких актуальных проблем медицины, как регенерация и трансплантация органов и тканей, воспаление, опухолевый рост, влияние на организм экстремальных факторов (радиация, перегрузка и др.), возможна лишь на основе использования новейших достижений гистологии. Имеющиеся сейчас сводки и монографии освещают лишь частные вопросы гистологии, не охватывая содержания учения о тканях.

Хочется надеяться, что «Руководство по гистологии», составленное коллективом авторов-специалистов по соответствующим проблемам, могло бы стать настольным справочным пособием для научных работников — представителей различных клинических дисциплин. Оно восполнило бы существенный пробел в отечественной литературе, способствовало бы поднятию уровня научных исследований и медицинского образования и оказало бы значительное влияние на развитие медицины в целом.

Достижения гистологии значительны, перспективы ее развития захватывающи. Но об этом недостаточно полно известно клиницистам, очень многие представляют себе гистологию как часть анатомии (как микроскопическую анатомию), или как комплекс методов микроскопической техники, а не как важную фундаментальную научную дисциплину, основным содержанием которой является система теорий и закономерностей о развитии, строении и функции тканей. Недостаточное знание современного теоретического уровня гистологии при широком применении гистологических методов в исследованиях негистологов является причиной того, что уровень многих работ, в которых применяются гистологические методы, оставляет желать много лучшего в отношении глубины гистологического анализа материала. Нет сомнения в том, что более широкое ознакомление с достижениями современной гистологии и с перспективами ее развития будет способствовать разработке актуальных проблем медицины.

(1990)

ОСНОВЫ УЧЕНИЯ О КЛЕТКЕ — СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ЕДИНИЦЕ ТКАНЕЙ

Цитология как наука выделилась из биологических наук немногим более 100 лет назад. Первые обобщенные представления о строении клеток были сформулированы Ж. Б. Карнуа в 1884 г. в книге «Биология клетки» [Ченцов Ю. С., 1984]. Благодаря развитию морфологии, биохимии, биофизики, молекулярной биологии и генетики сложились предпосылки для быстрого развития и совершенствования цитологии. Современная цитология, основанная на достижениях этих наук, представляет собой богатейший банк данных о природе и филогенетических связях клеток, основах их жизненных функций и специальных свойств. Следует отметить особое значение цитологии для медицины, поскольку в основе развития многих патологических состояний лежит патология клетки. Поэтому, лишь правильно понимая характер цитофизиологических нарушений, возможно целенаправленно и грамотно лечить и прогнозировать течение болезни.

Клеточная теория

Фундаментом современной цитологии является клеточная теория, авторы которой — немецкие ученые Т. Шванн и М. Шлейден — в 1838 г. сформулировали ее основные положения. Неоценимая заслуга этих исследователей заключалась в том, что они впервые обратили внимание на универсальность клеток как структурных единиц всех растительных и животных организмов и поставили этот тезис во главу угла своей теории. Следует отметить, что созданию клеточной теории предшествовал длительный период накопления информации и знаний о дискретном строении организмов.

Истоком цитологии, очевидно, следует считать середину XVII века, когда Р. Гук, используя увеличительное стекло, впервые наблюдал ячеистое строение пробки. Блестящие исследователи XVII века Дж. Мальпиги и Грю Неемия, изучавшие анатомию растений, подтвердили предположение Р. Гука о дискретности строения растений, состоящих из «тесно расположенных пузырьков» (ячеек). Несколько позже, в 1680 г., А. Левенгук открыл мир одноклеточных организмов и впервые наблюдал в созданный им мик-

роскоп животную клетку. Однако исследования тех времен, проводившиеся с помощью примитивных увеличительных приборов, не были последовательными и не привели к пониманию универсальности клеточного строения растительных и животных организмов, к четкому представлению о клетке как единице этих организмов (основным компонентом считали оболочку клетки, или ячейку, и, вероятно, в этой связи за клеткой сохранилось греческое название «*kytos*» — ячейка, или клетка). Тем не менее накопление знаний о разнообразии форм клеток различных тканей послужило основой для следующего периода в истории цитологии, в котором доминировали инструментальные методы исследования.

В XIX веке, благодаря совершенствованию техники приготовления препаратов, окраски и микроскопирования, последовал прогресс в изучении клетки. В 1833 г. Р. Броун открыл постоянный компонент клетки — ядро, которое, совместно с содержимым клетки — цитоплазмой, стали считать главными компонентами клетки.

В 1838 г. немецкий зоолог-исследователь Т. Шванн впервые указал на гомологичность, или сходство, клеток растительных и животных организмов. Позже он сформулировал клеточную теорию строения организмов. Поскольку при создании этой теории Т. Шванн широко использовал результаты наблюдений немецкого ботаника М. Шлейдена, последнего по праву считают соавтором клеточной теории. Стержнем теории Шванна—Шлейдена является тезис о том, что клетки представляют собой структурно-функциональную основу всех живых существ.

В конце XIX столетия немецкий патолог Р. Вирхов пересмотрел и дополнил клеточную теорию собственным важным выводом о том, что клетка может возникнуть лишь из предсуществующей клетки. Вирхов писал: «*Wo eine Zelle entsteht, da muss eine Zelle vorausgegangen sein (Omnis cellula e cellula), ebenso wie das Tier nur aus dem Tiere, die Pflanze nur aus der Pflanze entstehen kann*» (1862. S. 22). Лионский патолог Л. Барр подчеркнул специфичность клеток, дополнив: «Каждая клетка от клетки той же природы».

Первое положение клеточной теории гласит — клетка является элементарной структурно-функциональной единицей живой материи. Современная цитология располагает множеством определений клетки. С одной стороны, это является следствием накопления и детализации знаний об особенностях структуры и функции клетки, с другой — стремлением авторов к универсальности дефиниции по отношению ко всем формам проявления живого.

Второе положение указывает на то, что клетки разных организмов гомологичны по своему строению. Гомологичность подразумевает сходство клеток по основным свойствам и признакам и отличие — по второстепенным. Гомологичность строения определяется общеклеточными функциями, которые направлены на поддержание жизни клеток и их воспроизводство. В свою очередь, разнообразие в строении является результатом функциональной специализации клеток, в основе которой лежат молекулярные меха-

низмы активации и репрессии генов, составляющие понятие клеточной детерминации.

Третье положение клеточной теории говорит о том, что различные клетки происходят путем деления исходной материнской клетки.

Четвертое положение соотносит клетку с многоклеточными организмами, для которых характерен принцип целостной, системной организации. Это положение претерпело наибольшее изменение со времени его первой формулировки Т. Шванном, представлявшего многогранную деятельность многоклеточного организма как сумму жизнедеятельности отдельных клеток. В условиях целостного организма клетки объединяются в функциональные системы — ткани, структурно-функциональные свойства которых никоим образом не могут быть сведены к простой совокупности свойств и качеств отдельных клеток, а характеризуются рядом качественно новых, особых признаков, являющихся результатом гистогенетических процессов.

В составе тканей позвоночных и человека клетка является ведущей структурно-функциональной единицей. Морфология клетки в тканях различного происхождения характеризуется многообразием проявления как внешней формы клетки в целом, так и ее частей и взаимоотношений. Различают одноядерные и многоядерные клетки. Среди последних выделяются структуры, возникшие в результате ацитокINETических митозов и путем слияния многих клеток (симпласты). При делении клеток могут временно сохраняться цитоплазматические мостики (участки относительно широких цитоплазматических каналов между соседними клетками) — так возникают синцитии. Специализация клеток может протекать путем стойкого уплотнения содержимого ядра, уменьшения числа хромосом, что наблюдается в мужских половых клетках, или выброса ядра и возникновения безъядерной — постклеточной структуры, как это происходит при дифференцировке эритроцитов человека. В клетках различных тканей необычайно широк диапазон ядерно-плазматических отношений, контактов, внешней формы, подвижности и др. Светооптически достаточно четко прослеживается многообразие форм цитодифференцировки, сопровождающееся синтезом и сборкой внутриклеточных структур (органелл, включений, продуктов метаболизма и других), отличающихся морфобиохимической организацией.

Для анализа сложных внутриклеточных процессов целесообразно выделение в составе целостной живой системы, каковой является клетка, отдельных частей, каждую из которых можно рассматривать как функциональную систему, входящую в состав целого.

Клетка и ее биокомпартменты

Клетка (*лат.* — *cellula*) — это микроскопической величины живая система, ограниченная биологической мембраной, состоящая из ядра и цитоплазмы, способная к самоподдержанию, саморегуляции и воспроизводству.

Клетка является основой развития, строения и функций всех животных и растительных организмов (рис. 1.1). Клетку можно рассматривать как структурированный ансамбль биополимеров (компартиментов), обладающий всеми свойствами живого.

Согласно определению Ю. С. Ченцова (1995), клетку образуют несколько морфологически и функционально связанных, взаимодействующих друг с другом систем. Они обеспечивают все многообразие проявлений жизнедеятельности клетки. К данным системам относятся:

- рецепторно-барьерно-транспортная (плазмолемма) — осуществляет восприятие раздражений, сохранение внутриклеточного гомеостаза путем избирательного транспорта веществ в клетку и из нее, поддержание формы клетки, взаимодействие клеток с внешней средой и друг с другом в ткани;

- энергообеспечения (митохондрии) — поставляет энергию для всех энергозависимых внутриклеточных процессов, сочетая процессы окисления органических соединений, поступающих в клетку, с фосфорилированием аденозиндифосфата (АДФ);

- опорно-двигательная (цитоскелет) — выполняет формообразовательную, двигательную функции, участвует в клеточном делении;

- синтеза и транспорта биополимеров (эндоплазматическая сеть, комплекс Гольджи, лизосомы) — образует необходимые для жизнедеятельности клетки органические соединения (пластические и ферментные белки, липопротеины, углеводы и пр.) и соединения, выделяемые «на экспорт» для нужд других клеток (секреты, гормоны, факторы роста и др.);

- хранения, воспроизводства и реализации генетической информации (ядро) — обеспечивает размножение клеток и наследование генетического материала в их поколениях; в интерфазе ядро участвует в образовании жизненно важных элементов клетки — белковых соединений;

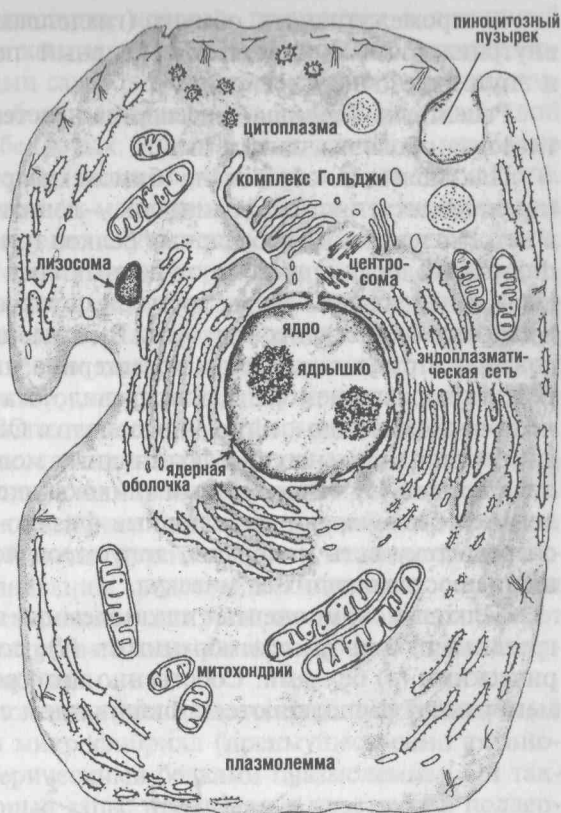


Рис. 1.1. Схема строения клетки (по Ж. Браше, 1962, с изменениями)

— промежуточного обмена (гиалоплазма) — среда расположения всех внутриклеточных элементов, активный посредник в их взаимодействии и внутриклеточном транспорте.

Рецепторно-барьерно-транспортная система — плазмолемма (цитоплазматическая оболочка, цитолемма).

Плазмолемма образована бимолекулярным слоем полярных липидов (преимущественно фосфолипидов — лецитина и цефалина) и встроенными в него молекулами глобулярных белков (рис. 1.2). Гидрофобные хвосты липидных молекул спрятаны от водных сред — гиалоплазмы и внешней среды — и направлены друг к другу (6), а гидрофильные головки (5) обращены в сторону содержащих воду фаз. В отдельных участках бислоя фосфолипидов присутствуют молекулы холестерина, придающие мембране жесткость. В этих участках мембрана, как правило, малоэластична, в связи с чем здесь не происходят эндо-, пино- и экзоцитоз. Обращенные в межклеточную среду головки отдельных фосфолипидных молекул связаны с молекулами полисахаридов (2) — элементами гликокаликса. Липидные молекулы плазмолеммы обеспечивают ее основные физико-химические свойства, в первую очередь текучесть мембраны, допускающую достаточно свободное перемещение составляющих ее молекул.

Белковые компоненты плазмолеммы представлены собственно интегральными, или трансмембранными (1), полуинтегральными (3) и периферическими (4) белками. Собственно интегральные белки полностью (транс-мембранно) располагаются в билипидном слое, их молекулы имеют алифа-

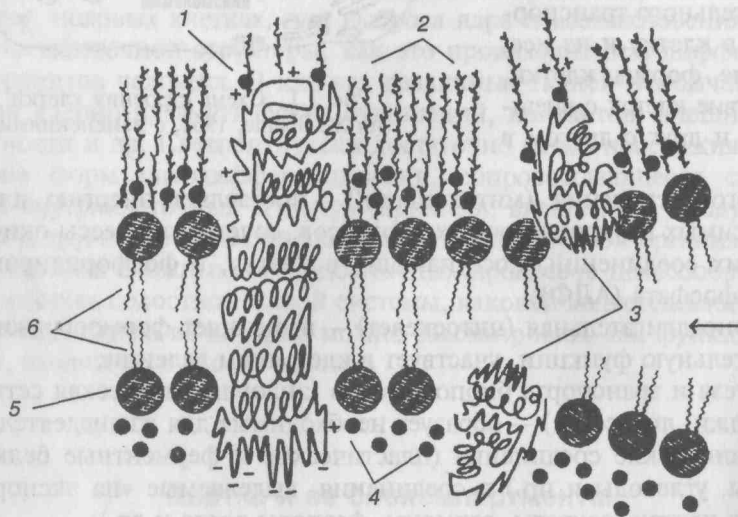


Рис. 1.2. Мозаичная модель клеточной мембраны и поверхности мембраны по линии замораживания — скальвания (стрелка):

1 — интегральный белок; 2 — полисахариды гликокаликса; 3 — полуинтегральные белки; 4 — периферический белок; 5 — слой гидрофильных головок липидных молекул; 6 — гидрофобные концы бислоя липидных молекул

тические (липофильные) аминокислоты, которые погружены в липидный слой, и наружные гидрофильные концы, с помощью которых белковые молекулы образуют связи с остатками сахаров гликокаликса и периферическими белками. Полуинтегральные белки погружены в бимолекулярный слой липидов частично. Весь набор белковых молекул распределен в мембране мозаично и обладает способностью легко перемещаться в ее плоскости. Предполагают, что движение белковых молекул в пределах плазмолеммы не является произвольным, а происходит с участием элементов цитоскелета, которые образуют связи с некоторыми из интегральных белков. Периферические белки располагаются вне липидного бислоя — в гиалоплазме и не прочно связаны с внутренней поверхностью плазмолеммы. Белковые компоненты обеспечивают специфические свойства плазмолеммы, т. е., наряду с ролью структурных компонентов, выполняют ряд специальных функций — рецепции, трансмембранных переносчиков, ферментативную.

Гликокаликс образован углеводными участками гликолипидов и гликопротеинов плазмолеммы. Он придает мембране дополнительную механическую прочность, обеспечивает адгезивные свойства (способность плазмолеммы взаимодействовать с мембранами других клеток и межклеточным веществом), участвует в распознавании родственных клеток, рецепции специфических сигналов. В электронном микроскопе гликокаликс имеет вид рыхлого слоя умеренной электронной плотности, покрывающего внешнюю поверхность клеточной мембраны.

С внутренней стороны плазмолеммы располагается узкий кортикальный слой цитоплазмы с множеством микрофибрилл (преимущественно актиновых). Этот слой связан с периферическими белками плазмолеммы. Он также придает плазмолемме некоторый запас прочности и участвует в поддержании клеточной формы.

Рецепторную функцию плазматической мембраны выполняют интегральные белки-переносчики, белковые насосы и гликопротеины гликокаликса. Рецепторы распознают специфически воздействующие на клетку вещества, или лиганды, и избирательно связываются с ними, осуществляя их эффекторные влияния на клетки-мишени, а также производят отбор молекул, которые могут проникать в клетку. Рецепторы локализуются либо в определенных участках плазмолеммы, либо разбросаны диффузно по всей клеточной мембране. Наборы клеточных рецепторов являются своеобразными физиологическими индикаторами, позволяющими клеткам взаимодействовать с регулируемыми их деятельностью субстанциями, вступать в контакты с внешней средой и друг с другом, исключая случайные взаимодействия с чужеродными клетками. Роль многих рецепторов заключается в передаче (трансдукции) гормональных сигналов внутрь клетки на специальные белки-ферменты, которые участвуют в формировании общих и специфических ответов клеток на гормональные стимулы. Чаще в роли такого фермента выступает аденилилциклаза, инициирующая превращение АТФ в циклический АМФ, который является активатором других ферментных систем, катализирующих специфические внутриклеточные ответы. Помимо рецепторных

белков в процессе трансдукции принимают участие интегральные белки плазмолеммы, относящиеся к семейству высокоаффинных гуанидинтрифосфатаз (ГТФаз), так называемые G-белки.

Рецепторная функция плазмолеммы является одной из функций, адаптирующей клетку к внешним условиям, подчиняющей ее воздействию регулирующих факторов. Изолируя внутреннее содержимое клетки от внешней среды, плазмолемма играет роль достаточно прочного механического и биологического барьера. Эту барьерную функцию совместно с плазмолеммой выполняют гликокаликс и кортикальный слой цитоплазмы. Слой гликокаликса клетки в значительной степени обводнен, что снижает скорость диффузии через него различных веществ и способствует усилению изолирующих свойств плазмолеммы. Суть барьерной функции заключается в ограничении свободного транспорта веществ в клетку и из нее. Полупроницаемость плазмолеммы обусловлена ее липопротеидным составом. Скорость проникновения молекул через полупроницаемую мембрану обратно пропорциональна их молекулярной массе. Будучи избирательным барьером, плазмолемма плохо проницаема как для ионов, так и для высокомолекулярных соединений.

Транспорт ионов и макромолекулярных соединений через плазмолемму происходит разными путями. Растворенные вещества проникают через мембрану либо сами — без переносчиков (или носителей), либо с их помощью (рис. 1.3). Транспорт без носителей называется непосредственным транспортом и осуществляется через поры мембран, т. е. в тех белкосодержащих

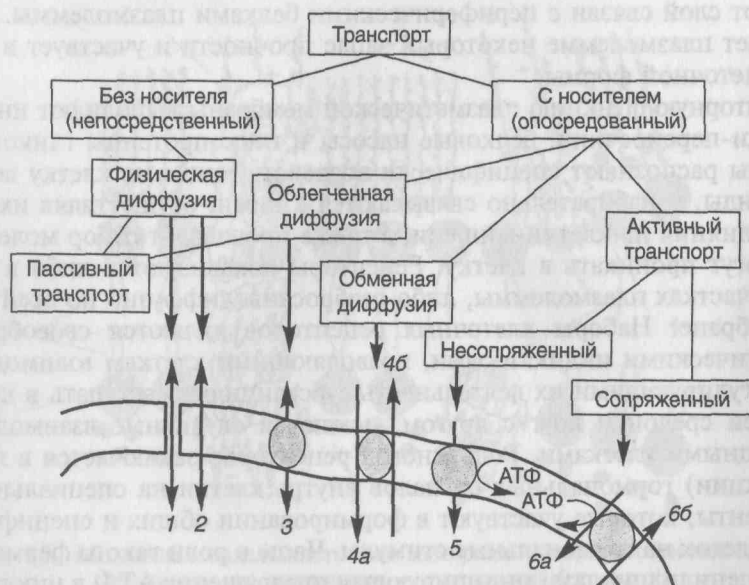


Рис. 1.3. Схема трансмембранного переноса веществ. Стрелки (1—6) указывают пути и направления движения веществ через плазмолемму

участках, которые проницаемы для малых молекул (воды, мочевины, ионов) и действуют подобно молекулярным ситам, а также непосредственно через липидную фазу мембраны (рис. 1.3, стрелки 1 и 2). В последнем случае липидная фаза служит растворителем для ряда веществ, обладающих малополярными свойствами (простые и сложные эфиры, жирные кислоты и др.). Перенос веществ без носителей всегда протекает в направлении градиента концентрации, и его скорость зависит от величины данного градиента.

Однако большинство веществ проникает через плазмолемму с помощью специфических транспортных систем, или носителей. Этим термином в физиологии мембран обозначаются специфические мембранные белки группы интегральных, или функциональные комплексы липопротеинов, третичная структура которых позволяет связывать и трансмембранно проводить молекулы субстратов. Простейшим примером транспорта с помощью носителя является облегченная (опосредованная) диффузия (рис. 1.3, стрелка 3). В этом процессе носитель облегчает перенос какого-либо вещества через мембрану в направлении градиента концентраций без затраты энергии. Когда интегральный белок осуществляет перенос какого-либо вещества в одном направлении и одновременно другого вещества в противоположном без затраты энергии, этот процесс называется обменной диффузией (рис. 1.3, стрелки 4а и 4б).

Для осуществления процесса активного транспорта, дающего возможность переносить вещества против градиента концентрации (из области с низкой концентрацией в область с высокой концентрацией), требуется не только носитель, но и источник энергии, которым обычно является АТФ. Активный транспорт может служить для переноса одного вещества в одном направлении (рис. 1.3, стрелка 5), либо для переноса двух веществ в противоположных (или в том же самом) направлениях. В последнем случае перенос веществ называется сопряженным активным транспортом (рис. 1.3, стрелки 6а и 6б).

Хотя в настоящее время выделено и исследовано большое количество белков-переносчиков, молекулярные механизмы переноса веществ с их помощью еще недостаточно ясны. Существует ряд моделей трансмембранного переноса веществ (рис. 1.4). Так, перенос может осуществляться вращающимся носителем. При данном способе переноса вещества участвуют как две вращающиеся молекулы переносчика (а), так и одна молекула (б). Подвижный переносчик (в) связывает, транспортирует через плазмолемму и высвобождает вещество в гиалоплазму или межклеточное пространство. С помощью белкового канала (г) вещество перемещается через плазмолемму в двух направлениях. Помимо этих вариантов возможны комбинации канала с вращающимся либо подвижным переносчиком.

В отличие от транспорта низкомолекулярных соединений, макромолекулы переносятся с помощью процессов эндоцитоза и экзоцитоза.

Эндоцитоз — это транспорт макромолекул в клетку. Соответственно агрегатному состоянию поглощаемого вещества выделяют пиноцитоз (захват и транспорт клеткой жидкости или растворенных в жидкости соединений)

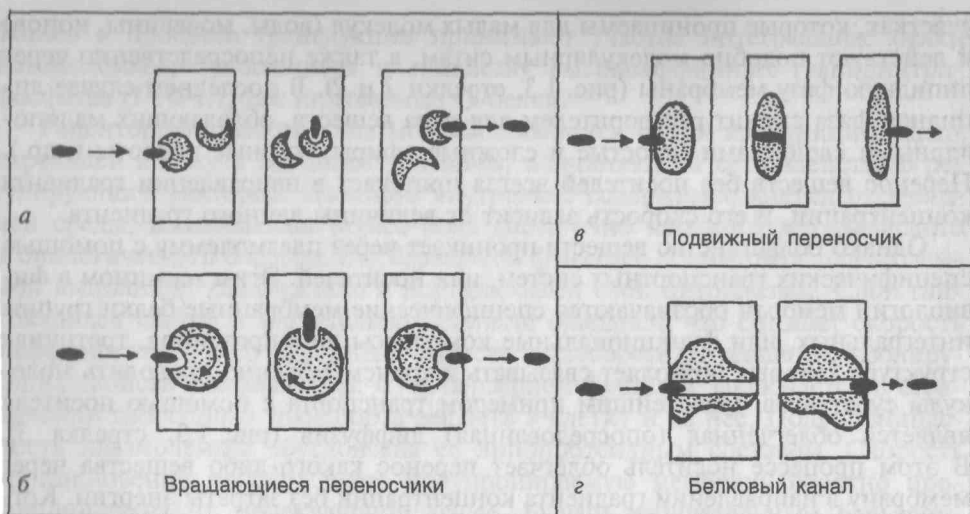


Рис. 1.4. Модели опосредованного (с помощью белкового носителя) трансмембранного переноса веществ (а—г, объяснение в тексте)

и фагоцитоз (захват и транспорт твердых частиц). Эндоцитоз бывает неспецифический и специфический.

Неспецифический эндоцитоз назван так потому, что в клетку, помимо необходимых ей соединений, могут проникать и случайные макромолекулы. Осуществляется данный способ транспорта без участия рецепторных белков плазмолеммы (рис. 1.5). Первым этапом неспецифического эндоцитоза в случае транспорта твердых частиц является адгезия (прилипание) частиц к поверхности плазмолеммы (определенную роль в этом играет гликокаликс). Второй этап — погружение частиц в цитоплазму путем инвагинации плазмолеммы. Адгезия и погружение происходят исключительно в тех участках плазмолеммы, которые свободны от холестерина, т. е. наименее жесткие, и к которым со стороны цитоплазмы прилежит слой белка клатрина (см. ниже). После отщуровки участка плазмолеммы с твердыми частицами

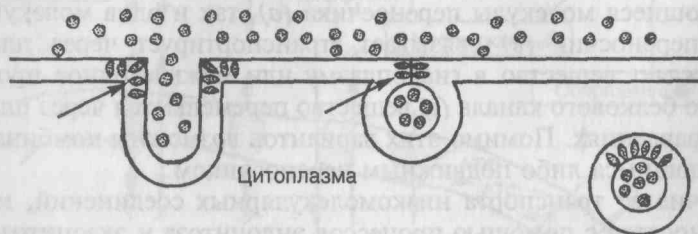


Рис. 1.5. Схема эндоцитоза. Последовательные этапы: адгезии поглощаемых частиц, инвагинации плазмолеммы, формирования пузырька и отделения его от плазмолеммы. Стрелки — фузогенные белки (по A. Stevens and J. Lowe, 1997)

образуется внутриклеточный пузырек — эндосома. В герметизации эндосомы важное значение принадлежит фузогенным белкам плазмолеммы. Перемещение эндосомы в гиалоплазме, как предполагают, осуществляется с помощью элементов цитоскелета. Дальнейшая судьба эндосом может быть различна. Наиболее часто эндосомы вступают в процесс внутриклеточного пищеварения: к эндосоме подходят и сливаются с ней первичные лизосомы — формируется фаголизосома. В последней под действием гидролитических ферментов лизосомы происходит химическое расщепление макромолекул до мономерных соединений. По мере расщепления (переваривания) макромолекул от мембраны фаголизосомы отшнуровываются фрагменты, которые встраиваются в плазмолемму и восполняют ее дефицит, образовавшийся ранее при отшнуровке эндосомы. В ходе эндоцитоза (как и пиноцитоза) имеет место регенерация мембран, восстанавливающая потери участков плазмолеммы.

Процесс *пиноцитоза* — захвата плазмолеммой жидкостей и растворенных в них соединений — подразделяется на микро- и макропиноцитоз. При микропиноцитозе начальным этапом является образование инвагинации плазмолеммы, в которой находится часть жидкой среды. Образующиеся затем по аналогии с эндосомами пиносомы представляют собой небольшие пузырьки (везикулы), которые по мере продвижения в цитоплазме могут сливаться в более крупные — мультипиноцитозные образования. Погружение порции жидкости при микропиноцитозе происходит не в случайных участках плазмолеммы, а в тех, которые содержат со стороны гиалоплазмы тонкий слой белка клатрина. Здесь, как правило, отсутствует холестерин, что делает мембрану неподатливой к инвагинации. Когда от мембраны отшнуровывается пиносома (пиноцитозный пузырек, или везикула), по периферии она имеет слой белка клатрина, в связи с чем пузырек именуют окаймленным. Предполагают, что молекулы клатрина связаны с элементами клеточного скелета, с помощью которого происходит внутриклеточное перемещение пиносом. По мере движения по клетке окаймленные пиноцитозные везикулы теряют клатрин и получают способность сливаться друг с другом и образовывать мультипиноцитозные везикулы и более крупные вакуоли.

Макропиноцитоз отличается от микропиноцитоза тем, что с помощью довольно длинных выростов плазмолеммы клетка активно захватывает порции жидкой среды. Макропиноцитоз в связи с этим именуется еще рофеоцитозом. После смыкания дистального конца выроста с соседним участком плазмолеммы образуется крупная пиноцитозная вакуоль. Таким образом, при макропиноцитозе процесс поглощения клеткой жидкости происходит более интенсивно.

Специфический, или рецепторно-опосредованный, эндоцитоз имеет несколько отличий от неспецифического эндоцитоза. Основное из них заключается в том, что при специфическом эндоцитозе клетка избирательно поглощает те вещества (лиганды), к которым имеет рецепторы в составе плазмолеммы. Вторым характерным признаком данного процесса является то,

что рецепторы, связывая лиганд, способны активно смещаться в плазмолемме и сосредотачиваться в зонах эндоцитозных ямок. Этот механизм позволяет накапливать определенные количества связываемого вещества (лиганда) и оформлять их в меньшее количества эндоцитозных везикул, чем в случае взаимодействия лиганда и рецепторов по всей поверхности плазмолеммы. При специфическом эндоцитозе вокруг эндоцитозной ямки и в последующем вокруг эндосомы концентрируется слой белка — клатрина, роль которого, предположительно, состоит в том, чтобы препятствовать слиянию эндосом. На ультратонких срезах клатриновая оболочка имеет вид реснитчатой каймы, окружающей эндосому. В процессе продвижения эндосом по клетке клатриновая оболочка исчезает и отдельные эндосомы получают возможность сливаться друг с другом и формировать более крупные структуры типа вакуолей. Обязательным при рецепторно-опосредованном эндоцитозе является возвращение рецептор-содержащего фрагмента мембраны эндосомы в состав плазмолеммы.

Экзоцитоз — транспортный процесс, имеющий противоположное эндоцитозу направление — из клетки (рис. 1.6). Путем экзоцитоза из клетки удаляются некоторые продукты метаболизма, непереваренные и вредные для нее вещества, а из железистых клеток — продукты секреции. Экзоцитозные везикулы, содержащие перечисленные соединения, приближаются к поверхности плазмолеммы, и их мембраны, сливаясь с клеточной оболочкой, формируют сообщение с внешней средой. Полагают, что в процессе слияния мембран важная роль принадлежит особым, так называемым фузогенным, плазмолеммальным белкам (от *лат. fusio* — слияние), которые концентрируются в участках контактов экзоцитозных везикул с плазмолеммой.

Межклеточные соединения (контакты) — часть рассматриваемой системы. Взаимодействуя в составе многоклеточного организма, клетки устанавливают друг с другом морфологические связи, именуемые межклеточными соединениями, или контактами. Разные варианты межклеточных соединений характеризуются особенностями строения и функций.

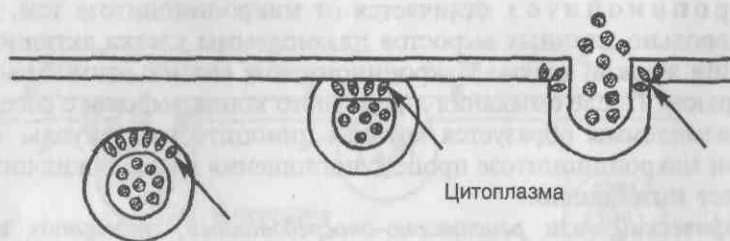


Рис. 1.6. Схема экзоцитоза. Последовательные этапы: приближение пузырька к цитолемме, слияние мембраны пузырька с цитолеммой, высвобождение содержимого пузырька во внешнюю среду.

Стрелки — фузогенные белки (по А. Stevens and J. Lowe, 1997)

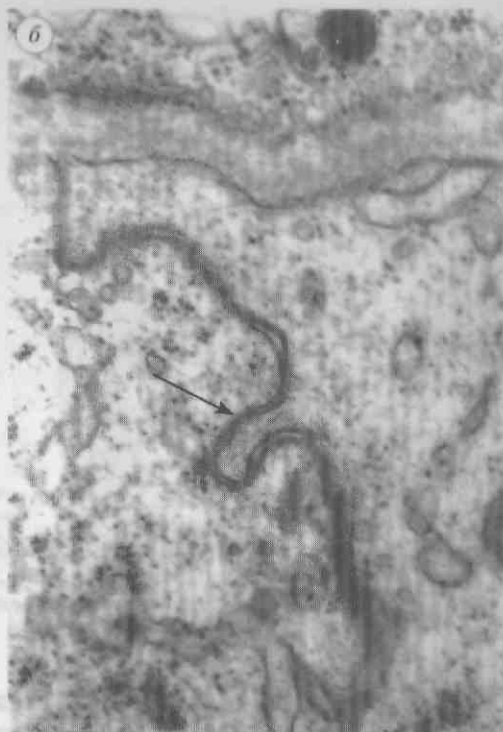
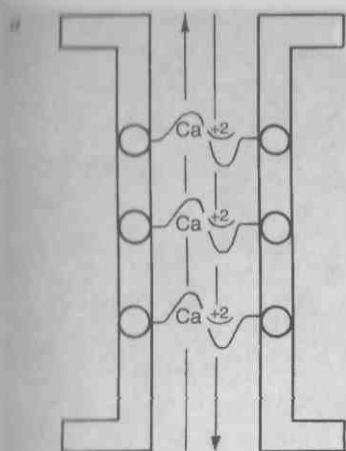


Рис. 1.7. Схема строения (а) и электронная микрофотография (б) простого контакта:

а — молекулы гликопротеинов гликокаликса цитоплазматических мембран соседних клеток взаимодействуют свободными концами посредством ионов кальция; по межклеточной щели происходит транспорт ионов и низкомолекулярных соединений (стрелки); б — контакт соседних клеток по типу интердигитации (стрелка). Ув. 30 000

Простой неспециализированный (адгезионный) контакт (рис. 1.7, а, б) образуется за счет взаимодействия элементов гликокаликса — трансмембранными гликопротеинами (кадгеринами) соседних мембран. Слои гликокаликса удерживают мембраны клеток на расстоянии около 10—20 нм, оставляя свободной межклеточную щель для транспорта ионов и низкомолекулярных соединений. Обращенные в сторону межклеточной щели молекулы кадгерина связываются катионами кальция (рис. 1.7, а). Простые контакты не обеспечивают высокой прочности взаимодействий. Иногда плазмолеммы соседних клеток в области простого контакта образуют интердигитации (взаимные пальцевидные внедрения участков цитоплазмы), которые придают контакту значительно большую прочность (рис. 1.7, б).

Плотный (запирающий) контакт характерен для взаимодействующих клеток однослойных эпителиев. При формировании плотного контакта внешние слои мембран в отдельных участках максимально сближаются и создается впечатление их слияния (рис. 1.8, а, б). Реально же в точках соприкосновения мембран, как демонстрирует метод замораживания и скальвания, располагаются глобулярные структуры — интегральные белки плазмолеммы соседних клеток. В части случаев (например, в эпителиальных железах, эпителии кишки) плотные контакты формируют сплошные полосы слияния мембран, получившие название замыкающих пластинок.

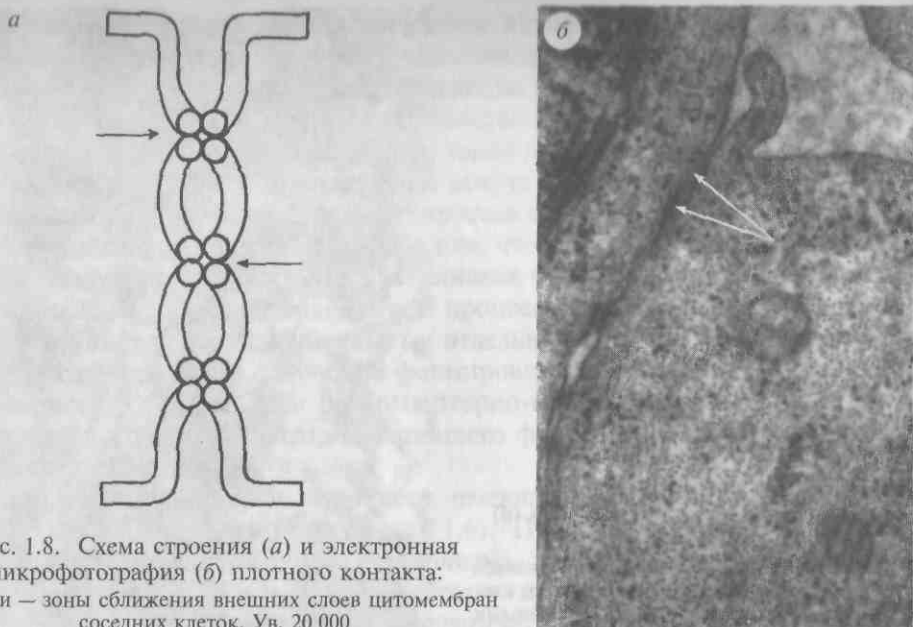


Рис. 1.8. Схема строения (а) и электронная микрофотография (б) плотного контакта: Стрелки — зоны сближения внешних слоев цитомембран соседних клеток. Ув. 20 000

Эти контакты, помимо прочного соединения клеток, производят изоляцию межклеточных щелей и делают их плохо проницаемыми для ионов и молекул.

Заякоривающий контакт. В отличие от двух предыдущих, в его образовании кроме клеточных мембран участвуют фибриллярные элементы цитоскелета. К этому виду соединений принадлежат две группы контактов:

- первую представляют заякоривающие точечные контакты, сцепляющие ленты, бляшки сцепления; в формировании данных контактов участвуют актиновые микрофиламенты цитоскелета;

- вторую группу образуют десмосомы и полудесмосомы, в формировании которых задействованы промежуточные филаменты цитоскелета.

В случае формирования *сцепляющей ленты (адгезивного пояса)* расстояние между контактирующими поверхностями клеток составляет около 30 нм. Взаимодействие плазмолемм осуществляют линкерные трансмембранные гликопротеины — кадгерины, сцепляющиеся с помощью катионов кальция (рис. 1.9, а, б). Молекулы кадгеринов придают межклеточной щели в области контакта повышенную электронную плотность. Цитоплазматические фрагменты молекул трансмембранных кадгеринов взаимодействуют с молекулами периферического белка — винкулина, в области расположения которого образуется примембранная осмиофильная полоса. Присутствие в составе сцепляющей ленты элементов цитоскелета допускает изменение формы клетки, сохраняя при этом механическую прочность контакта.

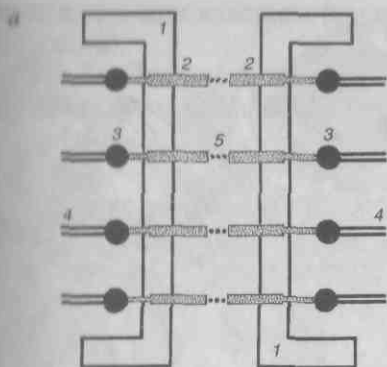
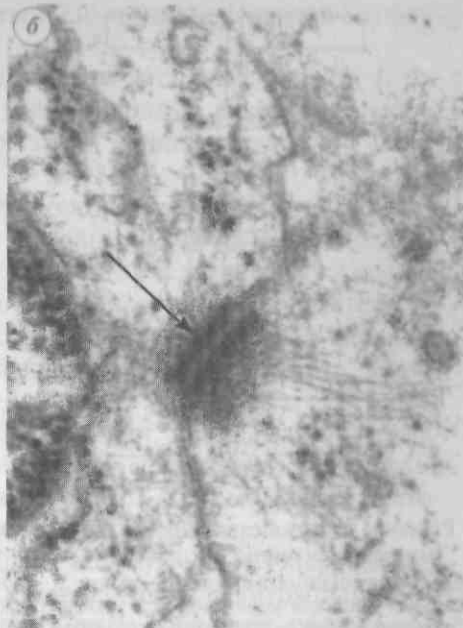


Рис. 1.9. Схема строения (а) и электронная микрофотография (б) закоривающего контакта:

а 1 — цитоплазматические мембраны; 2 — связывающие трансмембранные белки (линкерные, скелерины); 3 — внутриклеточные белки сцепления (винкулин); 4 — фибриллярные белки цитоскелета; 5 — участки сцепления связывающих белков с помощью катионов кальция; б — область формирования контакта (стрелка). Ув. 25 000



Десмосома. В межклеточной щели в области десмосомы располагается электронно-плотный слой, образованный взаимодействующими молекулами интегральных гликопротеинов плазмолемм соседних клеток — белка десмоглеина. С помощью катионов кальция молекулы десмоглеина сцеплены в межклеточном пространстве. Со стороны гиалоплазмы в зоне десмосомы располагается электронноплотный слой белка десмоплакина, в который вплетаются промежуточные филаменты цитоскелета. Десмосомы являются характерными контактами эпителиальных, эндотелиальных клеток, кардиомиоцитов и других клеток, обеспечивающими их прочное сцепление (рис. 1.10).

Шелевой контакт. В отличие от всех рассмотренных выше, он представляет собой коммуникационное соединение клеток. В зоне шелевого



Рис. 1.10. Вставочные диски между кардиомиоцитами (стрелки). Контакты по типу десмосом (электронная микрофотография). Ув. 20 000

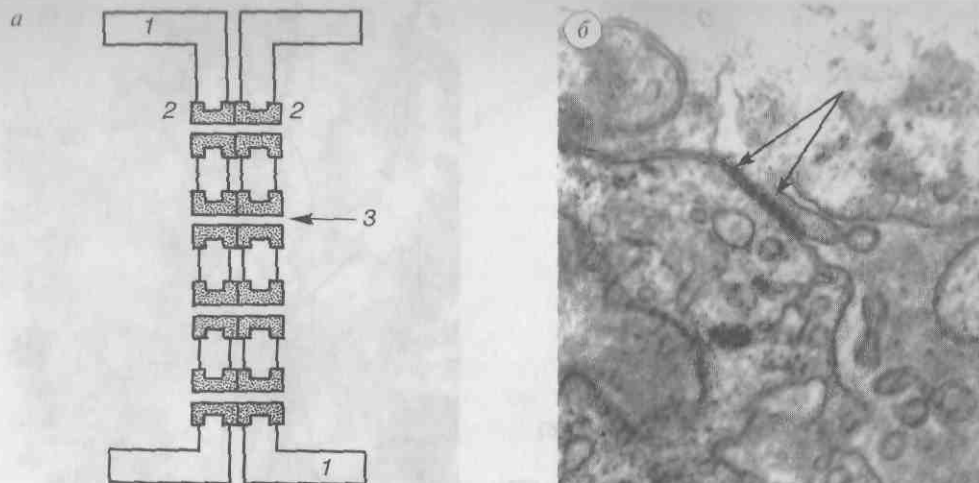


Рис. 1.11. Схема строения (а) и электронная микрофотография (б) щелевого контакта:
 а: 1 — цитоплазматические мембраны; 2 — коннексоны; 3 — каналы коннексонов; б — область формирования щелевых контактов (стрелки). Ув. 20 000

контакта происходит прямой обмен химическими веществами между клетками. Плазмолеммы соседних клеток в зоне щелевого контакта сближены до расстояния 2—3 нм. Метод замораживания и скалывания демонстрирует присутствие в межклеточной щели контакта мелких частиц, имеющих внутри каналцы — это коннексоны (от *англ.* connection — соединение). В составе разных щелевых контактов насчитывается от нескольких единиц до нескольких тысяч коннексонов. Коннексоны насквозь пронизывают плазмолемму (рис. 1.11, а, б), и в мембранах соседних клеток стыкуются друг с другом. В результате образуются сквозные каналы, сообщающие между собой гиалоплазмы контактирующих клеток. Коннексоны могут временно закрываться, ограничивая активность обменных процессов между клетками.

Система энергообеспечения клетки. Представлена митохондриями. В животных клетках форма и размеры митохондрий разнообразны, а количество варьирует в широких пределах. В цитоплазме митохондрии распределены обычно диффузно, однако в специализированных клетках сосредоточены в тех участках, где имеется наибольшая потребность в энергии.

В мышечных клетках и симпластах большие количества митохондрий сосредоточены вдоль рабочих элементов — сократительных фибрилл; в эпителиоцитах почечных канальцев — в базальной части клетки, через которую обратно транспортируются в кровь (против градиента концентраций и, следовательно, с большой затратой энергии) компоненты первичной, или провизорной, мочи. В клетках, функции которых сопряжены с особо высокими энергозатратами, митохондрии образуют множественные контакты, объеди-

нившись в сеть или кластеры (кардиомиоциты и симпласты скелетной мышечной ткани).

Вся совокупность митохондрий в клетке именуется хондриомом. В одних клетках он представлен отдельными митохондриями, в других — митохондриями, объединенными в сеть, в третьих — единой гигантской митохондрией.

В клетке митохондрии выполняют функцию дыхания. Клеточное дыхание — это последовательность реакций, с помощью которых клетка использует энергию связей органических молекул для синтеза макроэргических соединений типа АТФ. Молекулярной основой этих процессов является ступенчатое окисление углерода органических молекул до CO_2 и перенос водорода к кислороду с образованием молекул воды. Все эти процессы протекают в митохондриях. Образование CO_2 связано с окислением субстратов в цикле лимонной кислоты в матриксе митохондрии, а система последовательного переноса водорода и электронов (дыхательная цепь) локализована на внутренней митохондриальной мембране. Синтез АТФ может осуществляться только цельной ненарушенной внутренней митохондриальной мембраной. Образующиеся внутри митохондрии молекулы АТФ переносятся наружу, обмениваясь на молекулы АДФ, находящиеся вне митохондрии.

На светооптическом уровне митохондрии можно наблюдать при окраске по Альтману — они выглядят как розовые зернышки и нити, в связи с чем и получили свое название (от *лат.* *mitos* — нить, *chondrion* — зерно). В живой клетке митохондрии могут передвигаться с помощью элементов цитоскелета.

На субмикроскопическом уровне митохондрии состоят из двух мембран — наружной и внутренней. Наружная мембрана представляет собой мембранный мешок с относительно ровной поверхностью, внутренняя — образует направленные в центр складки, или кристы. Между наружной и внутренней митохондриальными мембранами образуется неширокое (около 15 нм) пространство, которое называется наружной камерой митохондрии; внутренняя мембрана ограничивает внутреннюю камеру. Содержимое наружной и внутренней камер митохондрии различается по ряду биохимических и функциональных признаков. Наружная мембрана по своему химическому составу и свойствам близка к другим внутриклеточным мембранам и плазмолемме. Ее характеризует значительно более высокая проницаемость (благодаря наличию гидрофильных белковых каналов). Эта мембрана имеет в своем составе рецепторные комплексы, распознающие и связывающие вещества, поступающие в митохондрию. Ферментный спектр наружной мембраны небогат: это ферменты метаболизма жирных кислот, фосфолипидов и липидов, аминоксидаза, катализирующая превращение аминов. Ферменты наружной митохондриальной мембраны служат специфическими маркерами митохондрий, указывая на их индивидуальность и физиологическую сохранность. Главной функцией наружной мембраны митохондрии является отграничение митохондрии в гиалоплазме и

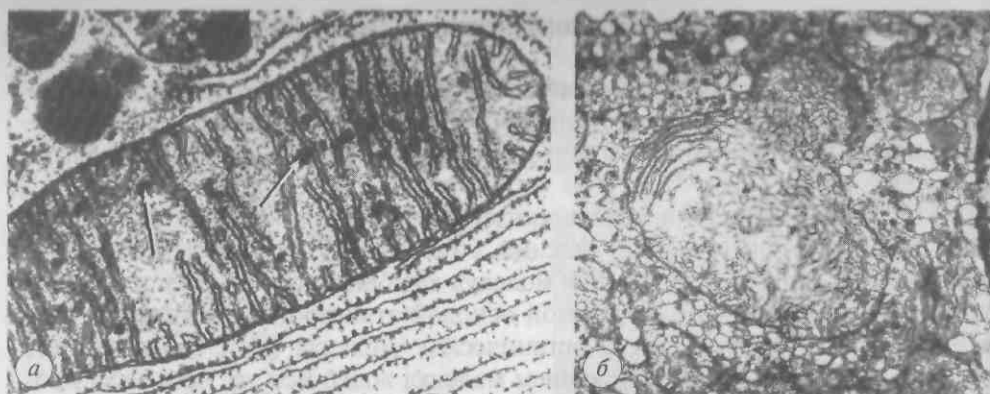


Рис. 1.12. Митохондрия с ламеллярными кристами (*а*) и осмиофильными включениями (стрелки) и митохондрия с тубулярными кристами (*б*). Электронные микрофотографии. Ув.: *а* — 120 000, *б* — 50 000. *а* — по W. Bloom, D. W. Fawcett, 1967

транспорт необходимых для осуществления клеточного дыхания субстратов в митохондрию.

По направлению внутрь митохондрии увеличивается содержание ферментов и повышается избирательность транспортных процессов.

В большинстве клеток различных органов внутренняя мембрана митохондрий формирует кристы в виде пластин (ламеллярные кристы), что значительно увеличивает площадь поверхности внутренней мембраны (рис. 1.12, *а*). В последней 20—25% всех белковых молекул составляют ферменты, это, главным образом, ферменты дыхательной цепи, окислительного фосфорилирования, цитохромы. Внутренняя мембрана проницаема лишь для малых молекул и содержит специфические переносчики для органических фосфатов, АДФ, АТФ, аминокислот, жирных кислот, ди- и трикарбоновых кислот. Внутренняя поверхность мембраны связывает пиридин-нуклеотиды, являющиеся коферментами реакций, протекающих в митохондриальном матриксе.

В некоторых клетках человека, например в эндокринных клетках надпочечников и половых желез, митохондриям принадлежит одна из важнейших физиологических функций — участие в синтезе стероидных гормонов. В этих клетках митохондрии имеют кристы в виде тубул, упорядоченно расположенных в определенном направлении (тубулярный крист) (рис. 1.12, *б*).

Матрикс митохондрии — это содержимое внутренней камеры. Он представляет собой гелеобразную фазу с тонкой структурой, содержащую около 50% белков. Осмиофильные тельца, описанные в матриксе при электронной микроскопии, представляют собой резервы кальция. Существенное влияние на структуру матрикса оказывает изменение конформации внутренней мембраны, происходящее при функционировании митохондрии. Матриксе содержит ферменты цикла лимонной кислоты, катализирующие окисление жирных кислот, синтез рибосом, ферменты, участвующие

в синтезе РНК и ДНК. Общее число ферментов, охарактеризованных и выделенных из индивидуальных компонентов митохондрий, превышает 40.

Помимо ферментов матрикс митохондрии содержит митохондриальную ДНК (митДНК) и митохондриальные рибосомы. ДНК митохондрии представляет ее собственный геном. Последний образуют молекулы ДНК кольцевидной формы, состоящие из 37 генов. В отличие от ядерной ДНК, в митохондриальной (как и у прокариот) практически нет некодирующих последовательностей нуклеотидов, в связи с чем внутримитохондриальный белковый синтез, в отличие от синтеза, осуществляющегося в гиалоплазме, протекает без сплайсинга. Следует заметить, что возможности внутримитохондриального белкового синтеза достаточно ограничены — таким образом синтезируются транспортные белки митохондриальных мембран и некоторые ферментные белки, участвующие в фосфорилировании АДФ. Все остальные белковые компоненты митохондрии кодируются ядерной ДНК, их синтез осуществляется в гиалоплазме, и в дальнейшем они транспортируются в митохондрию. Даже на субмикроскопическом уровне в составе матрикса митохондрии сложно наблюдать ее генетический аппарат — лишь иногда он заметен в виде области с более низкой электронной плотностью и тонкофибрилярной организацией.



Рис. 1.13. Ультраструктура митохондрий в симпласте скелетного мышечного волокна

(Электронные микрофотографии):

а — органеллы различной степени зрелости — молодые (стрелка), функционально активные (двойная стрелка) и стареющие формы с просветленным матриксом; *б* и *в* — последовательные стадии деления митохондрий в симпласте (включение ^3H -тимидина через 24 ч после введения изотопа, стрелки). Мх — митохондрия, Мф — миофибрилла. Ув.: *а* — 12 500, *б* и *в* — 45 000

В одной и той же клетке могут находиться митохондрии различных генераций и степени функциональной активности. Например, в симпласте скелетномышечного волокна наряду с молодыми формами митохондрий, для которых характерны небольшие размеры и электронно-плотный матрикс, присутствуют активно функционирующие и стареющие формы этих органелл. Последние имеют просветленный матрикс и небольшое число крист (рис. 1.13, а).

Жизненный цикл митохондрий в клетке достаточно короткий, поэтому природа наделила их двойственной системой воспроизводства — помимо деления материнской митохондрии возможно образование нескольких дочерних органелл путем почкования (рис. 1.13, б, в).

Опорно-двигательная система. С деятельностью данной системы клетки связано выполнение практически всех клеточных функций. Сочетание в структуре и свойствах этой системы признаков устойчивости и одновременно сверхвысокой динамичности является ее основной характеристикой и условием для функционирования всех остальных компонентов клетки. Опорно-двигательная система создает каркас клетки и обеспечивает адекватное противодействие внешним физическим факторам. Вместе с тем она легко перестраивается, что способствует изменению формы клетки. Участвуя в регуляции потоков гиалоплазмы и движения органелл, данная система изменяет направление этого движения. Несмотря на то что опорно-двигательную систему часто именуют цитоскелетом, вкладывая в это понятие нечто стабильное и мало меняющееся, ее следует рассматривать как одну из наиболее динамичных структурно-функциональных частей, без которой невозможна жизнедеятельность клетки.

Основными компонентами опорно-двигательной системы являются микрофиламенты, микротрубочки и их производные, промежуточные филаменты.

Микрофиламенты имеют около 5 нм в диаметре, состоят из белка актина и являются универсальными элементами цитоскелета. В цитоплазме актиновые микрофиламенты располагаются поодиночке или в виде сетки и пучков, а в подплазмолеммальной области образуют сгущение — так называемый кортикальный слой клетки, или кортекс (рис. 1.14).

В большинстве клеток на долю актина приходится около 5% общего содержания белка. В разных типах клеток существует 5 молекулярных вариантов (изоформ) актина. Все изоформы сходны по аминокислотным последовательностям, однако структура концевых участков мо-

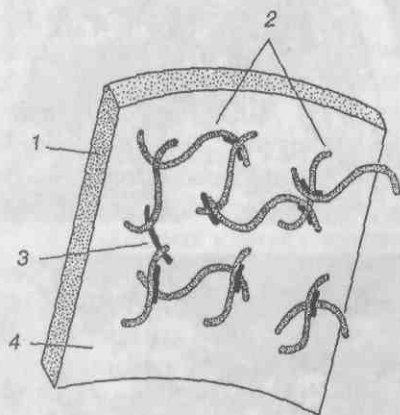


Рис. 1.14. Схема строения кортикального слоя цитоплазмы (кортекса) клетки

(по А. Stevens and J. Lowe, 1993):

- 1 — клеточная мембрана; 2 — актиновые филаменты; 3 — актин-связывающие белки (линкерные); 4 — внутренняя поверхность цитомембраны

лекул варьирует. Последние определяют скорость полимеризации актина, что необходимо для осуществления локальных двигательных реакций. Сеть актиновых филаментов, подстилающая плазмолемму (кортекс), обеспечивает ей механическую поддержку. Актиновые филаменты в кортексе организованы в сеть с помощью линкерных белков, одним из которых является филамин. Филамин — белок-стабилизатор, который образует сшивки в местах пересечения с актиновыми филаментами. Сшивка актина не является жесткой, поскольку легко может быть снята другим белком — гельзолином, вызывающим фрагментацию и разборку филаментов. Несмотря на определенную стабильность, подмембранный кортекс достаточно легко перестраивается, особенно в тех клетках, которые наделены способностью к амебoidalному движению (например, в фибробластах), а также в процессах эндо-, пино- и экзоцитоза. Филаменты актинового кортекса фиксируются в плазмолемме с помощью плазмолеммальных интегральных белков — интегринов. В специализированных участках плазмолеммы и адгезионных контактах актин может становиться трансмембранным белком. Во всех клетках актиновые филаменты взаимодействуют с белком, миозином. Это своеобразная модифицированная форма миозина в немускульных клетках представлена мономерной структурой — минимиозином. Минимиозин соединен с клеточными органеллами и, обладая сократительной активностью, облегчает их транспорт, а также перемещение везикулярных элементов вдоль актиновых филаментов. Полагают, что полимеризация актиновых микрофиламентов может быть ответственной за генерацию той силы, которая осуществляет локальные перемещения клеточной цитоплазмы при движениях клетки, а также при клеточной миграции в эмбриогенезе.

Производными микрофиламентов являются микроворсинки. В некоторых клетках (эпителиоцитах кишки, почечных канальцев) от кортикального слоя цитоплазмы отходят пучки актиновых филаментов, которые формируют остов специализированных структур данных клеток — микроворсинок. Предназначение микроворсинок заключается в увеличении площади поверхности клеток с целью активации происходящих в них физиологических процессов (пристеночного пищеварения и всасывания веществ — в клетках кишки, реабсорбции компонентов провизорной мочи — в клетках почечных канальцев). В клетках отдельных органов чувств (равновесия) актиновые филаменты, отходящие от кортекса, образуют в апикальной части стереоцилии (подобия антенн), улавливающие специфические раздражители (колебания эндолимфы в полукружных каналах).

Микроворсинки — это тонкие (0,1 мкм) и длинные (около 1 мкм) выросты апикальной (верхушечной) части клеток (рис. 1.15, а). Внутри каждой микроворсинки располагается пучок актиновых микрофиламентов в количестве 20—30. Одними (плюс) концами филаменты закреплены на вершине микроворсинки (рис. 1.15, б), нижние части филаментов вплетаются в кортикальный слой цитоплазмы (кортекс). Филаменты связываются в пучок поперечно расположенными белковыми молекулами (связками) фасцина и фимбрина.

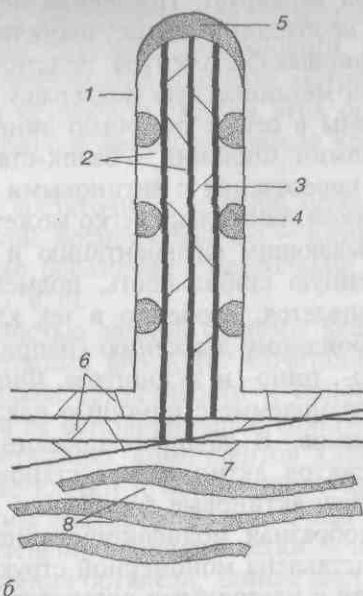
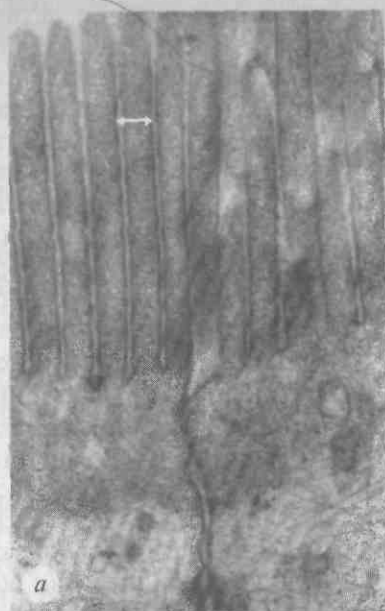


Рис. 1.15. Электронная микрофотография апикальной поверхности каемчатого энтероцита (а) и схема строения микроворсинки (б):

а — строение микроворсинок (препарат К. А. Зуфарова); стрелка — поперечник микроворсинки. Ув. 25 000; б — взаимоотношения филаментов в ворсинке (по А. Stevens and J. Lowe, 1993); 1 — цитолемма; 2 — актиновые филаменты; 3 — актинсвязывающие белки (фасцин и фимбрин); 4 — латеральный закоривающий белок (минимиозин); 5 — аморфный материал верхушки микроворсинки; 6 — спектрин; 7 — кортекс-подмембранный актин, связанный спектрином; 8 — цитокератиновые филаменты

В составе микроворсинок обнаружен сократительный белок минимиозин. Последний выполняет одновременно линкерную и сократительную функции. Хвосты молекул минимиозина связаны с плазмолеммой, либо с поперечными белковыми связками микрофиламентов, а головки оканчиваются на актиновых микрофиламентах. Подобная топография молекул минимиозина способна вызывать укорочение или удлинение микроворсинок по механизму скользящих нитей, присущему мышечным элементам.

Основными функциями микрофиламентов являются: поддержание формы и придание определенной жесткости клетке (осуществляется актиновым подплазмолеммальным кортексом); участие в формировании межклеточных соединений, в транспортных процессах — эндо-, пино-, экзоцитозе (осуществляется актиновым подплазмолеммальным кортексом); в процессах перемещения клеточных органелл, транспортных и секреторных везикул (осуществляется актиновыми микрофиламентами в тандеме с минимиозином, ассоциированным с поверхностью указанных структур), в образовании микроворсинок и стереоцилий, в формировании специализированных для мышечных структур акто-миозиновых сократительных комплексов — миофибрилл, а также в образовании клеточной перетяжки при цитотомии.

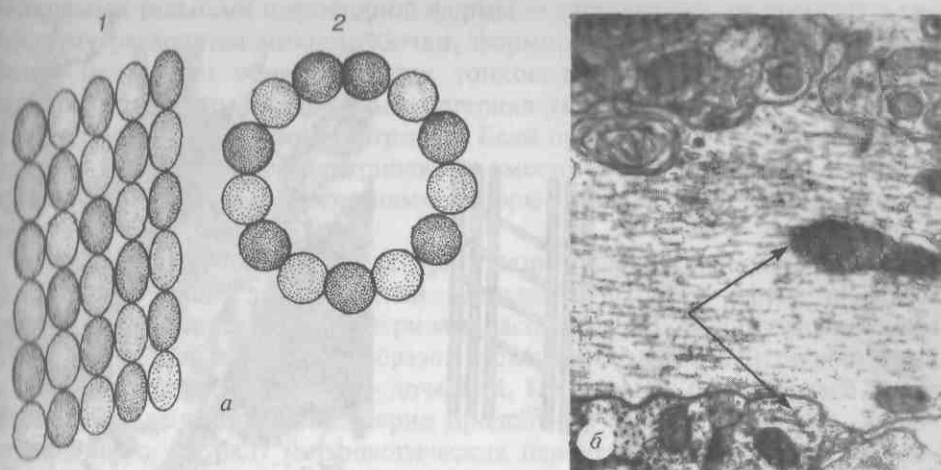


Рис. 1.16. Схема строения (а) и электронная микрофотография (б) микротрубочек: а — продольное сечение (1), формирование протофиламентов из молекул α (светлая штриховка) и β (темная штриховка) субъединиц тубулина; косое сечение (2) — 13 протофиламентов по окружности микротрубочки; б — микротрубочки (стрелки) в дендритах нейронов коры большого мозга (препарат А. П. Новожиловой). Ув. 25 000

Микротрубочки присутствуют во всех животных клетках за исключением эритроцитов. Они образованы полимеризованными молекулами белка тубулина, который представляет собой гетеродимер, состоящий из двух субъединиц — α - и β -тубулина. При полимеризации молекулы тубулинов ассоциируются таким образом, что с α -субъединицей одного белка соединяется β -субъединица следующего. Таким образом формируются отдельные полярные протофиламенты, которые, объединяясь по 13, скручиваются в полую трубку — поляризованную микротрубочку, внешний диаметр которой составляет около 25 нм, а внутренний — 15 нм (рис. 1.16).

Каждая микротрубочка имеет растущий плюс-конец и медленно растущий минус-конец. Источником образования и роста микротрубочек от плюс-конца являются так называемые центры организации микротрубочек, расположенные в базальных тельцах ресничек и клеточных центрах. Микротрубочки — один из наиболее динамичных элементов цитоскелета. Во время наращивания длины микротрубочки присоединение тубулинов происходит на растущем плюс-конце. Разборка микротрубочек наиболее часто происходит с обоих концов. В составе микротрубочек в ассоциации с тубулином обнаруживаются дополнительные белки — MAP (от *англ.* — microtubule-associated proteins), обеспечивающие стабилизацию этих органелл. Часть таких белков находится на растущем конце микротрубочек и предотвращает их деполимеризацию. Белок тубулин, формирующий микротрубочки, не является сократительным белком, и микротрубочки не наделены способностью к сокращению и передвижению. Однако микротрубочки цитоскелета принимают активное участие в транспорте клеточных органелл, секреторных

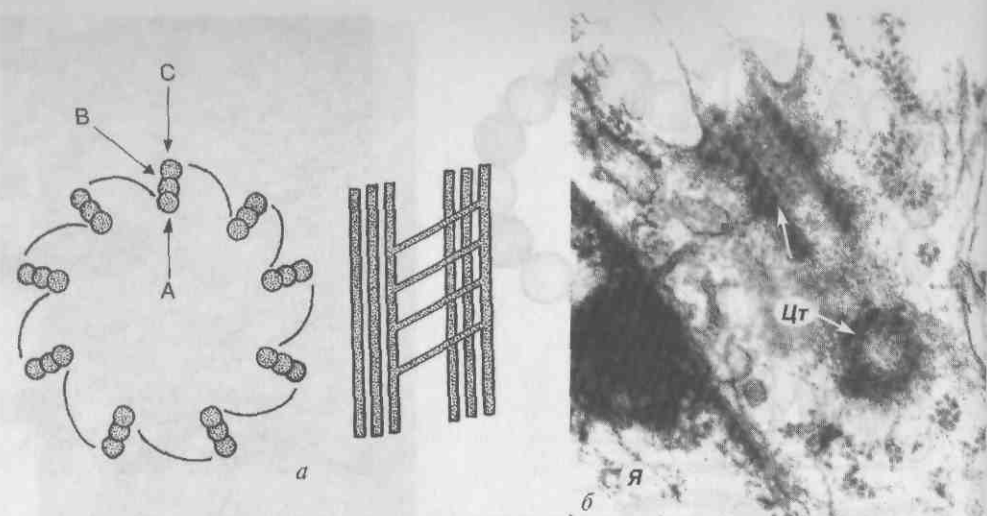


Рис. 1.17. Центриоли в животной клетке (*а* — схема строения и *б* — электронная микрофотография). Схема соответствует формуле $(9 \times 3) + 0$:
а — поперечный и продольный срезы микротрубочек *А*, *В* и *С*; *б* — *Цт* — пара центриолей (стрелки);
Я — ядро клетки. Ув. 25 000

везикул и вакуолей. На примере аксонального транспорта в нейронах была раскрыта суть этой функции. В микротрубочках аксонов присутствуют два белка — кинезин и динеин. Одним концом молекулы этих белков ассоциированы с микротрубочкой, другим — способны связываться с мембранами органелл и внутриклеточных везикул. Ассоциированные с микротрубочками участки молекул кинезина и динеина приобретают АТФазную активность и при гидролизе АТФ изменяют свою конформацию — в результате генерируется перемещение связанных ими частиц вдоль микротрубочек. С помощью кинезина осуществляется внутриклеточный транспорт к плюс-концу микротрубочки, а с помощью динеина — в обратном направлении.

В животных клетках источником образования и роста микротрубочек является клеточный центр. Основу центриолей составляют девять триплетов микротрубочек, организованных по окружности и формирующих полый цилиндр (рис. 1.17, *а*). Ширина цилиндра центриоли составляет около 0,15–0,2 мкм, длина — от 0,3 до 0,5 мкм. Одна из микротрубочек каждого триплета (микротрубочка *А*), как и микротрубочки цитоплазмы, является полной и состоит из 13 протофиламентов, две другие (*В* и *С*) редуцированы и содержат по 11 протофиламентов. Микротрубочки триплета плотно прилегают друг к другу. Каждый триплет по отношению к радиусу формируемого ими цилиндра микротрубочки располагается под углом около 40 градусов. В составе центриоли микротрубочки связаны поперечными белковыми мостиками, или ручками. Последние отходят от *А*-микротрубочки и одним концом обращены в сторону центра центриоли, другим — к *С*-микротрубочке соседнего триплета. Каждый триплет центриоли с внешней стороны связан

с белковыми тельцами шаровидной формы — сателлитами, от которых в гиалоплазму расходятся микротрубочки, формирующие центросферу. Вокруг каждой центриоли обнаруживается тонковолокнистый матрикс, а сами триплеты погружены в аморфный материал умеренной электронной плотности, называемый муфтой центриоли. Если произвести искусственную экстракцию микротрубочек центриоли, то вместо центриоли остается аморфный цилиндр с девятью отверстиями, которые некогда были заняты триплетами.

В период интерфазы в клетке присутствует пара центриолей (диплосомы), которые чаще лежат вблизи комплекса Гольджи рядом с ядром (рис. 1.17, б). В диплосоме центриоли располагаются под прямым углом друг к другу. Из двух таким образом ориентированных центриолей одна является материнской, другая — дочерней. Продольная ось дочерней центриоли направлена перпендикулярно продольной оси материнской. Дочерняя центриоль по ряду морфологических параметров отличается от материнской — она не имеет перичентриолярных сателлитов и центросферы. Микротрубочки в составе дочерней центриоли поначалу изолированы, а затем объединяются в триплеты.

Центриоли выполняют в клетке функции организации сети цитоплазматических микротрубочек (как в покоящихся, так и делящихся клетках), а также образуют микротрубочки для ресничек специализированных клеток.

Реснички и жгутики являются производными микротрубочек в специализированных клетках (эпителии трахео-бронхиального дерева, женского полового тракта — маточных труб и матки, сперматозоидах). В световом микроскопе реснички видны как тонкие выросты клетки, а в их основании при больших увеличениях микроскопа заметны мелкие гранулы — базальные тельца. Движение ресничек совершается упорядоченно — в продольном ряду отдельные реснички начинают движение последовательно друг за другом, в поперечном — одновременно. Такая однонаправленность способствует перемещению частиц внутренней среды (например, слизи с инородными частицами по внутренней поверхности трахео-бронхиального дерева только в одном направлении, транспорт оплодотворенной зиготы в половых путях женщины по направлению к полости матки).

Механизмы, которые определяют строгую упорядоченность подобных движений, пока неясны. Предполагают, что эта функция координируется путем формирования связей между базальными тельцами ресничек.

Реснички представляют собой тонкий цилиндр с постоянным диаметром около 300 нм (рис. 1.18, а). Это вырост плазмолеммы (аксолема), внутреннее содержимое которого — аксонема — состоит из комплекса микротрубочек и небольшого количества гиалоплазмы (рис. 1.18, б). Проксимальная часть реснички погружена в гиалоплазму и образована базальным тельцем. Микротрубочки располагаются по окружности выроста парами (дуплетами), повернутыми по отношению к радиусу реснички под небольшим (около 10°) углом. В центре аксонемы расположена центральная пара микротрубо-

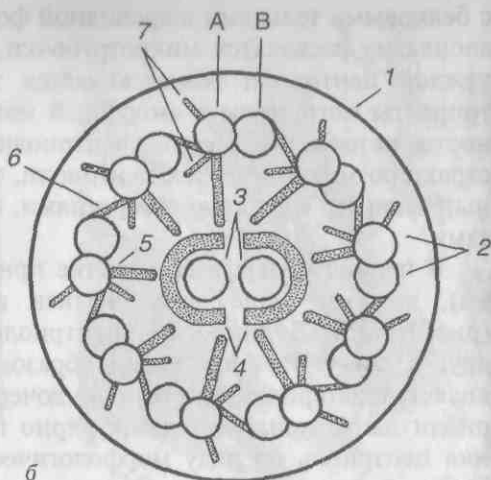


Рис. 1.18. Аликальная поверхность реснитчатой клетки эпителия бронхов в сканирующем электронном микроскопе (а) (препарат А. С. Ростовщикова), ув. 35 000 и схема строения реснички на поперечном срезе (б)
(по А. Stevens and J. Lowe, 1993):

1 — цитолемма; 2 — периферический дуплет микротрубочек; 3 — центральный дуплет микротрубочек; 4 — центральная капсула (муфта); 5 — радиальная спица (связка); 6 — нектин-связывающий белок; 7 — динеиновые ручки

чек. Формула расположения микротрубочек в ресничке описывается как $(9 \times 2) + 2$. В каждом дуплете одна микротрубочка (А) является полной, то есть состоит из 13 субъединиц, вторая (В) — неполной, содержит только 11 субъединиц. А-микротрубочка имеет динеиновые ручки, направленные к В-микротрубочке соседнего дуплета. С помощью нектин-связывающего белка микротрубочка А соединяется с микротрубочкой В соседнего дуплета. От А-микротрубочки к центру аксонемы отходит радиальная связка, или спица, которая оканчивается головкой на так называемой центральной муфте. Последняя окружает центральную пару микротрубочек. Центральные микротрубочки в отличие от периферических дуплетов микротрубочек располагаются отдельно друг от друга на расстоянии около 25 нм.

Базальное тельце реснички состоит из 9 триплетов микротрубочек. А- и В-микротрубочки триплетов базального тельца, продолжаясь в А- и В-микротрубочки дуплетов аксонемы, составляют вместе с ними единую структуру. Внутренние (цитоплазматические) части аксонемы и базального тельца отличаются друг от друга. В основаниях ресничек и жгутиков часто обнаруживаются так называемые исчерченные корешки (или кинетодесмы) — пучки фибрилл с поперечной исчерченностью, уходящие в гиалоплазму по направлению к ядру.

Реснички не содержат в своем составе сократительных белков и к активному сокращению не способны — они совершают однонаправленные биения, не изменяя при этом своей длины. В опытах на изолированных рес-

ничках (лишенных аксолеммы, радиальных спиц и связок) была установлена ведущая роль белка динеина ручек в инициации биений ресничек. Оказалось, что выделенные аксономы при добавлении к среде АТФ начинают увеличиваться в длину и одновременно истончаться. Это происходит за счет смещения пар микротрубочек относительно друг друга или продольного скольжения дуплетов. При связывании с АТФ происходит конформация молекул динеина и перемещение его головок вдоль микротрубочки от ее плюс- к минус-концу. Когда же реснички содержат полный состав всех компонентов и их периферические дуплеты связаны с центральной парой микротрубочек, смещения дуплетов микротрубочек становятся более жесткими и не приводят к изменению длины реснички, а только к ее изгибу и биению.

Основными функциями микротрубочек являются: поддержание формы клетки, участие в процессах внутриклеточного транспорта органелл, секреторных и транспортных везикул и вакуолей, образование центриолей, ресничек и жгутиков.

Промежуточные филаменты, в отличие от микрофиламентов и микротрубочек, построены из фибриллярных мономерных белков. Их пространственная конструкция напоминает плетение каната толщиной около 8—10 нм. В клетке они локализуются в виде трехмерной сети преимущественно в перинуклеарной области и собраны в пучки, которые направляются к периферии клетки. Здесь они либо входят в состав десмосом и полудесмосом (в клетках эпителиальных тканей), либо направляются в отростки (у нервных клеток). Эти части цитоскелета характерны для всех видов клеток, однако особенно хорошо развиты в клетках, испытывающих механические нагрузки, например, в клетках эпидермиса, мышечных клетках, нейронах. Группу промежуточных филаментов составляет несколько родственных белков, однако в разных клетках это, как правило, разные белки (табл. 1.1).

Таблица 1.1

Виды промежуточных филаментов и их локализация в клетках различных типов

Вид филамента	Цитотип
Цитокератины	Эпителиальные клетки
Десмин	Мышечные элементы
Глиальный фибриллярный кислый протеин	Клетки астроцитарной глии
Протеин нейрофиламентов	Нейроны
Ядерный ламин	Ядра всех клеток
Виментин	Клетки — производные мезенхимы

В клетках мезенхимного происхождения (соединительнотканьных, эндотелиальных, клетках крови) промежуточные филаменты сформированы белком виментином (рис. 1.19). Последний представлен тремя видами молекул, имеющих сходную молекулярную массу. В мышечных клетках промежуточ-

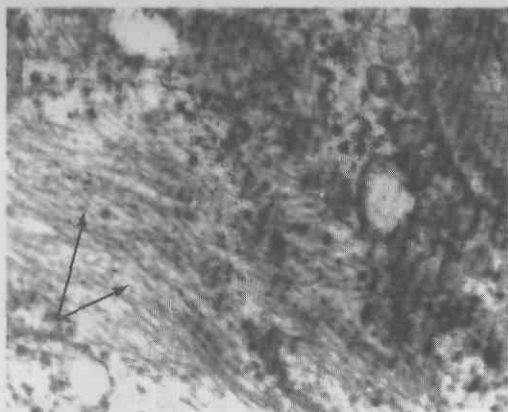


Рис. 1.19. Пучки промежуточных филаментов в цитоплазме эндотелиоцита (стрелки). Электронная микрофотография. Ув. 30 000

ные филаменты состоят из белка десмина. В поперечно исчерченных мышечных волокнах десминовые филаменты входят в состав Z-дисков и связывают их друг с другом в соседних миофибриллах и с плазматической мембраной. В нейронах и глиальных клетках промежуточные филаменты имеют разную химическую природу, но выполняют сходные задачи — поддерживают форму отростков нервных клеток и фиксируют трансмембранные белки ионных каналов, деятельность которых крайне важна для физиологии нервных клеток. В нейронах промежуточные филаменты формируют так называемые белки ней-

рофиламентов, для которых характерны существенные вариации молекулярной массы, в глиоцитах — глиальный фибриллярный кислый белок.

Методом иммуноцитохимии было показано, что в эпителиоцитах промежуточные филаменты сформированы кислыми и нейтральными кератинами. В клетках эпителиальных тканей идентифицировано около 20 изоформ кератинов. Помимо этих форм найдено еще 8 других форм в производных эпидермиса (волос и ногтей). В клетках эпидермиса промежуточные филаменты, связываясь с другими белками, формируют роговое вещество, представляющее собой мощный защитный слой кожи, непроницаемый для многих водорастворимых опасных для организма соединений. Наконец, во всех клетках в составе ядерной ламины (своеобразного ядерного скелета) идентифицирован еще один тип белков промежуточных филаментов — белки ядерной ламины. Имеются сведения о том, что полимеризация белков ламины происходит особым способом — в виде рыхлой прямоугольной решетки, в связи с чем (в отличие от устойчивых промежуточных филаментов цитоплазмы) слой ламинов лабильны и легко разбираются во время митотического деления клетки.

Будучи достаточно устойчивой, сеть промежуточных филаментов при повреждении клетки подвергается коллапсу — спадается в клубок. В этот клубок сети агрегируются поврежденные органеллы для последующего протеолиза. Можно полагать, что подобный коллапс промежуточных филаментов представляет собой особую реакцию клетки на повреждение, когда она динамично сворачивает свои поврежденные структуры с тем, чтобы в оптимально короткие сроки их уничтожить и начать регенерацию. В процессе регенерации клетки сеть промежуточных филаментов восстанавливается. Это происходит, как полагают, в направлении от зоны клеточного центра

(как и при восстановлении микротрубочек). Таким образом, возможно наличие в клетке единого общего центра организации микротрубочек и промежуточных филаментов. В этой связи не случайно, что топография промежуточных филаментов в клетке часто повторяет расположение микротрубочек — эти структуры располагаются практически параллельно.

Основными функциями промежуточных филаментов являются: опорная, поддержание формы клетки, участие в формировании межклеточных соединений типа десмосом и полудесмосом, специальные функции в различных типах клеток (в мышечных — фиксация миофибрилл к плазмолемме, в нейронах — поддержание формы отростков и участие в обеспечении работы ионных каналов, в эпителиальных клетках кожи — участие в образовании рогового вещества — одного из компонентов барьера эпидермиса и др.).

Система синтеза и транспорта биополимеров. Включает единую канальцевую сеть, которая осуществляет синтез органических соединений, их транспорт в процессе химической доработки из одного участка сети в другой, накопление, перемещение, упаковку и экзоцитоз готовых продуктов синтеза. К рассматриваемой системе принадлежат: своеобразные рибо- и полисомы, эндоплазматическая сеть, пластинчатый комплекс Гольджи. В качестве производных данной системы следует рассматривать лизосомы и пероксисомы.

Открытие эндоплазматической сети (ЭС) и подробное исследование пластинчатого комплекса Гольджи стало возможным при внедрении в практику цитологии методов электронной микроскопии.

Эндоплазматическая сеть на ультратонких срезах представлена мембранными канальцами и цистернами, которые анастомозируют и формируют в гиалоплазме трехмерную сеть. В состав ЭС входят гранулярные (содержащие на внешних поверхностях мембран рибосомы — ГЭС) и агранулярные (без рибосом — АЭС) участки (рис. 1.20, а, б).

Рибосомы представляют собой мельчайших размеров органеллы, которые, в отличие от других органелл, присутствуют в цитоплазме в огромном количестве и синтезируют все разнообразие клеточных белков. На светоптическом уровне рибосомы неразличимы, о степени их представленности в клетке можно судить либо по выраженности базофилии цитоплазмы, либо по интенсивности окраски специальными гистохимическими реактивами и флуорохромами, маркирующими РНК. На субмикроскопическом уровне рибосомы выглядят как осмиофильные черные точки, а их рабочие комплексы — полисомы, — как группы, или розетки, осмиофильных точек.

Несмотря на малые размеры, рибосомы являются сложными молекулярными ансамблями, в состав которых входят молекулы особых (рибосомальных) РНК разной длины и индивидуальных (рибосомальных) белков. Эти компоненты рибосом создаются в разных участках клетки: рибосомальные РНК синтезируются в ядрышке; рибосомальные белки, образовавшись в цитоплазме, поступают затем в ядро, где комплексируются с молекулами РНК и воссоединяются в рибосомальные субъединицы. Последние транспортируются из ядра через поровые отверстия и находятся в цитоплазме

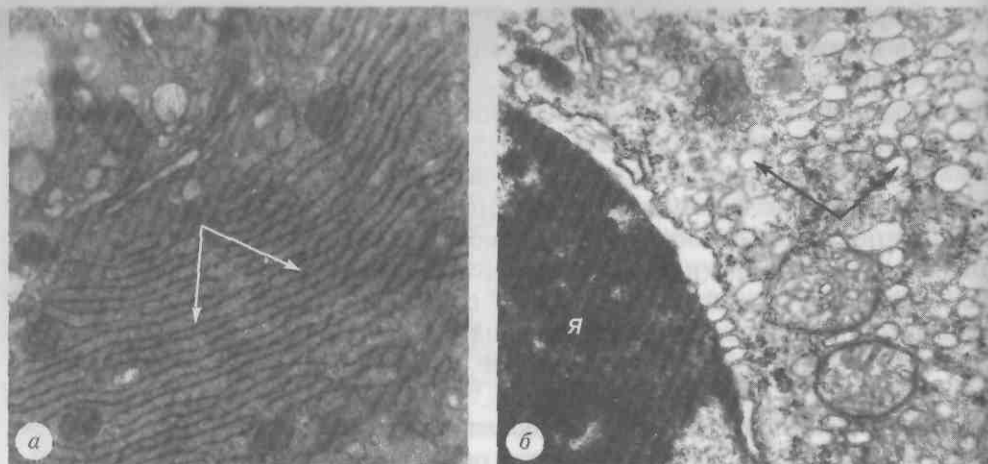


Рис. 1.20. Строение гранулярной (а) и агранулярной (б) эндоплазматической сети (стрелки). Электронные микрофотографии:

а — параллельно расположенные элементы ГЭС в цитоплазме секреторной клетки (препарат А. С. Ростовщикова); б — элементы АЭС в стероидпродуцирующей клетке. Я — ядро.
Ув.: а — 40 000; б — 50 000

либо в диссоциированном (неактивном), либо ассоциированном друг с другом (активном) состоянии.

Работающие органеллы состоят из двух ассоциированных (малой и большой) субъединиц, которые удерживаются в обратимо связанном положении с помощью катионов магния. Большую субъединицу рибосом образуют три разные молекулы РНК, имеющие сложную вторичную и третичную структуру, в комплексе с рибосомальными протеинами. Большая субъединица значительно крупнее малой и имеет форму полушара, плоская поверхность которого содержит 3 выступа, взаимодействующих с шипиками малой субъединицы. Малая субъединица имеет в своем составе лишь одну молекулу РНК, выглядит в виде маленькой шапочки, на поверхности которой находится несколько шипиков, с помощью которых она укрепляется на поверхности большой субъединицы. При ассоциации субъединиц в рибосому происходит закономерное взаимодействие рельефов их поверхностей.

Между субъединицами работающей рибосомы имеет место строгое «разделение труда» — малая субъединица ответственна за связывание информационной РНК, большая — ведет образование полипептидной цепи. В клетке неработающие рибосомы находятся в диссоциированном состоянии, в связи с чем получают возможность постоянно обмениваться субъединицами и «постоянно обновляться». В рабочем режиме рибосомы (от 3 до 20—30 в группе) образуют стабильный комплекс — полисому, в котором они связаны нитью информационной РНК.

О степени развития в клетке ГЭС можно судить по выраженности базофилии цитоплазмы, обусловленной присутствием большого количества ри-

босом; АЭС на светооптическом уровне не обнаруживается. В большинстве клеток доминирует ГЭС, причем оба вида ЭС имеют диффузную организацию — их элементы располагаются в гиалоплазме свободно, без какой-либо упорядоченности.

Ширина и количество канальцев и цистерн ЭС в клетках варьируют в зависимости от их функционального состояния — при повышении функциональных нагрузок на клетку канальцы и цистерны сети становятся множественными и значительно расширяются. ЭС непосредственно связана с перинуклеарным пространством клетки, полагают, что от него она берет свое начало.

Гранулярный и агранулярный отделы сети состоят из тонких одинарных мембран, богатых ферментными белками. Ферментные спектры мембран АЭС и ГЭС значительно различаются в соответствии с особенностями протекающих в этих участках сети синтезов.

Значение ГЭС в физиологии клетки состоит в синтезе мембранных белков и белков, предназначенных для выведения «на экспорт» и необходимых другим клеткам, либо используемых во внеклеточных физиологических реакциях. ГЭС присутствует во всех клетках организма человека (кроме зрелых спермиев), однако наиболее развита в тех клетках, которые специализированы на синтезе больших количеств белковых молекул. Таких видов клеток в организме человека сравнительно немного. Примером являются плазмоциты, синтезирующие антитела (или иммуноглобулины); клетки экзокринной части поджелудочной железы, вырабатывающие комплекс белковых пищеварительных ферментов (панкреатический сок); гепатоциты, синтезирующие широкий спектр белков плазмы крови, свертывающей и противосвертывающей систем, а также некоторые другие клетки. В подобных клетках канальцы ГЭС располагаются упорядоченно (в некоторых случаях — строго параллельно) в виде так называемой эргастоплазмы (см. рис. 1.20, а).

В малодифференцированных и неспециализированных клетках ГЭС, как правило, слабо развита, в структуре клеток преобладают свободные (расположенные в гиалоплазме) поли- и рибосомы, обеспечивающие синтез белков, необходимых клетке для роста, развития органелл и дифференцировки. В последующем (в процессе дифференцировки) в клетке появляются и накапливаются элементы ГЭС.

Синтез белка в ГЭС происходит на полисомах, а ее канальцы и цистерны являются вместилищем и транспортными магистралями для перемещения белка по клетке к пластинчатому комплексу Гольджи для доработки. Примечательно, что при отшнуровке содержащих белки везикул, называемых транспортными, от канальцев сети, внешняя поверхность мембраны теряет рибосомы — становится гладкой. Это послужило основанием для предположения о том, что между ГЭС и формирующейся поверхностью пластинчатого комплекса Гольджи, в которой движутся транспортные везикулы, существует некая переходная часть сети, лишенная рибосом и образующая эти транспортные везикулы.

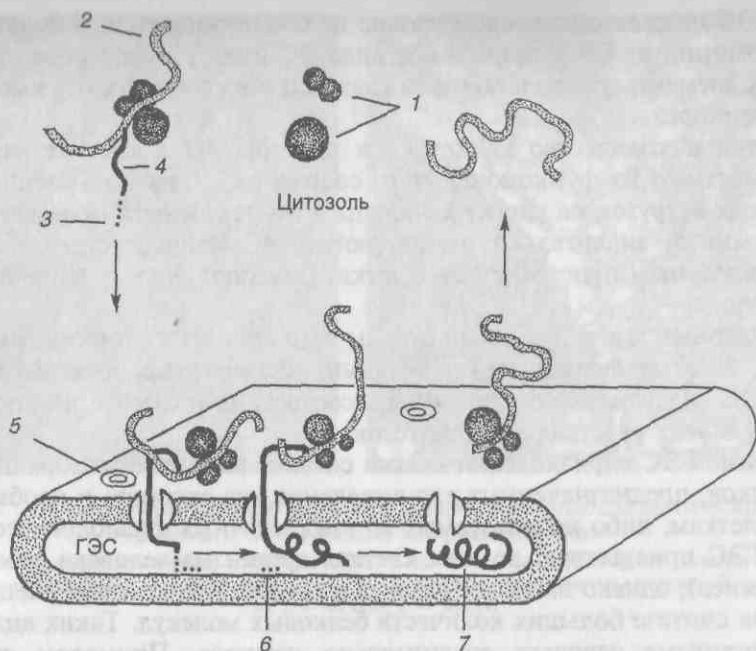


Рис. 1.21. Схема синтеза и перемещения полипептидной цепи из цитоплазмы в каналцы гранулярной эндоплазматической сети:

ГЭС — каналец гранулярной эндоплазматической сети; 1 — малые и большая субъединицы рибосомы; 2 — мРНК; 3 — сигнальная последовательность аминокислот; 4 — вновь синтезируемый полипептид; 5 — мембранный белок-рецептор; 6 — отделение сигнальной последовательности аминокислот; 7 — полипептидная цепь

В цитофизиологии до сих пор не получено окончательного ответа на один из интереснейших вопросов — каким образом синтезируемый на полисомах ГЭС белок в дальнейшем оказывается внутри каналца, по которому затем транспортируется. Пока существует лишь гипотетический ответ: синтез белка, как полагают, начинается на свободных полисомах, которые в дальнейшем связываются с внешней поверхностью каналцев ГЭС (рис. 1.21). Первоначально образуется так называемая сигнальная последовательность аминокислот, с которой взаимодействует особый рибонуклеопротеидный комплекс, присутствующий в гиалоплазме, — сигнал-узнающая частица. Это временно блокирует продолжение белкового синтеза. Блок синтеза продолжается до тех пор, пока комплекс «сигнал-узнающая частица—полисома» не свяжется со специфическим рецепторным белком в мембране ГЭС. Как только это произойдет, сигнал-узнающая частица отделяется от полисомы и белковый синтез реиницируется. В процессе проведения белковой молекулы через мембрану ЭС, вероятно, участвуют особые белковые каналы (интегральные белки мембраны каналца), которые одновременно фиксируют на мембране полисома. Котрансляционно (по мере син-

теза) белковая молекула погружается в просвет канальца. В просвете канальца под действием специальной пептидазы от нее отделяется сигнальная последовательность, завершается синтез белковой молекулы, которая приобретает окончательную третичную структуру. Здесь же иницируются и некоторые посттрансляционные изменения белков, которые заключаются в гликозилировании, сульфатировании, фосфорилировании их молекул.

АЭС, будучи морфологическим продолжением ГЭС, отличается от последней отсутствием рибосом и особым спектром ферментов, ведущих характерные для этого участка сети биологические синтезы. На субмикроскопическом уровне АЭС имеет вид коротких канальцев и пузырьков, которые диффузно располагаются по всей гиалоплазме.

В большинстве клеток элементы АЭС, как правило, немногочисленны. В клетках, вырабатывающих стероидные гормоны (клетки коры надпочечников, эндокринные элементы половых желез), АЭС хорошо развита и часто особым образом оформлена — ее многочисленные везикулы занимают большие площади, где практически нет других органелл (см. рис. 1.20, б), либо образуют муфты вокруг липидных включений — предшественников стероидных гормонов. В мембранах АЭС находятся ключевые ферменты стероидогенеза. Помимо стероидогенеза, АЭС участвует в синтезе и метаболизме липидов, полисахаридов, триглицеридов, процессе детоксикации продуктов метаболизма лекарственных препаратов и эндогенных клеточных ядов. В канальцах АЭС депонируются большие запасы катионов кальция. Функция накопления и обмена катионов кальция имеет важное биологическое значение для процессов трансдукции гормональных сигналов в клетках и особенно значима для физиологии мышечных структур, в механизме сокращения которых катионам кальция принадлежит особая роль. В канальцах АЭС работает сложная ферментно-транспортная белковая система, благодаря которой ионы кальция активно поступают в каналец, удерживаются в них особыми связывающими протеинами и по специальным кальциевым каналам выделяются в гиалоплазму по мере необходимости.

Комплекс Гольджи представлен сплюснутыми мембранными цистернами (или мешочками), собранными воедино — в стопку, на расстоянии друг от друга около 20 нм (рис. 1.22). Каждая цистерна немного изогнута и имеет выпуклую и вогнутую поверхности. Средний диаметр цистерн около 1 мкм, толщина изменяется в зависимости от функциональной активности комплекса. В центре цистерны ее мембраны наиболее сближены, а на периферии часто формируют расширения, или ампулы, от которых отщуровываются мембранные пузырьки. Пакеты плоских цистерн количеством в среднем около 5—10 формируют д и к т и о с о м у. Кроме цистерн, в пластинчатом комплексе присутствуют транспортные и секреторные везикулы (или вакуоли).

В диктиосоме в соответствии с направлением кривизны изогнутых цистерн различают две поверхности. Выпуклая (незрелая, или цис-) поверхность обращена к ядру или ГЭС и связана с последней везикулами, отщуровывающимися от ГЭС и приносящими молекулы белка в диктиосому на доработку и оформление в мембрану.

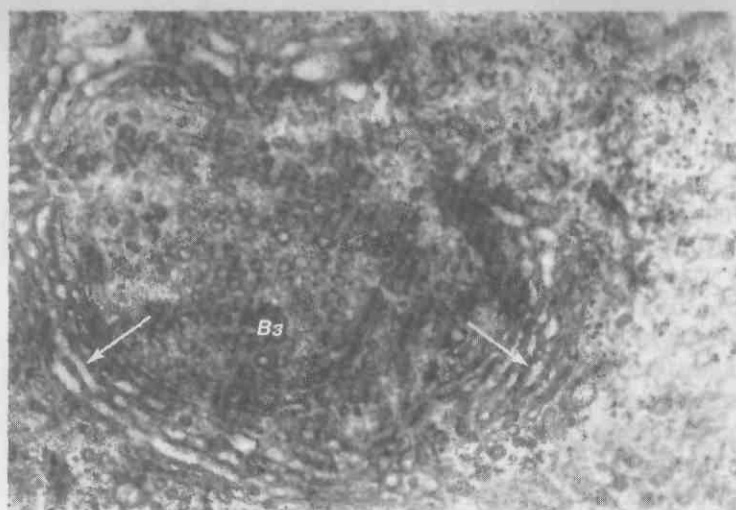


Рис. 1.22. Строение комплекса Гольджи по данным электронной микроскопии:

Vz — везикулы; стрелки — плоские мембранные цистерны (диктиосома).
Ув. 50 000

Противоположная (транс-) поверхность диктиосомы имеет вогнутую форму, которая обращена к плазмолемме и именуется зрелой, потому, что от ее мембран отшнуровываются секреторные везикулы, содержащие готовые к выделению из клетки продукты секреции. Между цистернами, формирующими цис- и транс-поверхности пластинчатого комплекса, располагается так называемый средний участок диктиосомы.

Положение пластинчатого комплекса Гольджи во внутриклеточной системе синтеза и транспорта биополимеров определяется широким диапазоном его функций: он участвует в сегрегации и накоплении продуктов, синтезированных в эндоплазматической сети, в их химической перестройке и созревании (главным образом, в перестройке олигосахаридных компонентов гликопротеинов в составе водорастворимых секретов и в составе мембран); в цистернах комплекса Гольджи происходит синтез полисахаридов, их связывание с белковыми молекулами. Одна из главных функций комплекса Гольджи — выведение готовых секреторных продуктов за пределы клетки по типу экзоцитоза — мембраны комплекса образуют своеобразную упаковку для всех соединений, которые клетка секретует во внешнюю среду. Важным аспектом функций комплекса Гольджи является сортировка белковых молекул в ходе их химической доработки. Полагают, что в цис- и средних зонах диктиосом все белки химически модифицируются в соответствии с их олигосахаридными маркерами. Собственно сортировка происходит на транс-поверхности диктиосомы благодаря специфическим рецепторным белкам, распознающим и связывающим разные белковые молекулы и удерживающим их в зоне формирования соответствующих секреторных пузырьков. Важнейшими для клетки функциями комплекса Гольджи являются новообразование мембран (в том числе — и участков плазмолеммы), идущих на увеличение этой оболочки при росте клетки, а также на замещение де-

фактов мембраны в процессе секреторной деятельности клетки. Комплекс Гольджи считается источником образования первичных лизосом, хотя ферменты лизосом синтезируются и в ГЭС. Все вышеизложенное относительно функциональных нагрузок, выполняемых в клетке комплексом Гольджи, систематизировано в схеме (рис. 1.23).

В физиологии пластинчатого комплекса существует множество неразрешенных вопросов, среди которых основным является трактовка механизма транспорта соединений в пределах диктиосомы. Гипотеза перемещения цистерн предполагает, что со стороны цис-поверхности происходит непрерывное новообразование цистерн, а предсуществующие цистерны, которые вступили во взаимодействие с транспортными везикулами и в которых начались процессы биосинтеза, перемещаются из этой области к транс-поверхности, где по завершении синтеза распадаются на секреторные везикулы и вакуоли. Эта модель не предусматривает взаимосвязи цистерн и предполагает их высокую «изнашиваемость» и активное новообразование в процессе функционирования комплекса Гольджи.

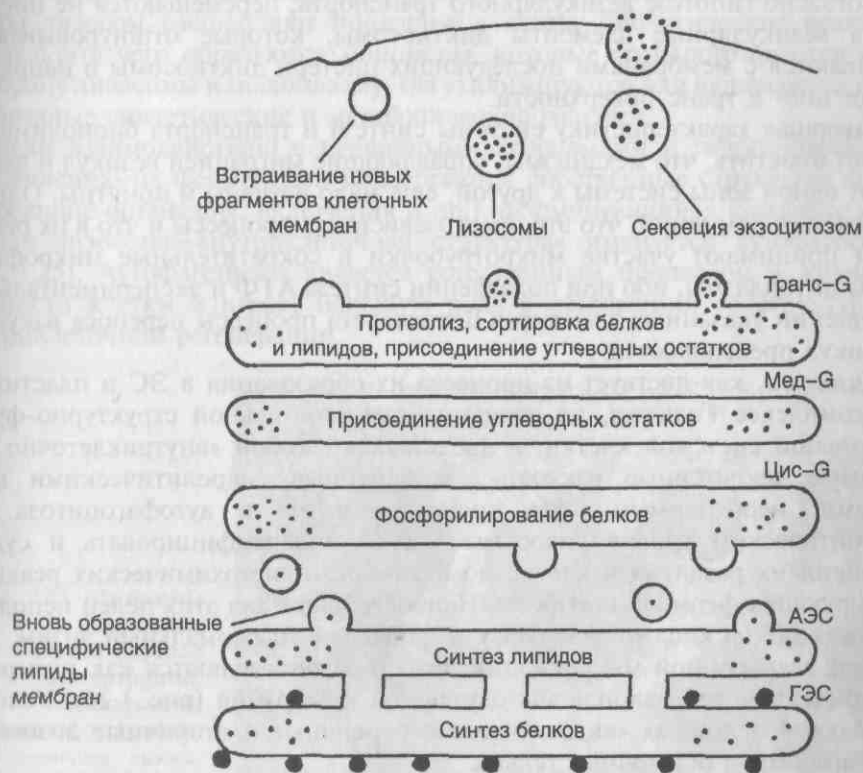


Рис. 1.23. Схема метаболического пути веществ в структурах комплекса Гольджи: АЭС — агранулярная; ГЭС — гранулярная эндоплазматическая сеть; Транс-, Мед- и Цис-G — поверхности диктиосомы

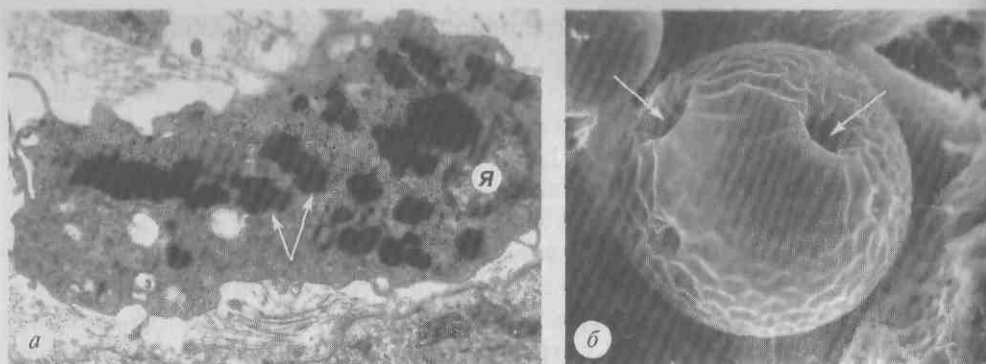


Рис. 1.24. Активированный макрофаг (а), содержащий большое количество лизосом (ТЭМ), и поверхность макрофага (б) с инвагинациями цитолеммы (СЭМ, препарат А. С. Ростовщикова):

а: Я — ядро; стрелки — лизосомы; б: стрелки — инвагинации цитолеммы. Ув.: а — 10 000; б — 3500

Согласно гипотезе везикулярного транспорта, перемещаются не цистерны, а везикулярные элементы диктиосомы, которые отшнуровываются и сливаются с мембранами последующих цистерн диктиосомы в направлении от цис- и транс-поверхности.

Завершая характеристику системы синтеза и транспорта биополимеров, следует отметить, что механизмы, управляющие миграцией везикул и вакуолей от одной зоны системы к другой, еще мало изучены и понятны. Однако не вызывает сомнений, что это энергозависимые процессы и что в их реализации принимают участие микротрубочки и сократительные микрофиламенты цитоплазмы, ибо при подавлении синтеза АТФ и экспериментальном разрушении указанных элементов цитоскелета процессы переноса вакуолей и везикул прекращаются.

Лизосомы, как явствует из процесса их образования в ЭС и пластинчатом комплексе Гольджи, не являются самостоятельной структурно-функциональной системой клетки, а представляют собой «внутриклеточно выделяемые секреторные вакуоли», заполненные гидролитическими ферментами, необходимыми для процессов фаго- и аутофагоцитоза. На светооптическом уровне лизосомы можно идентифицировать и судить о степени их развития в клетке по активности гистохимических реакций, маркирующих ферменты лизосом. Наиболее часто для этих целей используется реакция на кислую фосфатазу — ключевой лизосомальный фермент.

При электронной микроскопии лизосомы определяются как пузырьки, отграниченные от гиалоплазмы одинарной мембраной (рис. 1.24). Условно выделяют 4 основных «вида» лизосом: первичные и вторичные лизосомы, аутофагосомы и остаточные тельца.

Первичные лизосомы — это мелкие мембранные пузырьки (средний диаметр их составляет около 100 нм), заполненные гомогенным очень мелкодисперсным содержимым, представляющим собой набор гидролити-

ческих ферментов. В лизосомах идентифицировано около 40 ферментов (протеазы, нуклеазы, гликозидазы, фосфорилазы, сульфатазы), оптимум действия которых осуществляется в кислой среде (рН-5). В мембранах лизосом, как полагают, для создания подобного режима работает собственная водородная помпа. Лизосомальные мембраны содержат также специальные белки-переносчики для транспорта из лизосомы в гиалоплазму продуктов гидролитического расщепления — аминокислот, сахаров и нуклеотидов. Собственные мембраны лизосом устойчивы по отношению к гидролитическим ферментам, благодаря наличию в их составе особых протекторных молекул (предположительно — олигосахаров).

Вторичные лизосомы образуются при слиянии первичных лизосом с эндоцитозными либо с пиноцитозными вакуолями. Иными словами, вторичные лизосомы — это внутриклеточные пищеварительные вакуоли, ферменты которых поставляются первичными лизосомами, а материал для переваривания — эндоцитозной (пиноцитозной) вакуолью. Следовательно, вторичные лизосомы можно рассматривать как следующий этап «жизни первичных лизосом». Морфология вторичных лизосом весьма разнообразна и изменяется с течением гидролитического расщепления содержимого. Ферменты лизосом расщепляют попавшие в клетку биологические вещества, в результате чего образуются мономеры, которые транспортируются через мембрану лизосомы в гиалоплазму, где утилизируются или включаются в разнообразные синтетические и метаболические реакции.

Если взаимодействию с первичными лизосомами и гидролитическому расщеплению их ферментами подвергаются собственные структуры клетки (стареющие органеллы, включения и пр.), формирующийся комплекс «первичная лизосома—внутриклеточная структура» именуется аутофагосомой (рис. 1.25). Аутофагоцитоз является естественным процессом в жизнедеятельности клетки и играет большую роль в обновлении ее структур при внутриклеточной регенерации.

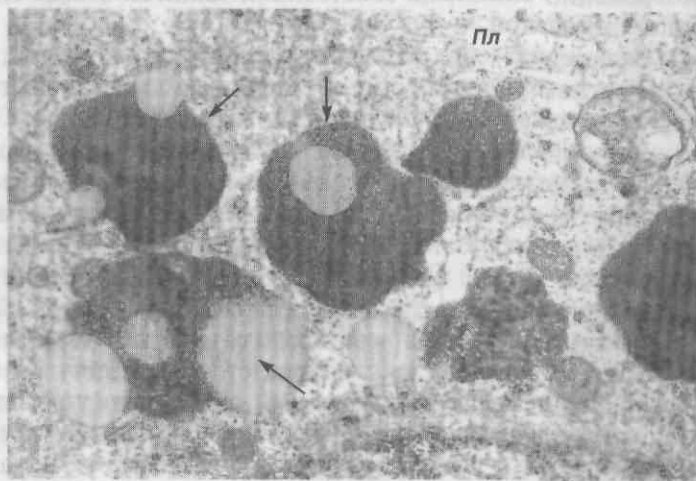


Рис. 1.25. Лизосомы в цитоплазме клетки Сертоли (суспендоцита).

Электронная микрофотография:

Пл — первичная лизосома; стрелки — аутофагосомы (лизосомы, поглощающие липидные включения). Ув. 20 000

Остаточные тельца лишь условно можно отнести к разновидностям лизосом. Скорее всего, это одна из финальных стадий существования фаго- и аутолизосом. Остаточные тельца обнаруживаются при так называемом незавершенном фаго- или аутофагоцитозе и впоследствии выделяются из клетки путем экзоцитоза. Их морфология отлична от первичных и вторичных лизосом: они имеют более уплотненное внутреннее содержимое, часто наблюдается вторичная структуризация непереваренных соединений (например, липиды в ходе вторичной структуризации часто образуют сложные слоистые структуры). Если содержимым фагосомы были мембранные структуры клетки (например, митохондрии), то остаточное тельце может выглядеть как миелоноподобное образование.

Пероксисомы (или микротельца) представляют собой небольших размеров вакуоли (0,3—1,5 мкм в диаметре), окруженные одинарной биологической мембраной. Внутреннее содержимое пероксисомы — матрикс — представлен тонкогранулярным содержимым с нуклеоидом (сердцевиной) в центре. В нуклеоиде часто видны кристаллоподобные структуры, которые состоят из регулярно упакованных фибрилл, или трубочек. Пероксисомы обычно локализируются вблизи мембран ГЭС. Последние являются местом их образования, хотя часть ферментов пероксисом, как полагают, синтезируется в гиалоплазме.

Впервые пероксисомы были выделены из клеток печени и почек. В них были идентифицированы ферменты, связанные с метаболизмом перекиси водорода. Это ферменты, ведущие окислительное дезаминирование аминокислот (оксидазы аминокислот, уратоксидаза) с образованием вредной для клетки перекиси водорода, и фермент каталазы, разрушающий перекись. В пероксисомах печени на долю каталазы приходится около 40% всего содержания ферментов, и она локализуется в матриксе пероксисом.

Таким образом, эти органеллы, разрушающие органические соединения с образованием своеобразного клеточного яда в виде перекиси водорода, одновременно снабжены собственной защитой в виде нейтрализующих перекиси ферментов.

Включения — это непостоянные структуры клетки, которые появляются в ней и исчезают в процессе метаболизма. Различают трофические, секреторные, экскреторные и пигментные включения.

Для выявления включений на светооптическом уровне чаще используется метод гистохимии, в основе которого лежат химические реакции, происходящие между включением и реактивом, используемым для его идентификации, с образованием характерных окрасок. Белковые и слизистые включения (если в клетке их достаточно много) без труда можно наблюдать при традиционной окраске гематоксилин-эозином — белковые гранулы интенсивно маркируются эозином, а слизистые, плохо воспринимающие красители, выглядят как светлая пенистость цитоплазмы.

Группа *трофических включений* объединяет углеводные, белковые и липидные включения. Наиболее распространенным представителем углеводных включений является гликоген — полимер глюкозы. Наибольшие коли-

Рис. 1.26. Включения гликогена в симпласте скелетной мышцы. Электронная микрофотография: Я — ядро клетки; Мф — миофибриллы симпласта; стрелки — включения. Ув. 12 000



чества гликогена образуют и резервируют для нужд многих других клеток организма клетки печени, высоко содержание гликогена как трофического субстрата также в клетках и волокнах мышечных тканей (рис. 1.26). На светооптическом уровне наблюдать включения гликогена можно при использовании гистохимической ШИК-реакции. В электронном микроскопе гликоген выявляется как интенсивно осмиофильные гранулы, которые в клетках, где гликогена достаточно много (гепатоцитах), сливаются в крупные конгломераты — глыбки.

Липидные включения также выявляются с помощью гистохимического метода. В зависимости от особенностей химизма липидов используют разные красители, но наиболее распространенными являются красители группы судана. Липидными включениями наиболее богаты клетки жировой ткани — липоциты, резервирующие запасы жира для нужд всего организма, а также стероидпродуцирующие эндокринные клетки, использующие липид — холестерин — для синтеза гормонов. Клетки белой и бурой жировой ткани различаются по количеству, характеру распределения и химизму липидных включений. В липоцитах белой жировой ткани липидные включения многочисленны, часто сливаются в одну большую каплю и менее энергоемки, чем таковые в клетках бурой жировой ткани. Бурая жировая ткань присутствует только в организме плода и детей первых недель жизни. В ее клетках липидные включения диффузно рассеяны по цитоплазме, многочисленны, тесно контактируют с митохондриями и высокоэнергоемки. На субмикроскопическом уровне липидные включения имеют правильную округлую форму и в зависимости от химического состава (и особенностей фиксатора) характеризуются высокой, средней или низкой электронной плотностью (см. рис. 1.25).

Секреторные включения представляют собой разнообразную группу. Секреторные включения синтезируются в клетках и выделяются (секретируют-

ся) или в просветы протоков (клетки экзокринных желез), или в межклеточную среду, кровь и лимфу (гормоны, нейромедиаторы, факторы роста и др.). Для выявления секреторных включений на светооптическом уровне используются разные методы, однако наиболее часто — гистохимический. На субмикроскопическом уровне секреторные включения имеют вид мембранных везикул с содержимым разной плотности, что зависит от их химического состава.

Экскреторные включения — это продукты метаболизма клетки, от которых она должна освободиться. Нередко подобные включения для клетки вредны. К эксскреторным включениям относятся также инородные включения — случайно, либо преднамеренно (при фагоцитозе, например), попавшие в клетку субстраты. Подобные включения клетки наиболее часто пытаются лизировать с помощью своей лизосомальной системы, а затем оставшиеся частицы выводят (эксскретируют) во внешнюю среду. В более редких случаях попавшие в клетку агенты остаются неизменными и могут не подвергнуться эксскреции — такие включения более правильно именовать чужеродными (хотя чужеродными для клетки являются и включения, которые она лизирует).

Пигментные включения хорошо выявляются как на светооптическом, так и на субмикроскопическом уровнях. Очень характерный вид они имеют на электронограммах — в виде осмиофильных структур разных размеров. Данная группа включений характерна для пигментцитов (рис. 1.27). Пигментциты защищают организм от глубокого проникновения опасного для него ультрафиолетового излучения; в радужке, сосудистой оболочке и сетчатке глаза они регулируют поток света на фоторецепторные элементы глаза и предохраняют их от перераздражения светом. В остальных клетках, кроме пигментцитов, пигментных включений практически нет, однако в процессе старения очень многие соматические клетки накапливают пигмент липофусцин, по присутствию которого можно судить о возрасте клетки.

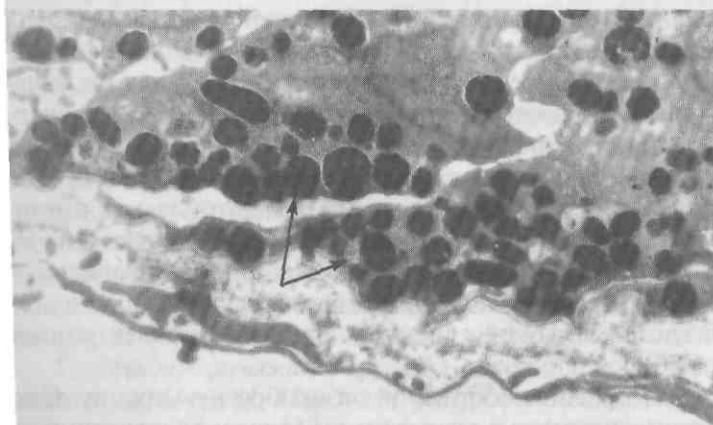


Рис. 1.27. Пигментные включения (стрелки) в пигментците радужки глаза (электронная микрофотография). Ув. 6000

Система хранения, воспроизводства и реализации генетической информации — ядро. В эукариотических клетках ядро возникло как обособленная и ограниченная собственной мембраной структура в связи с необходимостью разделения в пространстве и во времени процессов транскрипции РНК и биосинтеза белка (трансляции).

Ядро выполняет в клетке несколько функций, связанных с биосинтезом белка, и эти функции различны в разные фазы клеточного цикла:

— в интерфазе ядро хранит закодированную в ДНК информацию о белковом синтезе и обеспечивает синтез тех белковых молекул, которые необходимы клетке в процессе ее роста, дифференцировки и физиологической регенерации; в ядре синтезируются участвующие в образовании белка рибосомальные, информационные и транспортные РНК, формируются и выделяются в гиалоплазму субъединицы рибосом;

— при подготовке клетки к делению в ядре удваивается генетическая информация о белковом синтезе для передачи дочерним клеткам.

Таким образом, ядру принадлежит главная роль в обеспечении важнейшего процесса клетки — белкового синтеза, хранения и передачи генетического кода этого синтеза последующим поколениям клеток.

Различным функциональным состояниям ядра соответствуют особенности его светооптического строения и ультраструктуры.

В интерфазе в составе ядра присутствуют оболочка — кариолема, ядерный матрикс, хроматин, ядерный сок — кариоплазма, ядрышко.

Кариолема в световом микроскопе как отдельная структура не видна — о ее присутствии свидетельствуют четко очерченные контуры ядра. Ультраструктурный анализ показывает, что ядерная оболочка имеет сложное строение и состоит из внутреннего и наружного листков, между которыми находится щелевидная полость — перинуклеарное пространство. Перинуклеарное пространство прерывается множеством пор, в области которых листки кариолеммы сливаются (рис. 1.28). Ширина перинуклеарного пространства варьирует в прямой зависимости от функциональной активности клетки и ядерно-плазменных отношений.

Ядерная оболочка, обладая спецификой морфологии и функций, как полагают, представляет собой часть (вероятно, начальную) внутриклеточной мембранной системы (совместно с ГЭС и АЭС).

Наружный листок кариолеммы со стороны гиалоплазмы окружен сетью виментиновых промежуточных филаментов и имеет на своей поверхности свободные рибосомы, прикрепленные большими субъединицами; внутренний листок гладкий, не содержит рибосом, образуя связи с пластинкой (ламиной) ядерного матрикса. Поскольку ядерная ламина динамична и способна легко перестраиваться, рассматриваемая связь также не является жесткой. Различия в основных функциональных признаках листков кариолеммы состоят в том, что рибосомы наружного листка синтезируют мембранные и секретируемые белки, которые транспортируются в полости канальцев ГЭС. Внутренний листок совместно с ламиной участвует в фиксации интерфазных хромосом.

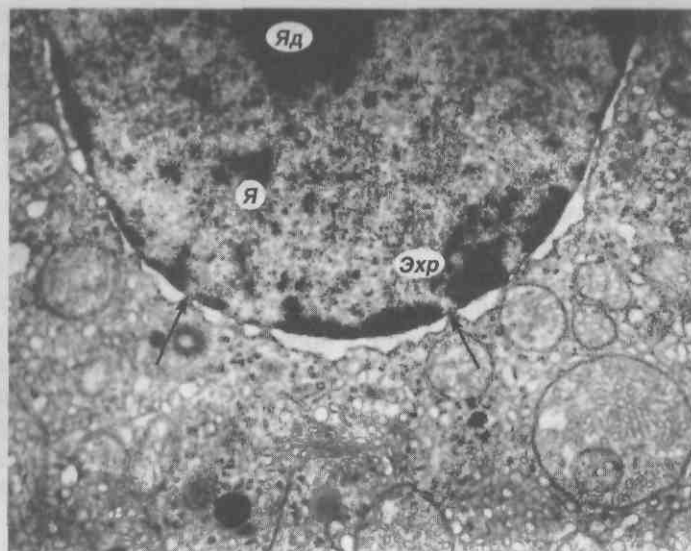


Рис. 1.28. Строение ядра клетки (электронная микрофотография): Я — ядро; Яд — ядрышко; Гхр — гетерохроматин; Эхр — эухроматин; стрелки — ядерные поры. Ув. 20 000

Следовательно, листки кариолеммы выполняют по отношению к ядру две важные функции — формообразовательную и рецепторно-барьерно-транспортную.

Схематично кариолемму можно представить состоящей из нескольких расплюснутых мембранных мешков (фрагментов мембранной канальцевой системы), которые в митозе переходят в гиалоплазму — в систему канальцев сети. Однако существует мнение, что при делении клетки ядерная оболочка фрагментируется на множество везикулярных элементов, переходящих в гиалоплазму. Обратный процесс — формирование кариолеммы у дочерних клеток — происходит, вероятно всего, из ресурсов канальцев ЭС.

Ядерные поры на светооптическом уровне не видны. В электронном микроскопе при больших увеличениях они представляют собой сквозные туннели, сообщающие содержимое ядра и гиалоплазмы. Стенка пор образована слившимися листками кариолеммы (см. рис. 1.28). В области пор отсутствует гетерохроматин, поэтому в общей субмикроскопической картине ядра они видны как «светлые дорожки». Размеры ядерных пор в клетках стандартны — около 90 нм в диаметре, а численность варьирует в зависимости от активности ядерно-плазменных отношений. Поровые туннели не свободны, а заполнены поровыми комплексами, состоящими из трех компонентов: поровых колец, центральных спиц и центральной гранулы. Все компоненты порового комплекса — белковые производные, обеспечивающие строго избирательный транспорт макромолекул в ядро и из ядра (рис. 1.29).

Поровые кольца — прерывистые белковые диафрагмы, состоящие из восьми субъединиц (периферических гранул). В составе порового комплекса выделяются два поровых кольца — цитоплазматическое и ядерное, берущие начало соответственно от наружного и внутреннего листков кариолеммы.

От белковых гранул поровых колец к центру поры отходят множественные тонкие фибриллы, сходящиеся к центральной грануле и формирующие диафрагму. Центральная гранула не является постоянным компонентом порового комплекса. Некоторые исследователи не причисляют ее к составу поры, а считают проходящей в ядро или из ядра макромолекулярной частицей.

Функциональное значение ядерных пор заключается в избирательном транспорте веществ между ядром и гиалоплазмой: все ядерные белки поступают в ядро из гиалоплазмы, а все формы РНК, участвующие в белковом синтезе, транспортируются в гиалоплазму из ядра. В этом процессе комплекс поры выступает как супрамолекулярный механизм, исполняющий не только роль переносчика, но и сортировщика, узнающего и отбирающего молекулы, подлежащие транспорту.

Свободно через поры в ядро поступают ионы, сахара, нуклеотиды, АТФ, некоторые гормоны. Многие белки, транспортируемые через поровые комплексы в обоих направлениях, переносятся против градиента концентрации. Механизм транспорта не ясен, однако установлено, что белки, транспортируемые в ядро, имеют определенные последовательности аминокислот — последовательности ядерной локализации. Рецепторы ядерных пор узнают и допускают эти молекулы в ядро.

Субъединицы всех рибосом образуются в ядре и через поры поступают в цитоплазму. Механизм их транспорта также не ясен, поскольку субъединицы рибосом имеют достаточно крупные размеры и неспособны свободно без деформации пройти сквозь поровый туннель.

Ядерный матрикс — каркас ядра. На светооптическом уровне он не определяется. Условно состоит из трех частей — ламины, собственно матрикса и остаточного ядрышка (рис. 1.30). Образован белковыми фибриллами. Ламина прилежит к внутреннему листку кариолеммы на всем протяжении за исключением ядерных пор. Она достаточно прочная, благодаря чему ядро не утрачивает своей формы даже после экспериментального удаления кариолеммы. От ламины вглубь ядра отходит сеть белковых фибрилл — собственно ядерный матрикс, он служит основой для расположения хроматина. Остаточное ядрышко представляет собой фиброзный остов ядрышка и со-

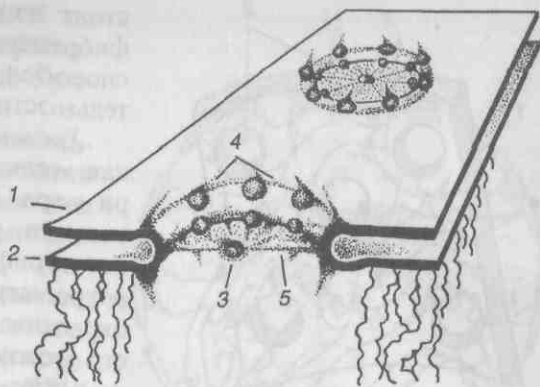


Рис. 1.29. Схема строения порового комплекса (по Franke, 1970; Ю. С. Ченцов, 1984):

1 — внешняя ядерная мембрана; 2 — внутренняя ядерная мембрана; 3 — центральная гранула; 4 — периферические гранулы; 5 — диафрагма

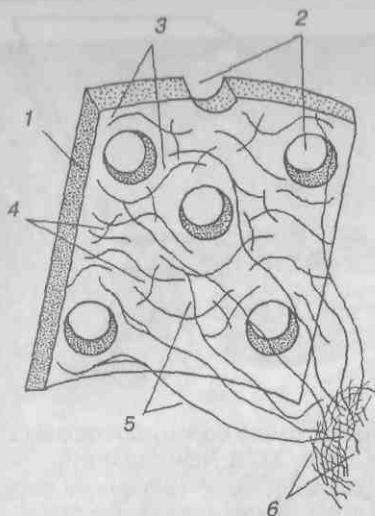


Рис. 1.30. Схема строения ядерного матрикса

(по А. Stevens and J. Lowe, 1993):
 1 — кариолемма (внутренняя поверхность); 2 — ядерные поры; 3 — элементы ядерной ламины; 4 — связывающий ламин; 5 — собственно ядерный матрикс (интерхроматиновый ламин); 6 — фиброзный остов ядрышка (ядрышковый ламин)

стоит из концентрически ориентированных фибриллярных белков. Ядерный матрикс способен перестраиваться в процессе деятельности клетки.

Хроматин в световом микроскопе виден как мелкая базофильная зернистость внутри ядра. В интерфазном ядре окрашенные участки, расположенные преимущественно по периферии, представляют собой гетерохроматин. Эухроматин практически не окрашивается, и о степени его выраженности можно косвенно судить по светлым зонам ядра (см. рис. 1.28).

Субмикроскопически хроматин состоит из ДНК и белка, и это деспирализованные в период интерфазы хромосомы. В зависимости от степени деспирализации (деконденсации) различают гетерохроматин — остающиеся спирализованными участки хромосом, с которых в период интерфазы не происходит считывание информации и образование РНК, и эухроматин, представляющий собой деспирализованные участки хромосом, на которых происходит транскрипция. По соотношению содержания эу- и гетерохроматина в ядре можно судить

о степени синтетической активности клетки. В малоспециализированных и активно готовящихся к пролиферации клетках основная часть ядра занята эухроматином, лишь у внутреннего листка кариолеммы и в отдельных областях центральной части ядра присутствует гетерохроматин (хромоцентры). В высокоспециализированных клетках (например, малых лимфоцитах) хроматин конденсирован и выглядит в виде широкой периферической зоны и массивных хромоцентров. Во всех клетках, независимо от уровня их дифференцировки, в период интерфазы существуют постоянно конденсированные участки хроматина — конститутивный хроматин — соответствующие центро- и теломерным участкам хромосом. У особой женского пола к категории конститутивного хроматина принадлежат тельца Барра, являющиеся спирализованной X-хромосомой. В гранулоцитах крови тельца Барра выглядят как маленькие добавочные фрагменты ядер («барабанные палочки»).

Хромосомы прикрепляются к ядерной оболочке с помощью теломерно-го, прицентромерного, околядрышкового гетерохроматина, и вся конструкция становится фиксированной в объеме ядра (рис. 1.31). Конститутивный хроматин «генетически пассивен». Предполагают, что он имеет значение в структурировании ядра в интерфазе. Остальная часть хроматина

может изменяться, т. е. переходить из состояния эухроматина в гетерохроматин, что определяется активностью происходящих синтезов.

В период митоза хроматин принимает наивысшую степень конденсации (спирализации) — при этом хромосомы становятся видимы в световой микроскоп.

Как указывалось выше, хроматин, являясь эквивалентом хромосом, состоит из ДНК и белковых молекул (гистоновых и негистоновых). Если роль ДНК заключается в кодировании белкового синтеза, то значение белковых молекул в составе хроматина является вспомогательным. С помощью гистоновых белков достаточно протяженные спирали молекул ДНК компактно упаковываются в объеме ядра последовательно в нуклеосомные нити, хроматиновые фибриллы и петельные домены. Помимо этого, гистоновые белки совместно с негистоновыми молекулами способны регулировать активность генов и генных участков ДНК и таким образом прямо участвовать в реализации генетического кода клетки.

Ядрышко в световом микроскопе выглядит в виде мелкой интенсивно базофильной частицы. Количество и размеры ядрышек в клетках варьируют в зависимости от функциональной активности. В клетках, продуцирующих большое количество белка, ядрышко может занимать до 25% всего объема ядра.

Субмикроскопически ядрышко образовано специализированными участками хромосом, называемыми ядрышковыми организаторами. В этих участках находятся гены, кодирующие синтез рибосомальных РНК.

Функции ядрышка состоят в синтезе рибосомальных РНК и образовании так называемых предшественников большой и малой субъединиц рибосом. Созревание предшественников в субъединицы происходит в гиалоплазме, куда они попадают из ядра через поровые комплексы.

На электронной микрофотографии в составе ядрышка различают три зоны — слабоокрашенный компонент, содержащий ДНК из области ядрышкового организатора хромосом, гранулярный компонент, в состав которого входят предшественники зрелых субъединиц рибосом и плотный фибриллярный компонент, состоящий из множества тонких (около 5 нм) рибонуклеопротеиновых фибрилл и представляющий собой РНК-транскрипты. Варьирование размеров ядрышка связано преимущественно с изменением доли гранулярного компонента.



Рис. 1.31. Схема пространственной организации хромосом (по Ю. С. Ченцову, 1984):

Тн и Тк — теломерные, Ц — центромерный участки хромосомы

Кариоплазма — жидкое внутреннее содержимое ядра, в которое погружен ядерный матрикс с расположенными в нем хроматином и ядрышками. Состоит из воды, ионов, гликопротеинов, содержит РНК и ферментные белки.

Система промежуточного обмена — гиалоплазма. Это внутренняя среда клетки, представляющая собой гель, который изменяет степень своей вязкости в зависимости от температурных условий и функциональной нагрузки на клетку. Белок актин, в больших количествах присутствующий во всех клетках, влияет на стабилизацию геля гиалоплазмы. Изменение агрегатного состояния гиалоплазмы является неперенным условием для процессов разборки и сборки микротрубочек и функционирования опорно-двигательной системы клетки.

С помощью метода дифференциального ультрацентрифугирования гиалоплазма легко получается в виде отдельной фракции, и поэтому ее химический состав и характер происходящих в ней процессов исследованы достаточно полно. В составе гиалоплазмы находятся структурные и ферментные белки клетки, различные метаболиты, ионы. Здесь присутствуют ферменты, участвующие в синтезе аминокислот, нуклеотидов, жирных кислот, биосинтезе сахаров. В гиалоплазме происходят процессы гликолиза и синтез части АТФ, разного рода модификация ферментов (например, фосфорилирование), приводящая к их активации, либо инактивации. В гиалоплазме начинается ряд биосинтетических процессов, которые в дальнейшем продолжают в той или иной внутриклеточной системе.

В электронном микроскопе гиалоплазма выглядит гомогенной и характеризуется низкой электронной плотностью. Мегавольтная электронная микроскопия обнаруживает в ней микротрабекулярную сеть, состоящую из тончайших фибрилл, пересекающих гиалоплазму в различных направлениях. В ячейках этой сети располагаются органеллы, а в ее «узлах» фиксированы полисомы. Микротрабекулярная сеть образует связи с микротрубочками и микрофиламентами опорно-двигательной системы и совместно с этими элементами участвует в компартиментализации клетки, перемещении и функционировании внутриклеточных структур. Перечисляя все функции гиалоплазмы, следовало бы вновь перечислить функции всех клеточных систем, ибо гиалоплазма обязательно в них участвует как промежуточная среда. Иными словами, без ее посреднической функции было бы невозможно выполнение функций всех остальных внутриклеточных систем.

Жизненный цикл клетки

Клетки имеют разную продолжительность цикла, и он определяется как период от одного деления до другого, или (в случае выхода клетки из цикла репродукции) включает время дифференцировки, функционирования, старения и гибели. Клеткам (даже родственным генетически) предопределены разные пути развития и неодинаковая продолжительность жизни.

В тканях имеются так называемые стволовые, камбиальные (малодифференцированные) и специализированные (или дифференцированные) клетки. Стволовые клетки, однако, обнаружены не во всех видах тканей и основной их функцией является неограниченное во времени поддержание популяции малодифференцированных клеток. Как правило, стволовые клетки пребывают в фазе пролиферативного покоя.

Камбиальные клетки не вступают на путь специализации, а, в определенном режиме пролиферируя, обеспечивают процессы физиологической регенерации тканей. В разных тканях камбиальные клетки имеют неодинаковую продолжительность жизни, что связано с активностью обновления и регенерации ткани, спецификой функций и пр. Продолжительность жизни камбиальных клеток в тканях с высоким уровнем обновления структурных элементов (например, эпидермиса, сравнительно невелика, а камбиальных клеток в скелетной мышечной ткани — миосателлитоцитов, сравнима с продолжительностью жизни организма.

Продолжительность жизни специализированных клеток тоже различна и зависит от многих причин, в том числе от характера функциональной специализации. Например, гранулоциты крови живут недолго (после выхода в соединительную ткань погибают через 7—8 сут.). Продолжительность жизни высокоспециализированных эритроцитов (которые в ходе специализации утратили практически все органеллы и превратились в уникальную по своей структуре часть дифферона) — около 120 сут. Большинство клеток нервной, мышечных тканей живут долго.

Деление клеток на камбиальные и специализированные в некотором роде условно потому, что нередко клетка, начав специализацию, может остановиться и вступить в цикл деления.

Деление клеток осуществляется посредством *митоза*. Митозу предшествует длительная интерфазная подготовка (рис. 1.32). Фазность всего митотического цикла генетически детерминирована. В интерфазе выделяют постмитотический (пресинтетический) период — G_1 , синтетический, или период синтеза ДНК, — S и постсинтетический (премитотический) — G_2 период. Согласно полуконсервативной гипотезе, цепи родительской ДНК разделяются, и на каждой родительской цепи синтезируется новая цепь. Следовательно, в дочерние клетки попадают по одной родительской и комплементарной ей новой (дочерней) цепи ДНК. Так в каждой дочерней клетке сохраняется исходная двухцепочечная структура молекулы ДНК — генетическая копия родительской.

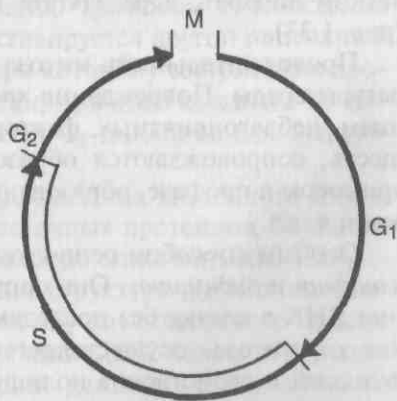


Рис. 1.32. Схема митотического (клеточного) цикла:

G_1 — пресинтетический период;
 S — синтетический период; G_2 —
 постсинтетический период; M — митоз

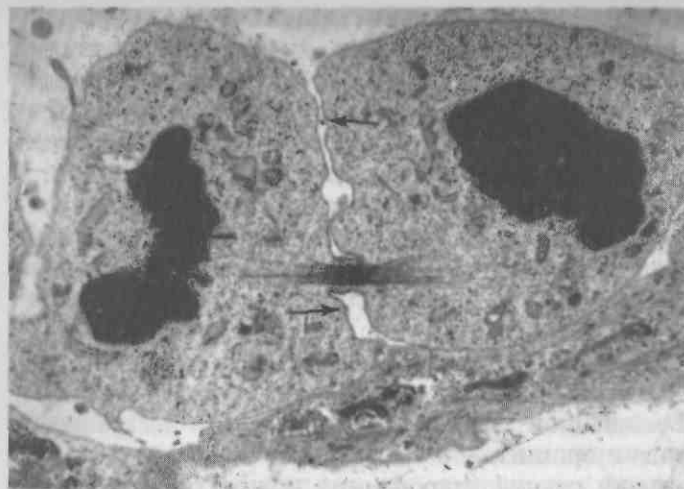


Рис. 1.33. Телофаза митоза (электронная микрофотография). Стрелки указывают на незавершенную цитотомию. Две дочерние клетки содержат конденсированные хромосомы и связаны между собой цитоплазматическим мостиком. Ув. 6000

В митозе различают четыре фазы: профазу, метафазу, анафазу и телофазу.

В профазу входят клетки из G_2 — периода интерфазы, которые содержат тетраплоидное количество ДНК, соответствующее материалу 92 хромосом человека. Метафазная пластинка формируется при группировке хромосом в области экватора клетки. В конце метафазы происходит обособление сестринских хроматид — по 46, которые направляются в дочерние клетки в анафазе. В анафазе хромосомы синхронно удаляются друг от друга к противоположным полюсам клетки. Это самая короткая фаза митоза. В телофазе происходит деконденсация хромосом, разрушается митотический аппарат, в результате цитотомии возникают две дочерние клетки (рис. 1.33).

Продолжительность митоза зависит от ряда факторов, особенно температуры среды. Повреждения хромосом и митотического аппарата под влиянием неблагоприятных факторов, в том числе токсико-химических веществ, сопровождаются образованием атипических митозов (рассеивание хромосом в профазе, образование анафазных мостов, многополюсных митозов и т. д.).

Особым способом репродукции клеток является эндорепродукция: полиплоидная и эндомитоз. Она сопровождается кратным увеличением содержания ДНК в клетке без последующей цитотомии. Полиплоидизация, в отличие от митоза, осуществляется без снижения специфических клеточных функций и свойственна полифункциональным элементам (клеткам печени, сердца, слюнных желез и др.).

Клеточный цикл регулируется многочисленными вне- и внутриклеточными механизмами. К внеклеточным относятся влияния на клетку цитокинов, факторов роста, гормональных и нейрогенных стимулов. Роль внутриклеточных регуляторов играют специфические белки цитоплазмы. В тече-

ние каждого клеточного цикла существуют несколько критических точек, соответствующих переходу клетки из одной фазы цикла в другую. При нарушении внутренней системы контроля клетка под влиянием собственных факторов регуляции элиминируется апоптозом, либо на некоторое время задерживается в одной из фаз цикла. Ключевое значение в прохождении каждой фазы цикла и подготовке клетки к вступлению в следующую фазу имеет сочетанное влияние внутриклеточных циклинов, циклин-зависимых киназ, анафазу-стимулирующего белкового комплекса и других протеолитических энзимов.

Группа циклинов включает G_1 -циклины, циклины S-фазы, циклины M-фазы.

Соответственно этим формам циклинов в клетке существуют циклин-зависимые киназы G_1 -, S- и M-фаз клеточного цикла. В ходе цикла содержание циклинов существенно меняется, в то время как уровни циклин-зависимых киназ остаются относительно стабильными. Увеличение уровня тех или иных циклинов является сигналом, побуждающим клетку к прохождению очередной фазы цикла. Например, увеличение уровня G_1 -циклинов является сигналом для подготовки хромосом к репликации, а входение клетки в S-фазу осуществляется при увеличении уровня S-фазы стимулирующего фактора, приводящего к репликации ДНК и центриолей.

По завершении репликации ДНК уровень указанных циклинов снижается и возрастает уровень митотических циклинов (в G_2 -фазе цикла). Так, митоз возникает при активации M-фазу-стимулирующего фактора, который является комплексом митотических циклинов и циклин-зависимой киназы M-фазы.

Данный пептидный комплекс инициирует сборку митотического веретена, разрушение ядерной оболочки, конденсацию хромосом и входение клетки в метафазу митоза. С этого момента активируется другой пептидный комплекс — стимулирующий анафазу, благодаря которому сестринские хроматиды начинают расходиться к полюсам клетки, при этом циклины M-фазы разрушаются и в клетке инициируется синтез G_1 -циклинов для следующего цикла.

Таким образом, все критические точки прохождения клеточного цикла находятся под контролем комплекса внутриклеточных протеинов. Мутации генов, кодирующих некоторые из них, называются онкогенными. Например, в норме белок p53 воспринимает нарушение структуры ДНК и останавливает клетку при прохождении ею G_1 - или G_2 -фаз клеточного цикла. В случае возникновения нарушений в репликации ДНК белок p53 участвует в инициации апоптоза. Ген, кодирующий данный белок, является опухоль-супрессирующим. Существуют и некоторые другие белки, участвующие в определении повреждений синтеза ДНК, благодаря которым прерывается клеточный цикл и становится невозможным митотическое деление (за счет блока расхождения сестринских хроматид в анафазе митоза).

Дифференцировка и реактивные изменения клеток

Дифференцировка клеток — это появление стойких различий в их строении в связи со специализацией. В основе дифференцировки клеток лежат процессы синтеза специфических белков. Молекулярные основы синтеза белков складываются из транскрипции первичной структуры матричной РНК на основе информации ДНК (на схеме обозначены нуклеотидные последовательности кодирующей области генов — экзонные области); процессинга мРНК, в результате которого из новообразованной цепи удаляются несмысловые последовательности нуклеотидов (сплайсинг), перехода новообразованной мРНК в цитоплазму и трансляции — синтеза белка на аппарате синтеза белков клетки (рис. 1.34).

Различают следующие этапы дифференцировки:

- 1) оотипическая (характерна для зиготы);
- 2) дозачатковая (бластомерная);
- 3) зачатковая;
- 4) тканевая, или органоспецифическая.

Дифференцировка сопровождается изменениями качественных, количественных и временных параметров, т. е. характеризуется изменениями клеточной структуры, темпом развития (ускоренная или замедленная) и степенью (малодифференцированные — высокодифференцированные клетки). Она обычно связана с усложнением структуры клетки и включает следующие

морфологические изменения: приобретение определенной формы и размеров ядра и клетки; установление закономерных отношений между ядром и цитоплазмой; развитие органелл общего значения; образование специальных органелл; синтез специфических включений; образование межклеточного вещества (степень его развития); появление межклеточных взаимодействий и установление межклеточных и специализированных контактов. Изменяется форма клеток. Так, эпителиальные клетки приобретают кубическую, призматическую или плоскую формы. Клетки тканевой внутренней среды более разнообразны по форме. Со-

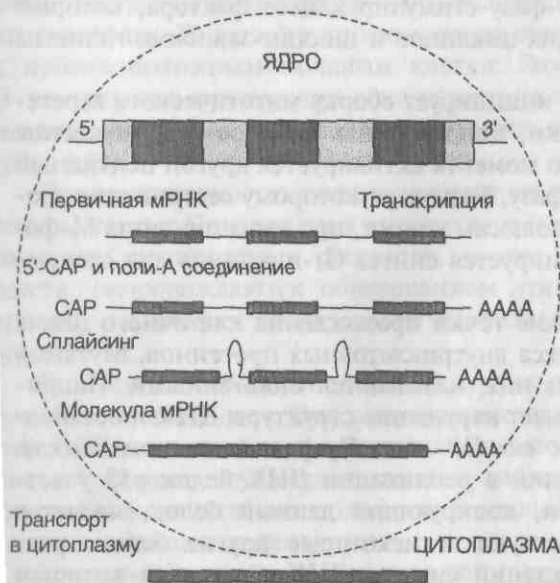


Рис. 1.34. Схема транскрипции генетического кода с молекулы ДНК на молекулу матричной РНК. Объяснение в тексте

единительнотканьные клетки вырабатывают межклеточное вещество. Мышечные клетки содержат миофибриллы. Между нейронами формируются синаптические контакты (подробно — см. соответствующие главы).

Для разных клеток характерны определенные взаимоотношения между процессами дифференцировки и деления (см. главу 3). Однако в целом по мере повышения степени дифференцировки способность клеток к делению закономерно уменьшается.

В гистогенезе клетки определенного цитотипа интегрируются, частично теряя свою относительную автономность, присущую ранней стадии (пролиферативной), вследствие формирования надклеточных регуляторных механизмов, оказывающих влияние на цитодифференцировку. В период формирования межклеточной интеграции ведущую роль приобретает цитомембрана и ее рецепторный комплекс. При этом клетки одного цитотипа характеризуются мозаикой по феномену циторцепции, что создает условия для адаптивной селекции клеток. Последнее является одним из механизмов формирования оптимального соотношения базисных процессов гистогенеза — пролиферации, дифференциации и гибели.

Реактивные изменения клеток в ответ на повреждающие воздействия проявляются сморщиванием (пикноз), распадом (рексис) и растворением (лизис) ядра, а также процессом набухания (внутриклеточный отек) или лизиса цитоплазмы. Кроме того, существует явление запрограммированной гибели клеток (апоптоз), которое возникает в результате запуска собственной программы самоуничтожения при участии внутренних и внешних факторов. Отчетливым морфологическим проявлением апоптоза является появление в ядре резко очерченных уплотненных масс хроматина с внутренней стороны кариолеммы (рис. 1.35). Наступает ядерная и цитоплазматическая фрагментация. В дальнейшем фрагменты клетки поглощаются соседними клетками. При этом признаки воспаления отсутствуют. Биохимической основой апоптоза является активация эндонуклеазы в ядре, которая приводит к разрыву цепи ДНК между нуклеосомами. Механизм запуска программы самоуничтожения представляется следующим образом. В составе плазмолеммы

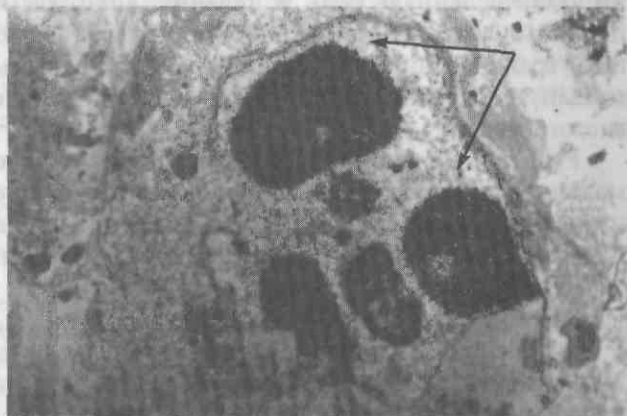


Рис. 1.35. Апоптоз клетки.

Появление уплотненных масс хроматина (стрелки) в результате межнуклеосомных разрывов ДНК.

Электронная микрофотография.

Ув. 10 000

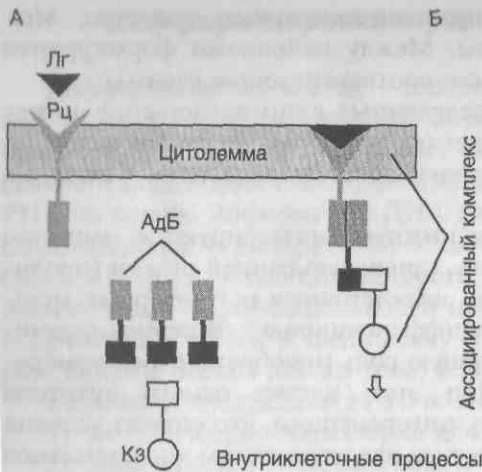


Рис. 1.36. Схема передачи сигнала апоптоза: Лг — лиганд, Рц — рецептор, АдБ — адаптерные белки, Кз — каспазы. А — невозбужденное состояние рецептора. Б — возбужденное цитотоксическим агентом состояние рецептора апоптоза

идентифицированы рецепторы гибели клеток (Fas, рецептор TNF и др.), функция которых связана с передачей цитотоксических сигналов в цитозоль. Пути передачи сигналов апоптоза от разных рецепторов сходны. Внутриклеточными ферментами, инициирующими апоптоз (фрагментацию ДНК, нарушение структуры протеинов, активацию киназ и нарушение клеточного цикла), являются ферменты семейства цистеин-содержащих протеаз, именуемых каспазами (каспазы 1—14). Среди них выделяют ряд ключевых активаторов (эффекторов, или «исполнителей») апоптоза. Передача сигнала для начала апоптоза от рецептора к эффектору осуществляется большой группой адаптерных белков, содержащих домены клеточной гибели (например, FADD-Fas-ассоциированный белок клеточной гибели). При действии лиганда на рецептор возникает реакция, в результате которой адаптерные белки взаимодействуют одним концом своей молекулы с рецепторным белком, а другим — со специфическим фрагментом молекулы каспазы. Последнее приводит к возникновению каскада реакций, итогом которого является гибель клетки (рис. 1.36). Апоптоз представляет собой энергозависимый процесс, поскольку с мембранами митохондрии связаны адаптерные белки, активизирующие каспазу-9. Нарушения внутриклеточных процессов и энергообеспечения клеток приносят изменения в естественный для апоптоза ход событий, меняя тип гибели клетки. Определенную роль в течении апоптоза играет комплекс Гольджи, поскольку нарушение белково-липидных взаимодействий и внутриклеточного транспорта белков является весьма значимым для развития клеточной гибели. Апоптоз наблюдается как в эмбриональном, так и в постнатальном истогенезе.

Реактивные процессы в клетках при воздействии на организм экстремальных факторов среды сопровождаются изменением клеточных органелл, набуханием митохондрий, распадом митохондриальных крист, дезорганизацией ЭС, пикнозом ядра. При нарастании степени повреждения эти дистрофические изменения становятся необратимыми, и клетка распадается, подвигаясь к некрозу.

Рассматривая клетку как элементарную единицу живой материи с общеположительно-биологических позиций, важно определить ее положение и роль в составе иерархически наиболее высокоорганизованной биологической системы —

организма. Здесь клетка выступает как ведущая структурно-функциональная единица самостоятельного уровня структурной организации живого — ткани.

В ткани каждый тип клеток запрограммирован на выполнение ряда специальных функций, и, если клетки характеризуются в составе ткани морфологической индивидуальностью, это значит, что такая форма организации наиболее целесообразна для выполнения тканями специфических функций.

Чтобы выполнять запрограммированные функции в соответствии с потребностями и адаптивными потенциями ткани, клетка должна активно воспринимать тканевое окружение, реагировать на него и изменять свою функциональную активность в зависимости от общетканевого гомеостаза. Для этого в клетке значительная ее часть представлена мембранными структурами, важнейшей из которых (с рассматриваемых позиций) является плазмолемма. Будучи пограничным мембранным комплексом клетки, плазмолемма с помощью своего рецепторного аппарата связывает внутриклеточную среду с тканевой, делая клетку лишь относительно автономной структурно-функциональной единицей ткани; обеспечивает межклеточные отношения и взаимодействие регуляторных механизмов ткани с внутриклеточными структурами и является важнейшей частью системообразующего механизма гистогенеза.

Воспринимая изменения тканевой среды (микрорукружения), плазмолемма передает эту информацию по трансдукторной сети внутрь клетки на ключевые функциональные комплексы (энзимные белки, депо кальция, ядро и пр.), которые обеспечивают перестройку физиологической активности клетки в полном соответствии с реактивностью ткани в целом. Плазмолемма, будучи своеобразной вынесенной на периферию частью общеклеточной мембранной системы, является прямым продолжением этого сложного внутриклеточного мембранного конвейера, представленного эндоплазматической сетью, комплексом Гольджи, ядерной мембраной, реализующего все общеметаболические и специальные функции клетки.

Благодаря тесному посредническому контакту плазмолеммы с тканевой средой, с одной стороны, и прямой связи с ключевыми внутриклеточными функциональными комплексами, с другой, клетка представляет собой целостную, устойчивую и, вместе с тем, необычайно динамичную биологическую систему на всех этапах своего жизненного цикла и деятельности в составе тканей. Последние, в силу иерархической организации живого, развиваются и функционируют на основе своих собственных законов, которые будут рассмотрены в последующих главах Руководства.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Албертс Б., Брей Д., Льюис Дж., Рэфф М., Робертс К., Уотсон Дж. Молекулярная биология клетки: Пер. с англ., 2-е изд. (тт. 1—3).— М.: Мир, 1994.
- Белоусова А. К. Молекулярные основы специфического взаимодействия сигнальных белков// Успехи совр. биологии.— 1999.— Т. 119, № 4.— С. 345—358.
- Белохвостов А. С. Экстрахромосомные ДНК в клетках млекопитающих// Успехи совр. биол.— 1997.— Т. 117, вып. 4.— С. 443—441.

- Браше Ж.* Живая клетка.— М.: Мир, 1962.— С. 11—29.
- Быков В. Л.* Цитология и общая гистология (функциональная морфология клеток и тканей человека).— СПб.: СОТИС, 1998.
- Горбунова И. Н., Баранов В. С.* Введение в молекулярную диагностику и генотерапию наследственных заболеваний.— СПб.: Специальная Литература, 1997.
- Данилов Р. К., Клишов А. А.* Гистология.— СПб.: ВМедА, 1995.
- Де Дюв К.* Путешествие в мир живой клетки: Пер. с англ.— М.: Мир, 1987.
- Заварзин А. А., Харазова А. Д.* Основы общей цитологии.— Л.: ЛГУ, 1982.
- Збарский И. Б.* Организация клеточного ядра.— М.: Медицина, 1988.
- Клишов А. А.* Краткий цитологический словарь.— Л.: Медицина, 1968.
- Миронов А. А., Комиссарчик Я. Ю., Миронов А. А. мл., Снегиревская Е. С., Луини А.* Современные представления о структуре и функции пластинчатого комплекса// Цитология.— 1998.— Т. 40, № 6.— С. 483—496.
- Мусил Я., Новакова О., Кунц К.* Современная биохимия в схемах: Пер. с англ.— М.: Мир, 1984.
- Неворотин А. И.* Эндоплазматический ретикулум (обзор литературы)// Цитология.— 1992.— Т. 34, № 8.— С. 3—27.
- Программированная клеточная гибель/ Под ред. В. С. Новикова.— СПб.: Наука, 1996.
- Робинсон М. В., Труфакин В. А.* Апоптоз и цитокины// Успехи совр. биологии.— 1999.— Т. 119, № 4.— С. 359—367.
- Свенсон К., Узбстер П.* Клетка: Пер. с англ.— М.: Мир, 1980.
- Тронов В. А.* Репарация ДНК и апоптоз// Цитология.— 1999.— Т. 41, № 5.— С. 405—411.
- Фултон А.* Цитоскелет. Архитектура и хореография клетки: Пер. с англ.— М.: Мир, 1987.
- Хэм А., Кормак Д.* Гистология: Пер. с англ., (т. 1).— М.: Мир, 1982.
- Щелкунов С. И.* Основные принципы клеточной дифференцировки.— М.: Медицина, 1977.
- Ченцов Ю. С.* Общая цитология. М.: Изд-во МГУ, (1984) 1995.
- Beck K. A., Buchanan J. A., Nelson W. J.* Golgi membrane skeleton: identification, localization and oligomerization of a 195kDa ankyrin isoform associated with the Golgi complex// J. Cell. Sci.— 1997.— V. 110.— (Pt10).— P. 1239—1249.
- Brinkley W.* Microtubules: a brief historical perspective// J. Struc. Biol.— 1997.— V. 118 (2).— P. 84—86.
- Cohen G. M.* Caspases: the executioners of apoptosis// Biochem J.— 1997.— V. 326.— Pt. 1.— P. 1—16.
- Foisner R.* Dynamic organisation of intermediate filaments and associated proteins during the cell cycle.// Bioessays.— 1997.— V. 19 (4).— P. 297—305.
- Gartner L. P., Hiatt J. L.* Color Atlas of Histology.— Baltimore: Williams and Wilkins, 1990.
- Georgatos S. D., Pyrpasopoulou A., Theodoropoulos P. A.* Nuclear envelope breakdown in mammalian cells involves stepwise lamina disassembly and microtubule-driven deformation of the nuclear membrane// J. Cell. Sci.— 1997.— V. 110.— (Pt. 17) — P. 2129—2140.
- Hinshaw J. E.* Architecture and design of the nuclear pore complex// Cell.— 1992.— V. 69.— P. 1133—1141.
- Morris A. J., Malbon C. C.* Physiological regulation of G-protein-linked signaling// Physiol. Rev.— 1999.— V. 79.— P. 1373—1430.
- Palosaari P. M., Kilponen J. M., Hiltunen J. K.* Peroxisomal diseases// Ann. Med.— 1992.— V. 24.— P. 163—168.
- Stevens A., Lowe J. S.* Histology.— London: Mosby — Year Book Europe Ltd., 1993.
- Virchow R.* Die Cellularpathologie in ihrer Begründung auf physiologische und pathologische Gewebelehre.— Berlin: Verlag von A. Hirschwald, 1862.

РЕЦЕПТОРНО-ЭФФЕКТОРНЫЕ КОМПЛЕКСЫ В РЕГУЛЯЦИИ ЖИЗНЕДЕЯТЕЛЬНОСТИ КЛЕТОК И ТКАНЕЙ

Все акты жизнедеятельности животных организмов осуществляются в рамках рефлекторных цепей, неизменными атрибутами которых от организменного до клеточного и макромолекулярного уровней являются рецепторное, эффекторное и сопрягающее звенья. На уровне организма функцию сопряжения рецепторных и эффекторных органов выполняет нервная система, на клеточном и субклеточном уровнях информация от рецептивных звеньев передается к эффекторным разными путями: контактно, диффузно, электрически по клеточным и внутриклеточным мембранам, с помощью белковых молекул и др. Такое сопряжение по аналогии с нервным можно назвать «нейроидным», а всю систему выработки пострецепторных сигналов, проведения их до рабочих органелл и макромолекул — рецепторно-нейроидно-эффекторной системой.

Процесс опознания и связывания управляющего сигнала, или лиганда (от лат. *ligare* — связывать), его обработки и трансформации в пострецепторный управляющий сигнал является функцией первого звена клеточной рефлекторной цепи — особым образом устроенного рецепторного белка, называемого клеточным рецептором. Первичными сигналами могут быть химические молекулы, кванты света, звуковые волны, механические раздражения и др. С помощью рецепторов осуществляется информативная связь клеток друг с другом, воспринимаются сигналы о состоянии тканевого гомеостаза, опосредуются команды из нервной системы, регулируются процессы морфогенеза, физиологической и репаративной регенерации.

Первое определение термина рецептор было дано Эрлихом по отношению к лекарственным веществам: рецептор — участок клетки, селективно связывающий лекарственное вещество и опосредующий реализацию его фармакологического эффекта. В свете современных данных, рецепторы представляют собою высокомолекулярные конформационно-подвижные белковые и нуклеиновые трехмерные структуры. Для каждой молекулы лиганда существует комплементарный субучасток на макромолекуле-рецепторе. Этот субучасток представляет собою функциональную часть рецептора, способную взаимодействовать с лигандом, остальная же конформационно-подвижная часть является основой для собственно рецепторной части и одновременно трансформатором первичного сигнала в конформационный

сигнал, предназначенный для последующей передачи на управляемый рецептором эффектор. Известны два типа рецепторов, различающихся по своей локализации — экзорепторы и эндорепторы.

Экзорепторы связаны с плазматической мембраной. Они могут находиться на ней, быть интегрированными в нее, т. е. пронизывать мембрану насквозь, прикрепляться к внутренней ее стороне. Если лиганды представляют собою гидрофильные молекулы, то связывающие участки рецептора обращены к окружающей среде (такими лигандами являются практически все нейромедиаторы, полипептидные гормоны, гистогормоны, простагландины и др.). Если лиганды являются гидрофобными соединениями (например, стероидные и тиреоидные гормоны), то связывающие участки рецепторов могут находиться в гидрофобной области или на внутренней стороне мембраны.

Эндорепторы локализованы внутри клеток. Лиганды этих рецепторов обладают способностью проникать сквозь биомембраны за счет своих гидрофобных свойств путем пассивной диффузии или вследствие функционирования специальных систем переноса (например, пиноцитоза или эндоцитоза), часто с участием рецепторов плазматических мембран. Структура и функции внутриклеточных рецепторов менее изучены, чем рецепторов плазматических мембран, поскольку их труднее выделить, не изменив при этом нативную их форму. Хорошо известно присутствие эндорепторов для различных лигандов на рибосомах, в ядре (к гормонам), микросомах, в саркоплазматическом ретикулуме, эндоплазматической сети и др. Роль нуклеиновых кислот в рецепции физиологически активных веществ подтверждается известными фактами их участия в специфическом связывании гидрофобных молекул, проникающих через мембраны (стероидные и тиреоидные гормоны).

Прогресс учения о клеточных рецепторах определялся успехами в разработке методических подходов в исследовании структурно-функциональных их особенностей. В первую очередь это были физиологические и биохимические методы с применением фармакологического анализа и разработанный позднее радиолигандный способ. Широкое применение находят методы электронного парамагнитного резонанса, ядерно-магнитного резонанса, молекулярно-биологические, генетические и токсикологические. Для морфологического анализа разработана методика визуализации рецепторов с помощью меченых гормонов, нейротоксинов, моноклональных антител. В качестве маркеров используются радиоактивные изотопы (^3H , ^{14}C , ^{21}J , коллоидное золото, латексные микросферы, флюоресцентные красители, пероксидаза хрена). Меченые лиганды специфически связываются со своими рецепторами и затем выявляются на гистологических и электронномикроскопических препаратах соответственно в виде зерен серебра, золота, железа, латексных микросфер, специфического пероксидазного окрашивания, флюоресцентного свечения.

В данном разделе клеточные рецепторы рассматриваются по возможности в сопряжении со своими клеточными эффекторами под общим названи-

ем рецепторно-эффektorные комплексы. Несмотря на интенсивность исследований, вопрос о морфобioхимической организации рецепторно-эффektorных комплексов еще далек от своего разрешения. Тем не менее намечились принципы их устройства и функционирования. Первичная информация в виде нейромедиаторов, гормонов и других лигандов сначала поступает на поверхностную часть клетки. Одни лиганды, как, например, нейромедиаторы, в клетку не проникают. Под их влиянием сопряженные с рецепторами эффektorные звенья трансформируют первичные сигналы во вторичные сигналы (вторичные мессенджеры), которые затем проводятся тем или иным способом к внутриклеточным эффекторам. Другие лиганды, как, например, гормоны (белково-пептидные, стероидные), связываются с соответствующими им экзорепторами и в виде лиганд-рецепторных комплексов погружаются внутрь клетки. Там лиганды переадресовываются на соответствующие цитоплазматические либо ядерные эндорепторы. Не исключен и диффузный путь поступления первичного (гидрофобного) лиганда в клетку.

Исполнительными элементами клеточных экзорепторно-эффektorных комплексов являются ионные каналы и ферментные молекулы. Соответственно можно разделить группу рецепторно-эффektorных комплексов на две большие подгруппы — рецепторно-канальные и рецепторно-ферментные.

Рецепторно-канальные комплексы

По конструкции различают два типа рецепторно-канальных комплексов. В одних случаях (тип I) рецепторы жестко сцеплены со своими эффекторами и сопряжение между ними осуществляется контактным способом. В других случаях (тип II) рецепторы отделены от своих эффекторов и сочленяются с ними с помощью оформленных сопрягающих элементов. Рецепторно-канальные комплексы обеспечивают проведение ионов из внеклеточной среды во внутриклеточную. Непосредственными исполнителями проведения ионов являются так называемые транспортные трансмембранные (интегральные) белки, конформационные структуры которых формируют внутренний канал, способный открываться или закрываться в результате конформационных изменений, индуцированных активированным рецептором.

РЕЦЕПТОРНО-КАНАЛЬНЫЕ КОМПЛЕКСЫ ТИПА I

Как показано на рис. 2.1, в комплексе типа I рецепторное звено (2) встроено в эффektorное звено (3) — стенку белкового канала. Вместе они образуют рецептор-канал, в котором функцию сопрягающего звена выполняет непосредственный контакт, что обеспечивает быстроту физиологического ответа на действие лиганда. Известны четыре вида рецептор-каналов:

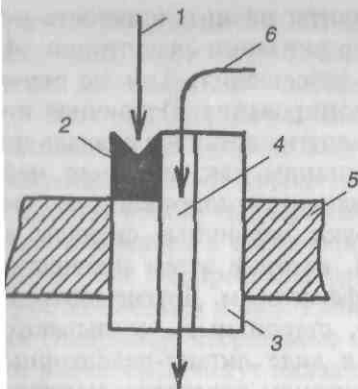


Рис. 2.1. Схема организации рецепторно-канального комплекса типа I: 1 — лиганд; 2 — рецепторное звено (часть) в канальном белке; 3 — эффектор (стенка канала); 4 — ионный канал; 5 — плазмолемма; 6 — ион

никотиновый холинорецептор (Н-холинорецептор), гамма-аминомасляный, глутаматный и глициновый. В качестве примера рассмотрим два из них: Н-холиновый и глутаматный.

Н-холинорецепторы. К одному и тому же нейромедиатору ацетилхолину существует два типа рецепторов, один из которых возбуждается никотином (Н-холинорецепторы), другой — мускарином (М-холинорецепторы). Н-холинорецептор является составной частью быстродействующего рецептор-канала. М-холинорецепторы управляют своими эффектор-каналами посредством специализированных белков, что значительно снижает быстродействие. Медленнодействующие М-холиновые рецепторно-канальные комплексы будут описаны ниже.

Н-холинорецепторы присутствуют в сократительной поперечнополосатой мышечной ткани, в вегетативных ганглиях симпатической и парасимпатической нервной системы, в клетках каротидно-синуса, в шванновских клетках, амакринных клетках сетчатки, в клетках энтоцину спинного мозга, в гипоталамусе, гиппокампе, таламусе, зубчатом извилистом мозжечке, а также в ряде других структур головного мозга. В нервных мышечных и нейроэпителиальных синапсах Н-холинорецепторы располагаются преимущественно в постсинаптических участках плазматических мембран, на внесинаптических участках их намного меньше. В периферических нейронах Н-холинорецепторы обнаруживаются не только в плазмолемме, но и в цитоплазме — в мультивезикулярных тельцах и в лизосомах. Распределение Н-холинорецепторов на нейронах ЦНС исследовано не так тщательно, как на периферических нейронах. Сведения о свойствах и структуре Н-холинорецепторов получены в основном на материале электрических органов и скелетных мышц; накапливаются данные, что и в нейронах структурно-функциональная организация Н-холинорецепторов идентична.

По химическому составу Н-холинорецепторы относят к гликопротеинам. Структурно никотиновый рецептор-канал состоит из пяти субъединиц: двух идентичных альфа-субъединиц и трех, отличающихся молекулярной массой: бета-, гамма- и сигма-субъединиц. Как показано на рис. 2.2, а, Н-холинорецептор (I) имеет грибовидную форму. Он пронизывает клеточную мембрану (II) насквозь, выступая концами за наружную и внутреннюю стороны. Сверху (рис. 2.2, б) молекула Н-холинорецептора имеет вид неавильной по форме розетки из пяти субъединиц, расположенных вокруг центрального электронно-плотного образования (III), ограничивающего ионный канал (IV).

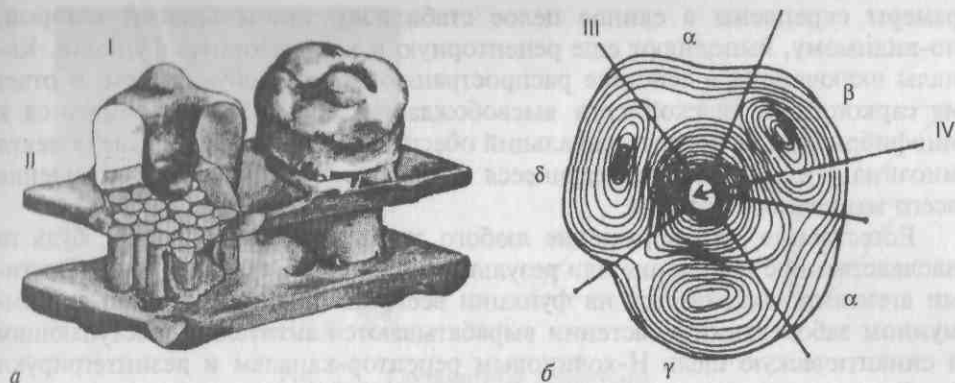


Рис. 2.2. Схематическое изображение Н-холинового рецептор-канала:

a — трехмерное изображение, вид сбоку. I — грибовидный рецептор-канал. Часть канала вскрыта, видно воронкообразное углубление, продолжением которого является узкий ионный канал (не показано); II — плазматическая мембрана (из А. К. Mitra et al., 1989); *б* — рецептор-канал, вид сверху; III — электронно-плотный слой; IV — ионный канал (по В. И. Скок и др., 1987)

В Н-холиновом рецептор-канале выделяют два функционально различных компонента — узнающий центр и ионный канал. Узнающий центр — участки альфа-субъединиц, выступающие над поверхностью клеточной мембраны и обладающие способностью к опознанию и связыванию молекул ацетилхолина. Эти участки и составляют собственно Н-холинорецептор (рис. 2.1). Молекулярный по своей организации рецептор встроен в стенку исполнительной части — канального белка, так что в целом все образование представляет собою рецепторно-эффektorный комплекс, предназначенный для генерирования потенциала действия в плазмолемме. В свою очередь, указанный Н-холинорецепторный комплекс является первым звеном Н-холинореактивной системы более высокого уровня, осуществляющей функцию сокращения поперечнополосатой мышцы. Ее работу можно представить в следующем виде.

Под влиянием возбуждения из окончания нервного волокна в мионервную синаптическую щель выбрасываются молекулы нейромедиатора ацетилхолина. Они быстро достигают постсинаптической мембраны миосимпласта, пронизанную трансмембранными Н-холиновыми рецептор-каналами. Ацетилхолин опознается и связывается рецепторным участком (узнающим центром). В результате «посадки» ацетилхолина на рецепторный участок изменяется конформация канального белка, что приводит к раскрытию канала. Ионы натрия и калия устремляются по каналу внутрь мышечного волокна, индуцируя в сарколемме волну деполяризации (возбуждения). Она распространяется по сарколемме и далее вглубь саркоплазмы по ее Т-трубочкам. С Т-системы возбуждение перекидывается на контактирующую с ней саркоплазматическую сеть. В мембрану саркоплазматической сети интегрированы кальциевые рецепторо-каналы. Структурно они являются тетрамерами субъединиц с молекулярной массой 560 кД каждая. Тет-

рамеры скреплены в единое целое стабилизирующим белком, который, по-видимому, выполняют еще рецепторную и модуляторную функции. Каналы включаются в действие распространяющимся возбуждением. В ответ из саркоплазматической сети высвобождается кальций и устремляется к миофибриллам. В последних кальций обеспечивает взаимодействие молекул миозина с актином, завершающееся физиологическим актом сокращения всего мышечного волокна.

Естественно, что нарушение любого звена в рецептор-канале, будь то наследственное изменение или результат воздействия химическими и другими агентами, сказывается на функции всего комплекса. Так, при аутоиммунном заболевании миастении вырабатываются антитела к выступающим в синаптическую щель Н-холиновым рецептор-каналам и дезинтегрируют их. Рецептор-каналы в конечном итоге погружаются в саркоплазму, сливаются с лизосомами и подвергаются полному разрушению. В результате число Н-холинорецепторов сокращается, что и является основной причиной нарушения нервно-мышечной передачи при этом заболевании, проявляющемся слабостью и патологической утомляемостью мышц. Некоторые лекарственные препараты (рапамицин, ФК506) обладают способностью связываться со стабилизирующим белком и усиливать чувствительность кальциевого канала к агонистам, например, кофеину. Усиленный выход кальция из полости саркоплазматической сети может вызвать нарушение сердечной деятельности у больных, принимающих рапамицин и другие иммунодепрессанты. В фармакологии и нейротоксикологии известно большое число химиопрепаратов, которые специфически взаимодействуют с рецепторными частками, ионными каналами, а также с отдельными звеньями на пути дальнейшего прохождения сигналов к эффекторам, обеспечивающим конечные биохимические и физиологические ответы клетки. Такие вещества используются для изучения холинореактивных и других систем, а также в лечебных целях.

Глутаматные рецепторы. Ряд аминокислот (глутаминовая, аспарагиновая, гамма-аминомасляная, тауриновая и др.), кроме энергетических, выполняют еще и медиаторные функции, оказывая на клетки-мишени возбуждающие и тормозные действия. Глутамат (анион глутаминовой кислоты) является одним из основных возбуждающих нейротрансмиттеров в нервной системе. Наибольшее количество глутаматных рецепторов находится в коре больших полушарий, гиппокампе, полосатом теле, среднем мозге и в гипоталамусе.

Глутаматный рецептор-канал представлен на рис. 2.3, а, б. Он состоит из четырех белковых субъединиц, образующих эллипсоидной формы комплекс с центрально расположенным воронкообразным каналом для селективного пропускания ионов натрия, калия, хлора, кальция. Вполне вероятно, что природа ионных потоков, проходящих через канал, определяется типом нейронов и их функциональной специализацией. Рецепторный участок встроен в одну из субъединиц. В отличие от Н-холинорецепторов, стабильно закрепленных в клеточной мембране, белковые субъединицы глутаматных рецептор-каналов в отсутствие лигандов находятся в диссоциированном состоянии и сво-

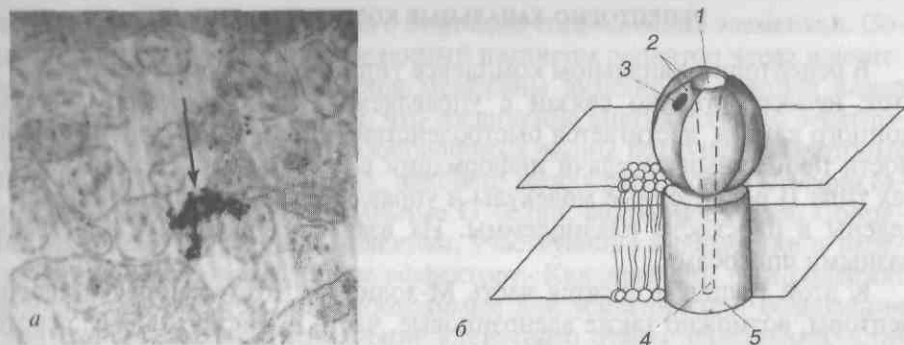


Рис. 2.3. Глутаматные рецепторы:

а — визуализация (стрелка) с помощью меченных коллоидным золотом моноклональных антител к глутаматным рецепторам. Культура нейронов головного мозга крысы. Ув. 65 000 (препарат Ю. В. Бобрышева); *б* — схема глутаматного рецептор-канала. Собственно рецептор-канал в собранном из четырех субъединиц виде лежит на плазматической мембране. Под ним трансмембранный белковый канал для пропуска ионов натрия, калия и др. Оба образования состыкованы «канал в канале». 1 — воронкообразный канал в рецептор-канале; 2 — белковые субъединицы; 3 — участок опознания и связывания глутамата на одной из субъединиц; 4 — канал внутри трансмембранного белка (5). Составлено по текстовому описанию С. А. Дамбиновой (1989)

бодно плавают внутри мембраны или на ее поверхности. При поступлении глутамата субъединицы, по-видимому, ассоциируются, образуя рецептор-канал, причем непосредственно над предсуществующим трансмембранным ионным каналом, выступая над ним в виде пристройки и стимулируя его раскрытие. Следует подчеркнуть, что строгих доказательств в пользу вышеупомянутых событий в литературе еще нет. Появляются сведения о том, что имеются разные типы глутаматных рецепторов: быстродействующие (тип I) и медленнодействующие (тип II). Описанный выше рецептор-канал является быстродействующим. Медленнодействующие глутаматные рецепторы участвуют в реализации химического сигнала через систему внутриклеточных посредников: циклических нуклеотидов и ионов кальция, однако соотношение их с быстродействующими и преимущественные места расположения еще не ясны.

Механизм действия глутамата в системе головного мозга заключается в индукции состояния возбуждения нейронов и их ансамблей. Связывание глутамата с рецептор-каналом вызывает в постсинаптической мембране волну возбуждения, которая распространяется по всему нейрону и по синапсам перекидывается на соседние нейроны.

Глутаматные рецепторы широко представлены в структурах головного мозга, ответственных за проявление высших психических и двигательных функций. Ряд нервно-психических заболеваний, таких, как хорез Гентингтона, шизофрения, эпилепсия, связаны с количественными и качественными изменениями глутаматергических систем. Так, получены убедительные данные, свидетельствующие в пользу вовлечения глутаматных рецепторов в механизмы гипервозбудимости нейрональных элементов и генерализации эпилептиформных нарушений в головном мозге млекопитающих.

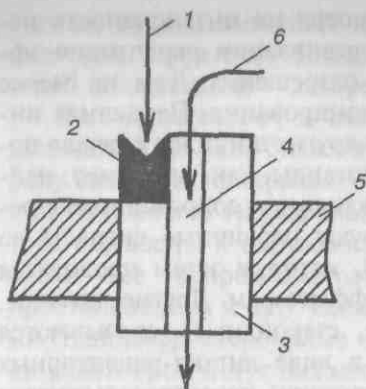


Рис. 2.1. Схема организации рецепторно-канального комплекса типа I:

1 — лиганд; 2 — рецепторное звено (участок) в канальном белке; 3 — эффиктор (стенка канала); 4 — ионный канал; 5 — плазмолемма; 6 — ион

никотиновый холинорецептор (Н-холинорецептор), гамма-аминомасляный, глутаматный и глициновый. В качестве примера рассмотрим два из них: Н-холиновый и глутаматный.

Н-холинорецепторы. К одному и тому же нейромедиатору ацетилхолину существует два типа рецепторов, один из которых возбуждается никотином (Н-холинорецепторы), другой — мускарином (М-холинорецепторы). Н-холинорецептор является составной частью быстродействующего рецептор-канала. М-холинорецепторы управляют своими эффиктор-каналами посредством специализированных белков, что значительно снижает быстродействие. Медленнодействующие М-холиновые рецепторно-канальные комплексы будут описаны ниже.

Н-холинорецепторы присутствуют в соматической поперечнополосатой мышечной ткани, в вегетативных ганглиях симпатической и парасимпатической нервной системы, в клетках каротидного синуса, в шванновских клетках, амакринных клетках сетчатки, в клетках Рэншоу спинного мозга, в гипоталамусе, гиппокампе, таламусе, зубчатом ядре, мозжечке, а также в ряде других структур головного мозга. В нервно-мышечных и нейроэпителиальных синапсах Н-холинорецепторы располагаются преимущественно в постсинаптических участках плазматических мембран, на внесинаптических участках их намного меньше. В периферических нейронах Н-холинорецепторы обнаруживаются не только в плазмолемме, но и в цитоплазме — в мультивезикулярных тельцах и в лизосомах. Распределение Н-холинорецепторов на нейронах ЦНС исследовано не так тщательно, как на периферических нейронах. Сведения о свойствах и структуре Н-холинорецепторов получены в основном на материале электрических органов и скелетных мышц; накапливаются данные, что и в нейронах структурно-функциональная организация Н-холинорецепторов идентична.

По химическому составу Н-холинорецепторы относят к гликопротеинам. Структурно никотиновый рецептор-канал состоит из пяти субъединиц: двух идентичных альфа-субъединиц и трех, отличающихся молекулярной массой: бета-, гамма- и сигма-субъединиц. Как показано на рис. 2.2, а, Н-холинорецептор (I) имеет грибовидную форму. Он пронизывает клеточную мембрану (II) насквозь, выступая концами за наружную и внутреннюю ее стороны. Сверху (рис. 2.2, б) молекула Н-холинорецептора имеет вид неправильной по форме розетки из пяти субъединиц, расположенных вокруг центрального электронно-плотного образования (III), ограничивающего ионный канал (IV).

РЕЦЕПТОРНО-КАНАЛЬНЫЕ КОМПЛЕКСЫ ТИПА II

В рецепторно-канальном комплексе типа I, в котором рецепторный участок непосредственно связан с управляемым им эффектором — стенкой ионного канала, достигается быстрое действие лиганда, но степень управляемости процессами передачи информации в клетку ограничена. В комплексах типа II рецепторные молекулы и управляемые ими ионные каналы разделены в плоскости плазмолеммы. Их взаимоотношения осуществляются разными способами.

К этой группе относятся часть М-холинорецепторов, альфа₁-адренорецепторы, возможно также аденозиновые, часть Г₁-гистаминовых, серотониновые и некоторые другие. Связь между рецепторными и эффекторными звеньями опосредуется сопрягающими звеньями, которыми в одних случаях могут быть так называемые G-белки, в других — фосфатидилинозитол, в третьих — механическая волна возмущения, распространяющаяся по мембране при взаимодействии лиганда с рецептором, а также мембранный потенциал действия. В качестве примеров рассмотрим М-холинорецепторы и альфа₁-адренорецепторы.

Мускариновые рецепторы (М-холинорецепторы) обнаруживаются в гладкой мышечной ткани, сердечной мышечной ткани, секреторных клетках, вегетативных ганглиях, в клетках каротидного синуса, горизонтальных клетках сетчатки, в нервных образованиях ЦНС — базальном ядре, хвостом ядре, черной субстанции, пирамидных нейронах, гиппокампе, обонятельной луковице и др. М-холинорецепторы имеются не только в ЦНС и в периферических тканях, иннервируемых парасимпатическими нервами, но и в ряде отдельных клеток — в мембранах эритроцитов и нейтрофилов человека, лимфоцитов мышей, тучных клеток крыс. Наибольшей плотности распределения М-холинорецепторы достигают в экстрапирамидной системе и в обонятельной луковице. Возбуждение М-холинорецепторов вызывает такие эффекты, как сужение зрачка, сокращение гладких мышц, иннервируемых парасимпатическими волокнами, стимуляцию секреции слюнных и желудочных желез, комплексное изменение функций сердечно-сосудистой системы и др.

Собственно М-холинорецептор представляет собою трансмембранное образование. Мускариновые рецепторы регулируют в целом ионную проницаемость мембраны и в первую очередь кальциевую. Между мускариновым рецептором и управляемым каналом нет прямой связи. Высказывается ряд гипотез относительно механизма сопряжения этих образований. Согласно модели плавающего (мобильного) рецептора, последний находится во взвешенном (плавающем) состоянии в мембране и не связан непосредственно с какими-либо транспортными системами, ионными каналами, ферментами и т. д. Присоединение лиганда к рецептору активизирует его подвижность. В результате столкновения рецептора с каналом последний открывается. Другие механизмы исходят из того, что и сам рецептор, и управляемый им ионный канал являются стационарными трансмембранными белками, осу-

шествующими между собой связь с помощью сопрягающих элементов. Согласно одной из гипотез, активированный лигандом рецептор через изменение метаболизма липидного бислоя мембраны активирует ионный канал к открытию. Не исключено также, что соединение ацетилхолина с рецептором вызывает концентрически разбегающиеся волны возмущения, которые активируют кальциевые каналы. И, наконец, между рецептором и эффектором в мембране находятся специальные G-белки, сопрягающие их. Сопрягающие элементы — белковые молекулы, участвующие в обработке и передаче информации от рецептора к эффектору. Как правило, они содержат еще и молекулярные участки, необходимые для усиления или ослабления действия сигнала, однако исполнение клеточного ответа замедленно. Ставится вопрос о наличии в G-белках специфических участков, предназначенных не только для сопряжения с каналами, но и для связи с ферментами аденилатциклазой и гуанилатциклазой, продуцирующими вторичные мессенджеры (соответственно, циклические аденозин- и гуанозинмонофосфаты, сокращенно цАМФ и цГМФ).

Схема работы комплекса «М-холинорецептор — G-белок — ионный канал» показана на рис. 2.4. Лиганд (1), в данном случае ацетилхолин, взаимодействуя с рецептором (2), переводит его из неактивного состояния в активное. Это состояние передается сопрягающему G-белку (7) и далее к эффектору (3), то есть кальциевому каналу. Канал открывается, ионы кальция устремляются в клетку и, как вторичный мессенджер, запускают в действие зависимые от него внутриклеточные процессы: сокращение мышечных волокон, активирование гуанилатциклазы к синтезу цГМФ, фосфорилирование некоторых белков, включая и сам М-холинорецептор, высвобождение секретов из железистых клеток и др.

Исследования, проводимые по изучению М-холинорецепторов при ряде заболеваний, указывают на связь некоторых нарушений жизненных отправлений человека с качественными и количественными отклонениями рецепторных характеристик. Так, при болезни Гентингтона количество М-холинорецепторов в полосатом теле головного мозга в два раза ниже нормы; при болезни Альцгеймера в гиппокампе число их понижено на 40%.

Альфа₁-адренорецепторы. Существуют два типа адренергических рецепторов — альфа- и бета-рецепторы. Альфа-рецепторы опосредуют, в основном, возбуждение функции (сужение сосудов, сокращение гладких мышц матки, мочевого пузыря, сфинктера зрачка) и в ряде случаев ингибирование функции (расслабление мускулатуры кишечника). Рецепторы альфа-типа в свою очередь подразделяют на

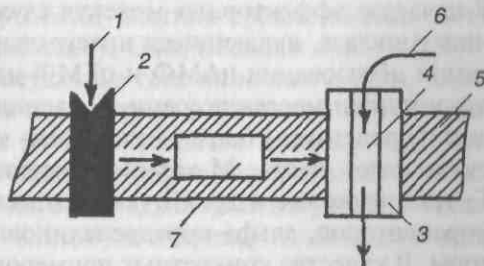


Рис. 2.4. Схема организации рецепторно-канальных комплексов типа II:

1 — лиганд; 2 — рецепторное звено; 3 — эффектор (стенка канала); 4 — ионный канал; 5 — плазмолемма; 6 — ион; 7 — сопрягающее звено. Стрелками показано движение сигнала

два подкласса — альфа₁- и альфа₂-адренорецепторы. Альфа₁-адренорецепторы, связанные в своей функции с работой ионных каналов, будут рассмотрены в этом разделе. Альфа₂- и бета-адренорецепторы в качестве исполнительного звена имеют ферментные молекулы и будут рассмотрены в следующем разделе.

Альфа₁-адренорецепторы располагаются повсеместно в организме на постсинаптических мембранах. Рецепторы этого типа обнаружены в гладких миоцитах сосудов и других органов, в кардиомиоцитах, в гепатоцитах, экзокриноцитах, клетках ЦНС, эпителиоцитах кишки и др. Принципиальная схема структуры альфа₁-адренорецепторных комплексов в клетках разных тканей имеет некоторые различия. Почти во всех тканях стимуляция альфа₁-адренорецепторов сопровождается повышением внутриклеточной концентрации Ca²⁺. В этом случае, надо полагать, рецепторное звено сопряжено с кальциевым каналом. Однако в ЦНС стимуляция тех же рецепторов сопровождается изменением внутриклеточного уровня вторичного мессенджера цАМФ, выработка которого связана с деятельностью фермента аденилатциклазы как эффектора. Таким образом, в отношении подгруппы альфа₁-адренорецепторов можно полагать, что в большинстве тканей они представлены рецепторно-канальными комплексами, в ЦНС — рецепторно-ферментными.

Рецепторно-ферментные комплексы

Структурно они состоят из собственно рецепторных молекул, сопрягающих белков и ферментных молекул в качестве эффекторов (рис. 2.5). Рецепторы представляют собой интегральные белки. Сопряжение рецептора с эффектором осуществляется с помощью G-белков. Различают стимулирующие и ингибирующие сопрягающие белки (соответственно G_s- и G_i-белки). В качестве эффекторных молекул служат ферменты аденилатциклазы и гуанилатциклазы, являющиеся интегральными белками. Они катализируют реакции образования цАМФ и цГМФ из АТФ и ГТФ. Тот и другой являются вторичными мессенджерами. С аденилатциклазой работают моноаминергические рецепторы (адрен-, норадрен- и дофаминергические), опиатные, инсулиновые, часть М-холинергических, серотониновые, энкефалиновые, G₂-гистаминовые и др. С гуанилатциклазой связана большая часть М-холинорецепторов, альфа-норадреналиновые, G₁-гистаминовые и другие рецепторы. В качестве конкретных примеров возьмем два вида адренорецепторов, в одном из которых сопрягающий белок выполняет ингибирующую роль, в другом — стимулирующую.

Альфа₂-адренорецепторы. Характерной особенностью альфа₂-адренорецепторов является их способность в активированном состоянии ингибировать синтез цАМФ, т. е. рецепторная молекула взаимодействует со своим

эффektorом аденилатциклазой через ингибиторный G_i -белок. В общем виде последовательность событий представляется следующим образом.

Потенциал действия распространяется по нейрону, достигает нервного окончания и открывает кальциевые каналы в пресинаптической мембране. Ионы кальция стимулируют выброс нейромедиатора в синаптическую щель. Из синаптической щели молекулы лиганда устремляются к альфа₂-адренорецепторам в пре- и постсинаптических мембранах.

В постсинаптической мембране лиганд соединяется с рецептором и вызывает конформационное изменение, влекущее его к соединению с G_i -белком. Последний активируется и соединяется с аденилатциклазой. В комплексе «лиганд—рецептор— G_i -белок—аденилатциклаза» синтез вторичного мессенджера цАМФ снижается. Снижение концентрации цАМФ опосредует физиологический эффект в клетках щитовидной железы, в корковом веществе почек, околоушной железе, в клетках островков поджелудочной железы и др. Лиганд из синаптической щели поступает и на альфа₂-адренорецепторы пресинаптической мембраны. Активация рецептора через вторичный посредник цАМФ приводит к ингибированию в нервном окончании секреции нейромедиаторов.

Бета-адренорецепторы. В основном опосредуют угнетение функции (расширение сосудов, релаксация гладких мышц матки и бронхов) и в ряде случаев ее возбуждение (стимуляция миокарда). Они локализируются преимущественно в постсинаптических мембранах, но обнаруживаются в пресинаптических участках нервных окончаний. Бета-адренорецепторы подразделяются на два подтипа. Рецепторы бета₁-подтипа примерно одинаково чувствительны к адреналину и норадреналину. Они, главным образом, присутствуют в сердце, жировой ткани, сосудах и в головном мозге. Бета₁-адренорецепторы входят в состав синапсов и реагируют в основном на норадреналин. Бета₂-адренорецепторы имеют большее сродство к адреналину, чем к норадреналину. Они обнаружены в легких, печени, исчерченных и неисчерченных мышцах различных органов. Бета₂-адренорецепторы располагаются внесинаптически и реагируют, в первую очередь, на катехоламины микроциркуляторного русла.

По морфобиохимической организации бета-адренорецепторы относятся к аденилатциклазной группе, т. к. имеют аденилатциклазу в качестве эффектора. Детали строения и механизм опосредования физиологического ответа изложены выше при описании общей характеристики групп. Механизмы работы бета-адренорецепторов в отличие от альфа₂-адренорецепторов

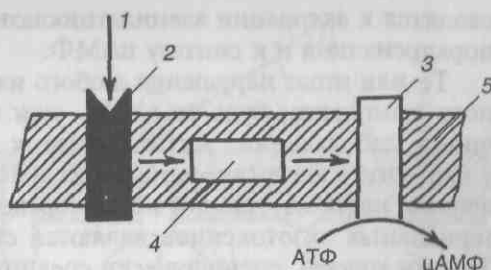


Рис. 2.5. Схема организации рецепторно-ферментных комплексов:

1 — лиганд; 2 — рецепторное звено; 3 — эффекторное звено (ферменты аденилатциклазы, фосфолипаза и др.); 4 — сопрягающее звено; 5 — плазмолемма

сводятся к активации аденилатциклазы в ответ на действие адреналина или норадреналина и к синтезу цАМФ.

Те или иные нарушения любого из звеньев клеточного адренорецепторного комплекса, будь то альфа- или бета-комплексы, могут явиться причиной заболеваний. Аутоантитела к альфа₂-адренорецепторам вызывают у пациентов аллергический ринит и астму. Для некоторых заболеваний выяснены места нарушений в адренорецепторах. Мишенью действия ряда бактериальных экзотоксинов являются стимуляторные G_s-белки сопряжения. Токсин холеры, специфически соединяясь с такими белками, поддерживает постоянную активность аденилатциклазы и выработку избыточной цАМФ. Токсин коклюша не влияет на стимуляторные сопряжения, но тормозит действие ингибиторных белков. Известны и другие заболевания, связанные с врожденной или приобретенной недостаточностью тех или иных классов адренорецепторов.

Транспортные трансмембранные рецепторные комплексы

Нейромедиаторы, как упоминалось ранее, в клетку не проникают. Действуя на поверхностные рецепторы, они включают механизмы, обеспечивающие выработку вторичных сигналов (мессенджеров) для запуска в действие внутриклеточных реагирующих структур, сами же высвобождаются из связи с рецепторами и подвергаются разрушению, либо обратному захвату нервным окончанием и реутилизации в нем. Ряд веществ, выполняющих информативную функцию (белково-пептидные, стероидные, тиреоидные и другие гормоны), должны транспортироваться внутрь клетки, так как они проявляют свою лигандную функцию для соответствующих внутриклеточных (цитоплазматических и ядерных) рецепторных комплексов в нативном состоянии. И, наконец, имеется достаточно большое число веществ, не несущих информативной нагрузки, но используемых клеткой в качестве энергетического и пластического материалов.

Рецепторно-опосредованный перенос химических веществ внутрь клетки получил название интернализации. Суть его заключается в следующем. Клеточная мембрана содержит углубления (ямки), покрытые со стороны цитоплазмы клатрином — белком, фиксирующим рецепторы в мембране. В ямку, двигаясь по мембране, попадают экзорепторы. При поступлении лиганда (информативные или неинформативные молекулы) на рецепторно-эффекторные комплексы в последних вырабатываются вторичные лиганды, точкой действия которых являются протеинкиназы: цАМФ активирует А-киназу, цГМФ — G-киназу, диацилглицерин — C-киназу, Ca²⁺ — кальмодулинзависимую киназу. Протеинкиназы катализируют перенос фосфатных групп от молекул АТФ к молекулам белка, в том числе рецепторным. Следствием фосфорилирования последних является индукция погружения рецепторов в клетку. При этом возможны два варианта. В одних случаях лиганд, связыва-

нсь со своим рецептором, вызывает фосфорилирование других рецепторных белков, нагруженных тем или иным веществом, и индуцирует их быструю интернализацию. В других случаях лиганд вызывает интернализацию своего собственного рецептора (рецепторы инсулина и ряд факторов роста) — лиганд погружается в клетку вместе со своим рецептором.

Транспортные трансмембранные рецепторы воспринимают такие лиганды, как липопротеины низкой плотности, гликопротеины, фибрин, кобаламин и др. Характерной особенностью этих рецепторов является циркуляторное движение с поверхности вглубь клетки и обратно. Наиболее изучены в настоящее время рецепторы липопротеинов низкой плотности, которые мы рассмотрим в качестве примера интернализации в клетку неинформативных лигандов.

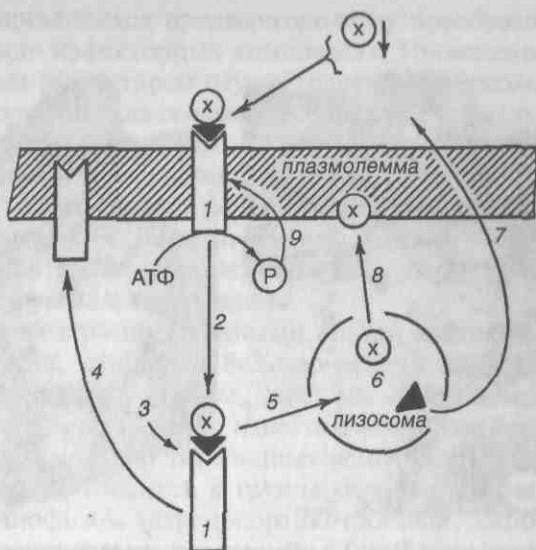


Рис. 2.6. Схема организации и функционирования транспортных рецепторов неинформационных молекул:

х — холестерин; ∇ — ЛПНП; \square — рецептор; Р — фосфат; 1 — ЛПНП-рецептор, нагруженный комплексом липопротеин-холестерин; 2 — интернализация нагруженного рецептора; 3 — отсоединение рецептора от холестерин-ЛПНП; 4 — возвращение рецептора в плазмолемму; 5 — поступление холестерин-ЛПНП в лизосому; 6 — отсоединение ЛПНП от холестерина; 7 — возврат ЛПНП в плазму крови; 8 — внедрение холестерина в плазмолемму; 9 — фосфорилирование рецептора

Рецепторы липопротеинов низкой плотности имеют непосредственное отношение к обмену холестерина, который синтезируется в печени и поступает в плазму крови. В клетку он транспортируется с помощью липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), также находящихся в плазме крови (рис. 2.6). Холестерин (х) соединяется с ЛПНП, в результате чего последний активируется и становится способным к взаимодействию с рецепторами ЛПНП, располагающимися в плазматической мембране. Аминокислотная последовательность рецепторного белка расшифрована, но еще нет сведений о его пространственной организации, как это сделано в отношении Н-холинорецепторов. Можно предполагать, что эти рецепторы представляют собою комплексы, подобные разобранным ранее (см. 2.5), которые в ответ на действие ЛПНП синтезируют из АТФ циклические нуклеотиды. Последние (как вторичные мессенджеры) включают механизм интернализации. Окаймленная клатрином ямка с холестерин-ЛПНП-рецепторными комплексами погружается внутрь цитоплазмы, превращаясь в окаймленный пузырек (рис. 2.7). Не вдаваясь в подробности, отметим, что в цитоплазме

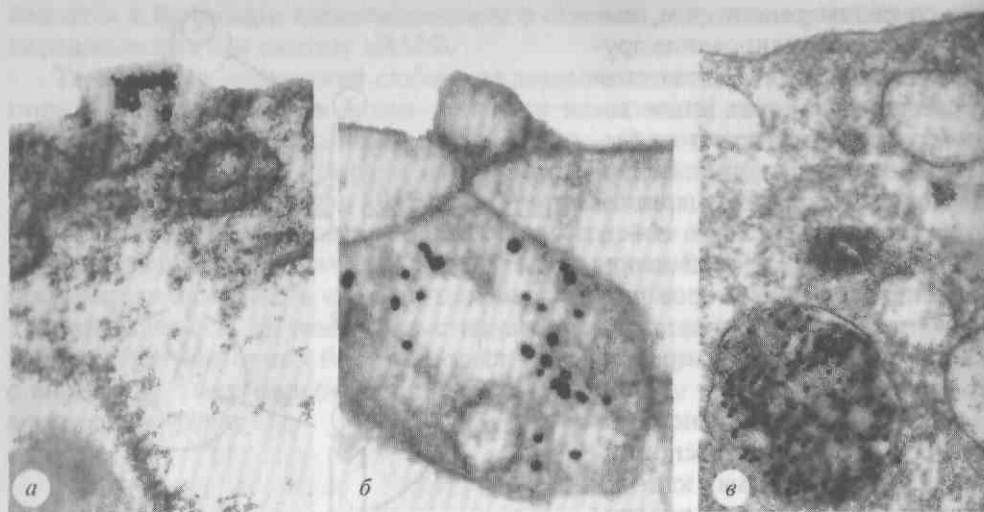


Рис. 2.7. Рецепторно-опосредованный перенос липопротеинов низкой плотности в эндотелиальную клетку:

а — связывание меченных коллоидным золотом (черные точки) липопротеинов низкой плотности с мембранными рецепторами (ув. 40 000); *б* — погружение ЛПНП-рецепторных комплексов внутрь (интернализация) цитоплазмы в составе окаймленной ямки (ув. 46 000); *в* — дальнейшее продвижение комплексов вглубь цитоплазмы в составе окаймленного пузырька (препараты В. А. Нагорнева). Ув. 40 000

холестерин-ЛПНП-рецепторный комплекс распадается на рецептор и холестерин-ЛПНП. Рецептор возвращается в плазмолемму, холестерин-ЛПНП поступает в лизосому, где расщепляется на холестерин и ЛПНП. Холестерин встраивается в мембрану как составной ее элемент, ЛПНП возвращается в плазму крови для захвата новой порции холестерина.

Нарушение обмена холестерина лежит в основе патогенеза ряда тяжелых заболеваний, таких, как болезнь Нимана—Пика, ишемическая болезнь сердца и атеросклероз. В условиях поступления в организм животного больших количеств холестерина наступает состояние гиперхолестеринемии. При этом состоянии резко снижается регулируемый рецепторноопосредованный захват холестерин-ЛПНП комплексов, но зато активизируется нерегулируемый безрецепторный эндоцитозный захват, результатом которого является в конечном итоге выброс ЛП-частиц совместно с холестерином в субэндотелиальное пространство сосудистой стенки и образование впоследствии атеросклеротических бляшек. Известны генетически обусловленные семейные гиперхолестеринемии. Они связаны с практически полным отсутствием рецепторов ЛПНП, либо их дефективностью. Дефекты рецепторов приводят к накоплению холестерина в крови и развитию атеросклеротических изменений в кровеносных сосудах.

Цитоплазматические и ядерные рецепторы. Управление многими морфофункциональными образованиями внутри клетки осуществляется с помо-

шью ряда экзOLIгандов, не подвергающихся предварительному преобразованию в поверхностных рецепторно-эффektorных комплексах. Проведение таких лигандов к внутриклеточным эффektorам осуществляется в несколько этапов. На первом этапе молекула лиганда связывается с плазмолеммальным рецептором и в комплексе с ним погружается в цитоплазму. Там лиганд высвобождается и перебрасывается на цитоплазматический рецептор. Для одних лигандов (цитоплазматических) этот рецептор будет конечным, для других (ядерных) — промежуточным. В последнем случае лиганд в комплексе с цитоплазматическим рецептором поступает в ядро и соединяется с ядерным рецептором — конечной точкой приложения.

К лигандам, взаимодействующим с расположенными внутри клеток рецепторно-эффektorными комплексами, относятся белково-пептидные, стероидные, тиреоидные и некоторые другие гормоны. Здесь мы остановимся на двух примерах, для которых достаточно хорошо известны конечные точки приложения, а именно, на инсулиновых и тиреоидных рецепторах.

Инсулиновые рецепторы. Инсулин относится к группе белково-пептидных гормонов, продуцируемых гипофизом (адреноркортикотропный, липотропный, соматотропный, тиреотропный и другие гормоны), гипоталамусом (рилизинг-факторы), поджелудочной железой (инсулин, глюкагон), щитовидной железой (тиреокальцитонин) и другие. Сюда же можно отнести физиологически активные пептиды: ангиотензины, субстанцию P, соматомедины и др. Наиболее изученными из этой группы являются инсулиновые рецепторы. Они обнаруживаются в клетках практически всех тканей: в гепатоцитах, адипоцитах (рис. 2.8), моноцитах, эритроцитах, клетках панкреатических островков, в плаценте, ядрах клеток щитовидной железы и т. д.

Рецептор инсулинового рецепторно-эффektorного комплекса представляет собой интегральный белок, состоящий из двух альфа- и двух бета-субъединиц. Рецептивный участок располагается на альфа-субъединице. Эффektorным звеном служит аденилатциклаза. Рецептор сопряжен с эффektorом с помощью G-белка (участок бета-субъединицы), оказывающим, в отличие от других белково-пептидных гормонов, ингибирующее влияние на аденилатциклазу. При связывании инсулина (4) с плазмолеммальными рецепторами PI (рис. 2.9) происходят двоякого рода события: во-первых, активация

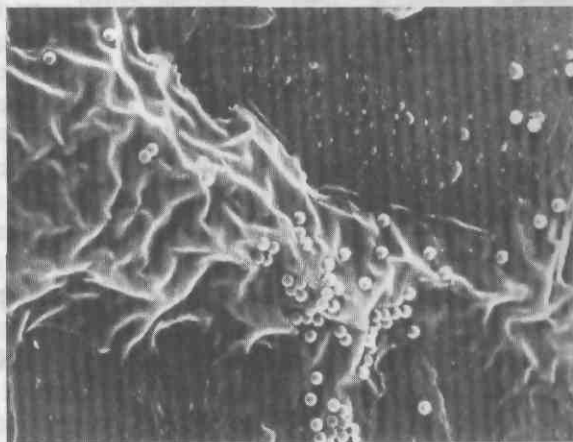


Рис. 2.8. Инсулиновые рецепторы. Культура адипоцитов. Визуализация рецепторов с помощью латексных шариков, содержащих инсулин (по К. Takahashi, M. Tavasoli, 1983)

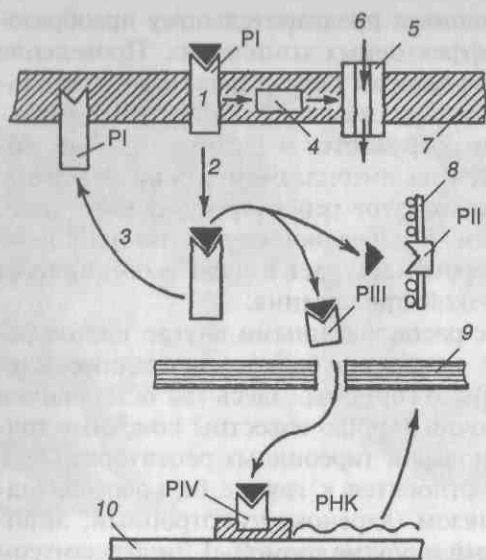


Рис. 2.9. Схема проведения инсулина к цитоплазматическим и ядерным рецепторным комплексам:

▼ — инсулин; ◻ — рецептор (P); PI — плазмолеммальный рецептор; PII — цитоплазматический рецептор конечный; PIII — цитоплазматический рецептор промежуточный; PIV — ядерный рецептор; 1 — комплекс рецептор-инсулин; 2 — интернализация инсулин-рецепторного комплекса; 3 — возвращение рецептора PI в мембрану; 4 — сопрягающее звено; 5 — трансмембранный канал; 6 — аминокислоты, глюкоза, ионы; 7 — плазмолемма; 8 — мембрана эндоплазматической сети; 9 — ядерная оболочка; 10 — хромосома

инсулиновых рецепторно-эффекторных комплексов и, как следствие, поступление в клетку пластических, энергетических и других веществ; во-вторых, индукция феномена фосфорилирования самого инсулинового рецептора, молекула которого обладает протеинкиназной активностью, и, как следствие, интернализация всего инсулин-рецепторного комплекса. Пока неизвестно, один и тот же плазмолеммальный рецепторный комплекс опосредует акты интернализации и транспорта метаболитов в клетку или имеются разные рецепторно-эффекторные комплексы, как в случае с холинергическими рецепторами.

В цитоплазме лиганд-рецепторный комплекс разъединяется. Рецептор PI возвращается в мембрану (7), а инсулин поступает либо на конечный цитоплазматический рецептор PII, либо на промежуточный цитоплазматический рецептор PIII и далее на конечный ядерный рецептор PIV, расположенный в хромосоме. Ядерные рецепторы, как правило, регулируют процессы транскрипции, то есть в конечном

итоге управляют белковыми синтезами. Высказывается мнение, что раскрытием транспортных каналов сначала обеспечивается поступление в клетку энергетических и пластических материалов, которые потом будут необходимы для синтетических процессов после присоединения молекул инсулина к своим конечным рецепторам PIV.

Рецепторы гормонов, как и другие мембранные белки, подвергаются непрерывному обмену: функционально отработанные белки деградируют, вновь синтезированные встраиваются в мембрану. В клетках существует механизм регулирования скорости деградации и синтеза рецепторных белков, что создает оптимальный уровень рецепторов на плазматической мембране клеток и внутри них, так что тем самым обеспечивается необходимая для клетки чувствительность к гормональному сигналу.

Знание механизмов регуляции как числа рецепторов, так и сопряжения их с эффекторами, имеет большее значение для практической медицины.

Так, у тучных людей отмечается резистентность к инсулину. У них при стабильности метаболизма биологически активного инсулина наблюдается уменьшение его связывания, обусловленное снижением концентрации рецепторов к инсулину. Причиной резистентности к инсулину может быть наличие специфических антител к инсулиновым рецепторам, которые значительно уменьшают связывание инсулина с рецепторами. Антитела к инсулиновым рецепторам были обнаружены у пациентов с резистентными формами диабета.

Прогестероновые рецепторы. Прогестерон, относящийся к группе стероидных гормонов, регулирует экспрессию генов, участвует в обменных процессах, в механизмах развития и морфогенеза. Рецепторы к прогестерону впервые были обнаружены в яйцевом курицы, где прогестерон индуцирует синтез белка куриного яйца — овидина; позднее они были найдены в половых органах женщин и в головном мозге. Путь продвижения лиганда из внеклеточного пространства к своему конечному рецептору на хромосоме представляется в следующем очень схематическом и во многом гипотетическом виде. На первом этапе лиганд поступает на экзорепторы в плазмолемме. Прогестероновые экзорепторы пока не обнаружены. Можно лишь полагать, что они относятся к интернализационному типу и доставляют лиганд в цитоплазму. На втором этапе лиганд перемещается в цитоплазме для соединения со своим цитоплазматическим рецептором. Прогестероновый рецептор состоит из двух субъединиц. На одной из них находится лиганд-связывающий участок, на другой — ДНК-связывающий. В отсутствие лиганда рецептор находится в перинуклеарной зоне. При поступлении прогестерона в цитоплазму он прикрепляется к лиганд-связывающему участку рецептора. Лиганд-рецепторный комплекс активируется, становится мобильным и из перинуклеарной зоны через ядерную пору перемещается в ядро.

На третьем (внутриядерном) этапе продвижения лиганд вместе с цитоплазматическим прогестероновым рецептором проникает в ядро и направляется к ядерному рецептору, расположенному в хромосоме. Участки хроматина, специфически связываю-

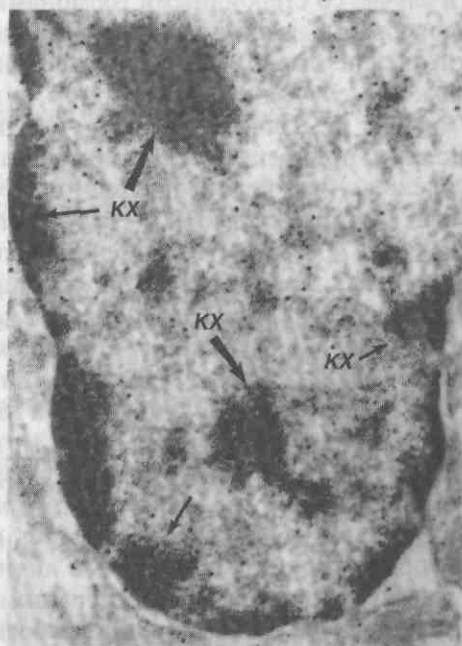


Рис. 2.10. Ядерная локализация прогестероновых рецепторов в клетке. Антирецепторные антитела, меченные коллоидным золотом (черные точки), концентрируются в конденсированном хроматине (КХ) как по периферии (тонкие стрелки), так и в центре ядра (толстые стрелки) (по М. Perrot-Appianat et al., 1986)

щие комплексы стероидов с их цитозольными рецепторами, называют еще акцепторами. В качестве ядерного рецептора можно считать специфическую лиганд-чувствительную последовательность ДНК, расположенную рядом с промотором — локусом ДНК, активирующим ген-мишень. Гормон-рецепторные комплексы в ядре обнаруживаются в конденсированном гетерохроматине (рис. 2.10), в цитоплазме — в гранулярной эндоплазматической сети. Цитоплазматический прогестерон-рецепторный комплекс своим ДНК-связывающим участком прикрепляется к прогестерон-чувствительной последовательности ДНК и через промотор включает в действие эффекторный участок ДНК, т. е. структурный ген.

Рецепторы гормонов щитовидной железы. Гормоны щитовидной железы влияют на огромное количество метаболических процессов. Они участвуют в механизмах дифференцировки и созревания тканей, регулируют обмен веществ, в том числе белковые синтезы. Рецепторы гормонов щитовидной железы распространены повсеместно в организме, однако их концентрация в различных тканях сильно варьирует. Считается, что тиреоидные гормоны сугубо ядерные, но пока это еще не вполне доказано. Возможно, что, как и в случае со стероидными гормонами, тиреоидные гормоны последовательно перебрасываются с экзорептора на цитоплазматический и далее на ядерный рецептор. Экзорепторы к ним пока не обнаружены. По-видимому, как и в случае с прогестероном, в цитоплазме находятся рецепторы с гормон- и ДНК-связывающими участками. Тиреоидные гормоны, поступая в клетку, прикрепляются к гормон-связывающему участку рецептора и в комплексе с ним перемещаются в ядро. В ядре гормон-рецепторный комплекс соединяется своим ДНК-связывающим участком со специфической последовательностью ДНК, изменяя экспрессию гена-мишени.

Механизмы переноса информации к эффекторным структурам, заключенные в молекулах рассматриваемого семейства лигандов, сложны и многозвенны. Нарушение работы любого из звеньев способно приводить к искажению физиологического ответа на гормональный сигнал. Так, например, отсутствие гормонов щитовидной железы в период развития организма приводит к нарушению созревания мозга, проявляющемуся в форме выраженного слабоумия (кретинизма), у взрослых — к синдрому микседемы. Имеются сведения, что при развитии рака эндометрия у женщин важную роль играет длительная эстрогенизация, которая возникает при функциональных и органических изменениях в яичниках, нарушениях метаболизма стероидов, неадекватной гормонотерапии, изменении спектра секретируемых гормонов. Вопрос о нарушениях работы рецептора и рецепторных механизмов, опосредующих управляющее влияние данной группы лигандов на внутриклеточные органеллы-мишени, подробно рассматриваются во многих эндокринологических работах.

Таким образом, жизнедеятельность клетки регулируется с помощью клеточных рецепторно-эффекторных комплексов, состоящих из собственно рецептора, эффектора и сопрягающего их элемента. Рецепторное звено воспринимает первичный информационный сигнал и формирует собственный

пострецепторный сигнал, предназначенный для специфического прохождения по остальным звеньям комплекса. Сопрягающее звено воспринимает пострецепторный сигнал передает его на исполнительную структуру — эффектор. В качестве эффектора выступают ионные каналы, ферментные молекулы, каналы для метаболитов. Первые два образования формируют вторичные информационные молекулы (Ca^{2+} , цАМФ и др.), предназначенные для введения в действие внутриклеточных органелл, обеспечивающих физиологический ответ клетки. Часть первичных сигналов (нейромедиаторы) действует на экзорепторы и не требует непосредственного проникновения в клетку, другая часть (инсулин, гормоны щитовидной железы и др.) проходит в нативном состоянии внутрь клетки (интернализация) для приведения в действие цитоплазматических и ядерных морфофункциональных образований. Визуализация клеточных рецепторов на морфологическом уровне осуществляется с помощью мечения сигнальных молекул (лигандов), а также антител к рецепторным белкам. В основе многих заболеваний человека и животных существенную роль играют нарушения лиганд — рецепторно — эффекторных взаимоотношений.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Аничков С. В. Нейрофармакология.— Л.: Медицина, 1982.
- Болдырев А. А. (ред.) Введение в биомембранологию.— М.: Изд-во МГУ, 1990.
- Говырин В. А., Жоров Б. С. Лиганд-рецепторные взаимодействия в молекулярной физиологии.— СПб.: Наука, 1994.
- Дамбинова С. А. Нейрорецепторы глутамата.— Л.: Наука, 1989.
- Климов А. Н., Нагорнев В. А. Клеточные и модуляторные механизмы транспорта липопротеидов в артериальную стенку при развитии атеросклероза. Усп. совр. биол. 1984. Т. 98, вып. 1 (4).— С. 73—89.
- Перцева М. Н. Молекулярные основы развития гормонокомпетентности.— Л.: Наука, 1989.
- Пучков В. Ф. Клеточные рецепторно-эффекторные аппараты и их возможная роль в историческом и индивидуальном развитии организмов. Арх. анат.— 1984.— Т. 86, вып. 5— С. 5—15.
- Розен В. Б., Смирнов А. Н. Рецепторы и стероидные гормоны.— М.: Изд-во Моск. Ун-та, 1981.
- Сергеев П. В. Стероидные гормоны.— М.: Наука, 1984.
- Сергеев П. В. и Шимановский Н. Л. Рецепторы физиологически активных веществ.— М.: Медицина, 1987.
- Скок В. И., Селянко А. А. и Деркач В. А. Нейрональные холинорецепторы.— М.: Наука, 1987.
- Штрауб Р. У., Болис Л. Рецепторы клеточных мембран для лекарств и гормонов.— М.: Медицина, 1983.
- Яглов В. В. Актуальные проблемы биологии диффузной эндокринной системы, Арх. анат.— 1989.— Т. 96, вып. 1.— С. 14—29.
- Conti-Tronsoni B. M., McLane K. T., Raftery M. A., Grando S. A., Protti M. P. The nicotinic ace-

- thylcholine receptor: structure and autoimmune pathology. *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.*— 1994.— V. 29.— P. 69—123.
- Dani J. A., Mayer M. L.* Structure and function of glutamate and nicotinic acetylcholine receptor. *Curr. Opin. Neurobiol.*— 1995.— V. 5.— P. 310—317.
- Fain J. N.* Hormones, Membranes and Cyclic Nucleotides/ Receptors and Recognition. Series A.— V. 6.— London, New York: Chapman and Hall, 1978.
- Gering U.* The structure of glucocorticoid receptors. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*— 1993.— V. 45.— P. 183—190.
- Guiochon-Mantel A., Loosfelt H., Lescop P., Sar S., Atger M., Perrot-Applanat M., E. Milgrom E.* Mechanisms of nuclear localization of the progesterone receptor: evidence for interaction between monomers. *Cell.*— 1989.— V. 57.— P. 1147—1154.
- Hunt S. P., Schmidt J.* The electron microscope autoradiographic localization of alfa-bungarotoxin in the central nervous system of the rat. *Brain Res.*— 1978.— V. 142.— P. 152—159.
- Kawagushi H., Kitabatake A.* Alterations of signal transduction system in heart failure. *Jap. Heart J.*— 1997.— V. 38.— P. 317—332.
- Koenig R. J., Brent G. A., Warne R. L., Larsen P. R.* Thyroid hormone receptor binds to a site in the rat growth hormone promoter required for the induction by thyroid hormone. *Proc. Natl. Acad. Sci., USA.*— 1987.— V. 84.— P. 5670—5674.
- Lloid C. W., Rees D. A.* Cellular Controls in differentiation.— London, New York: Acad. Press, 1981.
- Mackie G. O.* Neuroid conduction and the evolution of conducting tissues. *Quart. Rev. Biol.*— 1970.— V. 45.— P. 319—332.
- Marks A. R.* Intracellular calcium-release channels: regulation of cell life and death. *Am. J. Physiol.*— 1997.— V. 272. Pt. 2 H — P. 597—605.
- Mikoshiba K.* The InsP3 receptor and intracellular Ca²⁺ signalling. *Curr. Opin. Neurobiol.*— 1997.— V. 7.— P. 339—345.
- Mitra A. K., McCarthy M. P., Stroud R. M.* Three-dimensional structure of the nicotinic acetylcholine receptor and location of the major associated 43-kD cytoskeletal protein, determined at 22Å by low dose electron microscopy and X-ray diffraction to 12.5Å. *J. Cell Biol.*— 1989.— V. 109.— P. 755—774.
- Naito Y., Amasaki Y.* Cytokine gene expression in Th1 — T2: its molecular mechanism and clinical implication. *Nippon Rinsho-Jap. J. Clin. Med.*— 1997.— V. 55.— P. 1431—1437.
- Le Novere N., Changeux J. P.* Molecular evolution of the nicotinic acetylcholine receptor: an example of multigene family in excitable cells. *J. Mol. Evolution.*— 1995.— V. 40.— P. 155—172.
- Van Obberghen E., Roth J.* The insulin receptor and its function/ Receptors and Recognition. Series B, V. 13.— London, New York: Chapman and Hall, 1982.
- Perrot-Applanat M., M.-Th. Groyer-Picard, Logeat F., Milgrom E.* Ultrastructural localization of the progesterone receptor by immunogold method: effect of hormone administration. *J. Cell Biol.*— 1986.— V. 100.— P. 1191—1199.
- Rotter A.* Cholinergic receptors/ Handbook of chemical neuroanatomy, v. 3, part II, chapter VII, 233—303. Ed. A. Björklund, T. Hökfelt, M. J. Kuhar. Elsevier Science Publishers B. V., Elsevier, 1984.
- Soullam B., Worman H. J.* Signals and structural features involved in integral membrane proteins targeting to the inner nuclear membrane. *J. Cell Biology.*— 1995.— V. 130.— P. 15—27.
- Takahashi K., Tavassoli M.* Modulation of insulin receptors in cultured adipocytes as studied by a latex minibead probe. *J. Ultrastr. Res.*— 1983.— V. 83.— P. 233—241.

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ КЛЕТОЧНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ, РАЗВИТИЯ И КЛАССИФИКАЦИИ ТКАНЕЙ

Организм животных и человека — целостная живая система. В настоящее время под системой понимается комплекс взаимодействующих друг с другом элементов. Каждый элемент системы в известной мере самостоятелен, но закономерно взаимодействует с окружающей средой и подчинен сложившемуся в эволюции живого принципу целостности системного объединения.

Ткани как структурные компоненты живых систем

Ткани являются главным объектом гистологических исследований и с позиции иерархической организации живого они определяются как его частный уровень наряду с системоорганным, органным, клеточным, субклеточным и молекулярным. Все перечисленные компоненты находятся в тесных взаимоотношениях, границы условны, нижележащий уровень является частью вышележащего и так далее, составляя соответствующие целостные системы, высшей формой организации которой является организм животных и человека. Выделение определенных уровней организации живого позволяет более точно определить комплекс научных методов исследования и определить круг задач, подлежащих изучению. В этом аспекте гистология изучает закономерности развития, строения и функционирования тканей как в индивидуальном, так и в историческом развитии. Однако гистология теснейшим образом связана с цитологией, поскольку клетки являются ведущим элементом тканей, и с эмбриологией, так как сведения о клетках и тканях организма будут неполными, если не изучены эмбриональные источники развития и возрастная динамика развития тканей.

В эмбриогенезе у всех позвоночных возникают зародышевые листки и эмбриональные зачатки тканей. Для того чтобы выяснить, когда в филогенезе и онтогенезе появляются ткани, предлагается рассматривать *три характерных тканевых критерия*: 1) ткань — система с упорядоченным взаимодействием и существенной взаимозависимостью подчиненных элементов; 2) ткань — особый уровень организации живого вещества, главным эле-

ментом которого являются клетки; 3) ткань обладает внутренней определенностью, т. е. способностью предсказуемо изменять свои свойства. Формирование в процессе развития животного определенной клеточной системы с вышеперечисленными свойствами позволяет высказаться в пользу возникновения ткани как самостоятельного уровня организации рассматриваемого организма [Борисов И. Н. и др., 1986].

С позиции филогенеза предполагается, что в процессе эволюции организмов как у беспозвоночных, так и позвоночных образуются 4 тканевых системы, обеспечивающие основные функции организма: 1) покровные, ограничивающие от внешней среды; 2) внутренней среды — поддерживающие гомеостаз; 3) мышечные — отвечающие за движение; 4) нервные — отвечающие за раздражимость. Объяснение этому феномену дали А. А. Заварзин и Н. Г. Хлопин, которые заложили основы учения об эволюционной и онтогенетической детерминации тканей. Так, было выдвинуто положение о том, что ткани образуются в связи с основными функциями, обеспечивающими существование организма во внешней среде. Поэтому изменения тканей в эволюции идут параллельными путями (теория параллелизмов А. А. Заварзина). Однако дивергентный путь эволюции организмов ведет к возникновению все большего разнообразия тканей (теория дивергентной эволюции тканей Н. Г. Хлопина). Из этого следует, что ткани в филогенезе развиваются и параллельными рядами, и дивергентно.

Дивергентная дифференциация структур в каждой из четырех тканевых систем в конечном итоге привела к большому разнообразию видов тканей, которые гистологи в последующем стали объединять в группы. Однако стало ясно, что в ходе дивергентной эволюции ткань может развиваться не из одного, а из нескольких источников. Выделение основного источника развития ткани, дающего начало ведущему клеточному типу в ее составе создает возможности для классификации тканей по генетическому признаку, а единство структуры и функции — по морфофизиологическому.

Исследованиями С. И. Щелкунова, А. Г. Кнорре, В. П. Михайлова, А. А. Клишова и других выявлены новые аспекты исторического и индивидуального развития тканей. Наряду с детерминацией в гистогенезе установлено большое значение интеграции, гетерохронии, адаптации и других процессов.

Развитие тканей в онтогенезе

В общем виде процесс развития тканей можно разделить на прогистогенез (развитие клетки от зиготы до эмбриональных зачатков включительно) и следующий — собственно гистогенез, который протекает как в эмбриональном (эмбриональный гистогенез), так и на протяжении всей постнатальной жизни организма (постнатальный гистогенез, или возрастная динамика тканей).

Эмбриональный гистогенез — это происходящий в течение эмбрионального развития организма процесс возникновения специализированных тканей из малодифференцированного клеточного материала эмбриональных зачатков [Кнорре А. Г., 1971]. У человека и высших позвоночных в понятие эмбриональный гистогенез входит процесс развития тканей внезародышевых органов из материала внеэмбриональных зачатков, который ограничивается продолжительностью срока внутриутробного развития (см. главу 10).

Эмбриональный гистогенез включает следующие координированные во времени и пространстве процессы: а) клеточное размножение (пролиферация); б) клеточный рост; в) клеточные перемещения (миграция); г) детерминацию клеток (исторически обусловленный путь развития); д) цитодифференциацию; е) межклеточные и межтканевые взаимодействия (интеграция); ж) отмирание клеток и другие [Клишов А. А., 1984].

Клеточное размножение (пролиферация). Главной формой клеточного размножения в тканях человека является митоз. За счет митотического деления осуществляется накопление клеток в составе эмбриональных зачатков и тканей, восполняется убыль клеток, изнашивающихся и погибающих в гистогенезе. Существует известный минимальный объем клеточной массы (критическая масса клеток), по достижении которого становятся возможными возникновение и рост ткани. В процессе размножения исходных клеток эмбриональных зачатков возникает клеточная совокупность, или популяция, элементы которой объединены общностью происхождения. Выделяют три основных типа популяций: а) стабильные (стационарные), где после ряда циклов размножения, протекающего, как правило, в эмбриогенезе позвоночных, клетки переходят в гетеросинтетическую интерфазу митотического цикла и сохраняются на протяжении всей жизни организма (нейроны); б) растущие популяции — происходит неуклонное увеличение численности клеток при большой продолжительности жизни клеток (гепатоциты, кардиомиоциты); в) обновляющиеся популяции, где происходит постоянная замена гибнущих клеток за счет размножения камбиальных клеток (кератиноциты, энтероциты).

Клеточный рост и перемещение. Показателем клеточного роста является ядерно-цитоплазматическое отношение. Рост клетки, не сопровождаемый ее делением, имеет известные пределы. При определенном соотношении объема и поверхности дальнейший рост становится невозможным без дополнительных механизмов. Например, клеточный рост может осуществляться за счет умножения клеточных геномов — полиплоидизации ядер в клетке или слияния клеток.

Перемещения большинства клеток — активные (миграция гонобластов, клеток крови, движение фибробластов, макрофагов и др.), обусловлены наличием актомиозиновых комплексов практически во всех животных клетках.

Детерминация и дифференциация. Во время детерминации происходит программирование клеток на определенный путь развития. Детерминированные клетки и ткани не способны к превращению в ткани иного проис-

хождения. Тканевая детерминация, или специфичность, есть выражение ее природы, или наследственности, которая закрепилась в ходе исторического развития конкретной ткани. Механизм детерминации связан со стойкими изменениями процессов репрессии (подавления) и экспрессии (активации) генов. Реализация программы развития клетки — цитодифференциация. Клетка приобретает структурную и функциональную индивидуальность, возникают различия между разными типами клеток.

Межклеточные и межтканевые взаимодействия могут быть между однородными клетками и разнородными. Между однородными клетками возникают контакты, обеспечивающие механическую (адгезия) или метаболическую (коммуникация) связи. Наиболее важными в процессах дифференциации клеток являются коммуникационные контакты, структурным выражением которых являются щелевые соединения (нексусы). Предполагается, что в эмбриональном гистогенезе формирование последних соответствует критическому, и нарушение данного процесса лежит в основе тератогенеза. Контакты обеспечивают координированную работу клеток, следовательно, превращение группы клеток в целостную систему — ткань. Иными словами, межклеточные контакты являются системообразующими элементами тканевой организации [Архипенко В. И. и др., 1982].

Примерами взаимодействий разнородных клеток могут быть взаимодействия половых клеток и фолликулярного эпителия, в результате чего формируется единая функциональная система, или гистион. Эпидермис рассматривается как система взаимодействующих клеток разного генеза (кератиноцитов, клеток Меркеля и Лангерганса, меланоцитов). Чрезвычайно сложны контактные взаимодействия спермия и овоцита в процессе их слияния и возникновения одноклеточного зародыша — зиготы. Огромное значение приобретает взаимодействия клеток с помощью большого класса биологически активных веществ дистантного действия.

Развитие тканей в составе конкретного органа происходит при постоянном взаимодействии друг с другом. Органогенез — это взаимодействие гистогенезов, в результате которого возникают новые морфофункциональные системы органа (гистионы, функциональные микрорайоны, или элементы, органа). Под гистионом понимается совокупность функционально и анатомически связанных паренхиматозных, опорных и трофических элементов, генетически относящихся большей частью к различным тканям. Повторяемость гистионов обеспечивает надежность функционирования органа, который при таком подходе рассматривается как система взаимодействующих гистионов [Клочков Н. Д., 1997]. Все это подчеркивает тот факт, что развитие конкретной ткани в условиях организма протекает в условиях межтканевых взаимодействий и, следовательно, характеризуется определенным спектром адаптивной изменчивости составляющих гистогенез процессов.

Кроме перечисленных закономерностей важную роль в гистогенезе играет генетически запрограммированная клеточная гибель, протекающая по типу апоптоза. Введение понятия «апоптоз» было необходимо для объясне-

ния механизмов регуляции численности клеточной популяции в гистогенезе [Kerr J. et al., 1972]. В частности, путем апоптоза из ткани устраняются клетки, которые продуцируются избыточно или имеют повреждения внутриклеточных структур, например ДНК. При этом возникают биохимические реакции, в результате чего разрушается ДНК. В дальнейшем клетка фрагментируется, а фрагменты поглощаются макрофагами или соседними клетками.

В эмбриональном гистогенезе клеточная гибель играет важную роль. Существующая классификация выделяет гибель клеток: 1) морфогенетическую, происходящую при формировании органов; 2) гистогенетическую, лежащую в основе дифференциации тканей; 3) филогенетическую — приводящую к инволюции рудиментарных и личиночных органов [Gluksmann A., 1951]. Примерами гистогенетической гибели могут служить гибель моторных нейронов, «физиологическая дегенерация мышечных трубочек», апоптоз кардиомиоцитов и др.

Клеточно-дифференциальная организация тканей

В гистогенезе закономерно меняются базисные процессы, среди которых наиболее изучены процессы пролиферации, дифференциации и клеточной гибели. Это привело к обоснованию концепции клеточно-дифференциального состава тканей.

Дифферон представляет собой возникшую из родоначальной (стволовой) клетки совокупность клеточных форм, составляющих линию дифференциации с возрастающей степенью зрелости, включая стареющие и гибнущие формы. В иерархии организма диффероны следует рассматривать как систему, располагающуюся между клеточным и тканевым уровнями организации. Концепция дифференциальной организации тканей позволяет рассматривать ткань с новых позиций. А именно, оценивать ее как систему взаимодействующих дифферонов. Однако с углублением знаний о гистогенетических процессах с позиции клеточно-дифференциального состава тканей, были выявлены особенности пролиферации, дифференциации и гистофизиологической организации составляющих элементов гистогенетического ряда. В связи с этим выделяют диффероны, в которых четко маркированы стволовые клетки (система крови, ткани органов половой системы). В данной клеточной системе стволовые клетки, в отличие от других частей дифферона, обладают свойствами неограниченного самоподдержания и, как правило, в обычных условиях функционирования находятся в фазе пролиферативного покоя. Пополнение клеточного состава дифферона осуществляется за счет деления полустволовых (камбиальных) клеток-предшественников.

В дифферонах большинства дефинитивных тканей стволовые клетки отсутствуют или не обнаружены, так как они находились в составе эмбриональных зачатков, и полностью себя реализовали в клеточные формы, которые занимают среднюю и конечную позиции в гистогенетическом ряду.

В этом случае дифферон пополняет свой состав за счет деления наиболее малодифференцированной части (камбиальной) гистогенетического ряда и реже — дифференцированной.

Некоторые исследователи рассматривают в качестве самостоятельного дифферона результат дивергентной дифференциации единого клеточного источника, потомки которого дифференцируются в клеточные линии, элементы которых различаются лишь по некоторым признакам (например, диффероны сократительных, секреторно-сократительных и проводящих кардиомиоцитов). Другие авторы при наличии общего источника развития каждую линию цитодифференциации относят лишь к части единого дифферона.

В связи с изложенным актуальным представляется дальнейший поиск и выделение морфофункциональных и генетических критериев, которые позволили бы уточнить понятие «дифферон» в его современной трактовке.

Клеточная совокупность, которая определяется как дифферон, должна удовлетворять следующим критериям: 1) наличие стволовой клетки, и прослеженные во времени ее переходные формы вплоть до дефинитивной; 2) в случае возникновения нескольких линий цитодифференциации из единого источника, дивергентная дифференцировка должно начинаться на уровне стволовой (родоначальной) клетки; здесь в процессе цитодифференциации рано появляются специфические для данной клеточной линии белковые маркеры; 3) ограниченное или практически невозможное взаимопревращение в нормальных условиях развития клеток (средней и конечной частей дифферона) одного гистогенетического ряда в клетки другого; 4) различная функциональная специализация элементов гистогенетических рядов, несмотря на единый источник развития.

Таким образом, чтобы избежать терминологической путаницы целесообразно определять диффероном линии клеток, возникших из родоначальной (стволовой) лишь в том случае, если выявлены ранняя дивергенция и промежуточные этапы цитодифференциации. Последние приводят к формированию структур, хотя и генетически родственных, но отличающихся друг от друга по морфофункциональным свойствам.

Результатирующим итогом эмбрионального гистогенеза является появление тканей.

Ткань определяется как частная система организма, относящаяся к особому уровню его иерархической организации и включающая в себя в качестве ведущих элементов клетки, которые происходят от обладающих общей исторически сложившейся эпигеномной наследственностью стволовых клеток [Михайлов В. П., Катинас Г. С., 1977].

С позиций учения о дифферонах, ткань — это система взаимодействующих клеточных дифферонов (или частей) и их производных, которые характеризуются исторически сложившейся общностью выполняемой функции в онтогенезе. Ткань является структурным компонентом органа и в то же время частью одной из четырех тканевых систем [Клишов А. А., 1984].

Клеточно-дифферонный состав тканей позволяет различать монодифферонные (например, хрящевая, плотная оформленная и др.) и полидиффе-

женные (например, эпидермис, рыхлая волокнистая соединительная) ткани. Особенности клеточного состава всех тканей человека подробно рассматриваются в соответствующих главах.

Таким образом, иерархические отношения живых систем в организме крайне сложны. Клетки, как системы первого порядка, формируют диффероны. Последние образуют ткани как мозаичные структуры. В случае полидифферонной структуры ткани необходимо выделить ведущий (основной) дифферон, который во многом определяет морфофизиологические и реактивные свойства ткани. Ткани формируют системы следующего порядка — органы. В них также выделяется ведущая ткань, обеспечивающая главные функции данного органа. Архитектоника органа определяется его морфофункциональными единицами, или гистионами. Системы органов являются образованиями, включающими все нижележащие уровни с их собственными законами развития, взаимодействия и функционирования. Так обеспечивается жизнедеятельность организма, представляющего собой гармоническую систему, уравновешенную с внешней средой обитания.

Введение в учение о классификации тканей

Большой фактический материал, накопленный методами функциональной морфологии, позволил сформулировать ряд положений биологии тканей, важнейшим из которых является раздел о классификации тканей. Однако из этого не следует, что удалось построить совершенную классификацию, которая была бы общепризнанной. Большинство гистологов в своих работах опираются на морфофункциональную классификацию А. А. Заварзина, сочетая ее с естественной генетической системой тканей Н. Г. Хлопина.

В связи с изучением механизмов пролиферации, дифференциации и гибели клеток различных тканей, возможна иная группировка тканей (табл. 3.1). В данном варианте в основе классификации лежат особенности пролиферативной активности клеток разных тканей. Так, в обновляющихся тканях обнаруживаются все части клеточного дифферона — от стволовой до высокодифференцированной и гибнущей. В типе растущих тканей преобладают процессы роста. Одновременно в ткани присутствуют клетки средней и конечной частей дифферона. В гистогенезе митотическая активность клеток постепенно снижается до низкой или крайне низкой, наличие стволовых клеток подразумевается только в составе эмбриональных зачатков, потому что стволовых клеток некоторое время существуют как пролиферативный пул ткани, но их популяция быстро расходуется в постнатальном онтогенезе. В стабильном (стационарном) типе ткани имеются лишь клетки высокодифференцированной и гибнущей частей дифферона, стволовые клетки существуют лишь в составе эмбриональных зачатков и полностью расходуются в эмбриогенезе.

Таблица 3.1

Характеристика некоторых тканевых систем по пролиферативной активности

Тип ткани	Вид ткани
Обновляющийся	Кроветворная, эпителий кишечного типа, эпидермис и др.
Растущий	Эпителий печени, эпителий почечного типа, гладкая мышечная ткань и др.
Стабильный (стационарный)	Нервная ткань

Иной подход к классификации тканей предполагает сравнение процессов пролиферации и дифференциации, точнее — взаимоотношения между синтезом ДНК и синтезом специфических белков (табл. 3.2). Здесь возможны следующие варианты: антагонистический — когда пролиферация и дифференциация в развитии данной клетки взаимно исключают друг друга; неантагонистический (совместимый) — когда два процесса сочетаются в одной и той же клетке. Наконец, существуют тканевые системы, включающие оба варианта. Если соотнести данную классификацию с вышеприведенной, то в стабильных и обновляющихся клеточных системах, как правило, наблюдается первый вариант. Здесь же присутствуют терминально дифференцированные нейроны и относительно короткоживущие клетки эпителиальных тканей, которые погибают по механизму апоптоза. Ко второму варианту (неантагонистических взаимоотношений) можно отнести ткани, которые преимущественно относятся к растущим. Регуляция пролиферации и дифференциации в них осуществляется постепенным увеличением продолжительности митотического цикла от одного деления к другому до тех пор, пока не наступит апитокинетический митоз или не произойдет полиплоидизация ядра клетки.

Таблица 3.2

Варианты взаимоотношений процессов пролиферации и дифференциации в клеточных и тканевых системах

Антагонистический	Совместимый	Сочетание двух вариантов
Нейроны Эпидермоциты Энтероциты	Кардиомиоциты Гепатоциты Миосимпласты лимфатических сердец	Скелетномышечные волокна позвоночных Трофобластическая выстилка хориона человека

Наконец, в третьем варианте антагонистические и неантагонистические взаимоотношения сосуществуют, но разделены пространственно. Например, в симпластах скелетной мышечной ткани позвоночных ядра симпласта терминально дифференцированы и контролируют синтез специфических белков, тогда как в клетках-миосателлитах синтез ДНК не репрессирован

и они сохраняют способность к делению, являются источником новых ядер симпласта. Эти две живые системы развиваются вместе и формируют единую клеточно-симпластическую систему следующего уровня — мышечное волокно.

В основу известной классификации А. А. Клишова (1984) положена эволюционная детерминированность четырех систем тканей, развивающихся у животных разных типов параллельными рядами, вместе с органоспецифической детерминацией конкретных разновидностей тканей, образующихся дивергентно в онтогенезе. Автор в системе эпителиальных тканей выделяет 34 ткани, в системе крови, соединительных и скелетных тканей — 21 ткань, в системе мышечных тканей — 4 ткани и в системе нервных и нейроглиальных тканей — 4 ткани. Эта подробная классификация в целом включает 63 конкретных вида тканей позвоночных и человека.

В данном «Руководстве» вопросы классификации тканей подробно анализируются в соответствующих главах с учетом авторской позиции, что еще раз подчеркивает сложность построения всеобъемлющей классификации тканей.

В качестве общей схемы в табл. 3.3 приводится вариант классификации тканей по морфофизиологическому принципу (горизонтальное расположение) с учетом вероятных источников развития конкретных тканей (расположение по вертикали). Здесь дается представление о зародышевом листке, эмбриональном зачатке, тканевом типе большинства известных тканей позвоночных в соответствии с представлениями о четырех тканевых системах. В приведенной классификации не отражены ткани внезародышевых органов, которые обладают рядом особенностей (см. главу 10).

Рассмотренные выше теоретические вопросы гистологии имеют прямое отношение к практическому использованию накопленных знаний. Постнатальный гистогенез, или физиологическая регенерация тканей, протекает на основе общих закономерностей эмбрионального гистогенеза. Этот процесс включает в себя запрограммированную гибель клеток конечных частей дифферона и постоянное его возобновление за счет митотической активности клеток малодифференцированной части дифферона. В других случаях это процесс восстановления структур на основе реализации внутриклеточных механизмов регенерации [Саркисов Д. С., 1970]. Конкретные ткани по-разному реализуют свои гистогенетические потенции. В одних — преобладают клеточная и внутриклеточная формы регенерации, в других — только внутриклеточная. В случае насильственной гибели части органа возникает комплекс реакций с вовлечением всех структурных уровней организации живой системы. Однако наиболее четко можно описать реакции на клеточном уровне. Знание клеточно-дифферонной организации ткани до момента повреждения органа облегчает анализ последующих регенераторных реакций. В области дефекта органа возникает сложная по клеточному составу и изменяющаяся во времени морфологическая картина. В большинстве случаев область повреждения заполняется развивающейся грануляционной тканью, что соответствует репаративной регенерации, протекающей по заместитель-

Таблица 3.3

Дифференцировка зародышевых листков и классификация тканей позвоночных

ЭПИБЛАСТ ← 2-слойный зародыш → ГИПОБЛАСТ

Зародышевый листок	Эктодерма		Энтодерма		Мезодерма	
	1. Нейроэктодермальный	2. Эпидермальный	3. Прехордальный	4. Энтероидермальный	5. Целоэктодермальный	5.2. Нейротом
Тканевый тип	1.1. Нервн. трубка 1.2. Ганглиозн. пластинка	2.1. Кожная эктодерма	3.1. Прехордальная пластинка	4.1. Кишечная эктодерма	5.1. Спланхнотом	5.2. Нейротом
ЭМБРИОНАЛЬНЫЙ ЗАЧАТОК	1.1. Нервная трубка 1.2. Ганглиозная пластинка	2.1. Кожная эктодерма	3.1. Прехордальная пластинка	4.1. Кишечная эктодерма	5.1. Спланхнотом	5.2. Нейротом
СИСТЕМА ЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ ТКАНЕЙ	1. Нейроэктодермальный	2. Эпидермальный	3. Прехордальный	4. Энтероидермальный	5. Целоэктодермальный	5.2. Нейротом
Тканевый тип	1.1. Нервная трубка 1.2. Ганглиозная пластинка	2.1. Кожная эктодерма	3.1. Прехордальная пластинка	4.1. Кишечная эктодерма	5.1. Спланхнотом	5.2. Нейротом
СИСТЕМА НЕВРАЛЬНЫХ ТКАНЕЙ	1. Нейроэктодермальный	2. Эпидермальный	3. Прехордальный	4. Энтероидермальный	5. Целоэктодермальный	5.2. Нейротом
Тканевый тип	1.1. Нервная трубка 1.2. Ганглиозная пластинка	2.1. Кожная эктодерма	3.1. Прехордальная пластинка	4.1. Кишечная эктодерма	5.1. Спланхнотом	5.2. Нейротом
СИСТЕМА МЫШЕЧНЫХ И МИОЦИТНЫХ КЛЕТОК	1. Нейроэктодермальный	2. Эпидермальный	3. Прехордальный	4. Энтероидермальный	5. Целоэктодермальный	5.2. Нейротом
Тканевый тип	1.1. Нервная трубка 1.2. Ганглиозная пластинка	2.1. Кожная эктодерма	3.1. Прехордальная пластинка	4.1. Кишечная эктодерма	5.1. Спланхнотом	5.2. Нейротом
СИСТЕМА ОПОРНО-ТРОФИЧЕСКИХ ТКАНЕЙ	1. Нейроэктодермальный	2. Эпидермальный	3. Прехордальный	4. Энтероидермальный	5. Целоэктодермальный	5.2. Нейротом
Тканевый тип	1.1. Нервная трубка 1.2. Ганглиозная пластинка	2.1. Кожная эктодерма	3.1. Прехордальная пластинка	4.1. Кишечная эктодерма	5.1. Спланхнотом	5.2. Нейротом

желточная энтодерма, энтобласты, стволы, кровеносные клетки

р) почечный

про, мезо- и метанефрогенная энтодерма, эпителий нефронтельных трубочек почки

7.1. Микродральная пластинка

сердечная; сократительная, проводящая и секреторная

9. Англодермальный

эндотелий хордальной кровеносных и лимфатических сосудов

а) кишечный

желудка и желудка, кишок и желчи; печени; желчеыводящих путей; поджелудочной железы

б) кожный

роговой полости и ее производных; слюнные; потовые; железы; роговицы глаза; преддверия ротовой полости; эмали и кутикулы зубов; анальный, перепончатый, влажный

в) мышечный

сердечная; сократительная, проводящая и секреторная

7. Спланхнотомный

миоцитная; лимфоцитная; ретикулярная; рыхлая соединительная; жировая

1.2. Ганглиозная пластинка

чувствительных ганглиев; сетчатой оболочки глаза; хроматричная ткань надпочечника; задняя доля гипофиза

1.3. Плякды

ганглиев головы, спирального и вестибулярного

1.2. Ганглиозная пластинка

исчерченные миocyты в составе органов ЦНС

7.2. Энгомезенхима

хордальная

1.1. Нервная трубка

органы ЦНС; нейросекреторная; сетчатой оболочки глаза; шизоидной желазы; задняя доля гипофиза

1.2. Ганглиозная пластинка

чувствительных ганглиев; сетчатой оболочки глаза; хроматричная ткань надпочечника; задняя доля гипофиза

1.3. Плякды

ганглиев головы, спирального и вестибулярного

7.3. Энгомезенхима

хордальная

1.1. Нервная трубка

органы ЦНС; нейросекреторная; сетчатой оболочки глаза; шизоидной желазы; задняя доля гипофиза

1.2. Ганглиозная пластинка

чувствительных ганглиев; сетчатой оболочки глаза; хроматричная ткань надпочечника; задняя доля гипофиза

1.3. Плякды

ганглиев головы, спирального и вестибулярного

7.4. Энгомезенхима

хордальная

1.1. Нервная трубка

органы ЦНС; нейросекреторная; сетчатой оболочки глаза; шизоидной желазы; задняя доля гипофиза

1.2. Ганглиозная пластинка

чувствительных ганглиев; сетчатой оболочки глаза; хроматричная ткань надпочечника; задняя доля гипофиза

1.3. Плякды

ганглиев головы, спирального и вестибулярного

7.5. Энгомезенхима

хордальная

1.1. Нервная трубка

органы ЦНС; нейросекреторная; сетчатой оболочки глаза; шизоидной желазы; задняя доля гипофиза

1.2. Ганглиозная пластинка

чувствительных ганглиев; сетчатой оболочки глаза; хроматричная ткань надпочечника; задняя доля гипофиза

1.3. Плякды

ганглиев головы, спирального и вестибулярного

7.6. Энгомезенхима

хордальная

1.1. Нервная трубка

органы ЦНС; нейросекреторная; сетчатой оболочки глаза; шизоидной желазы; задняя доля гипофиза

1.2. Ганглиозная пластинка

чувствительных ганглиев; сетчатой оболочки глаза; хроматричная ткань надпочечника; задняя доля гипофиза

1.3. Плякды

ганглиев головы, спирального и вестибулярного

7.7. Энгомезенхима

хордальная

ному типу. Частным проявлением репаративной регенерации является регенерационный гистогенез, где главные события развертываются в ведущей ткани поврежденного органа [Данилов Р. К. и др., 1996, 1997].

В последующих главах будет дана оценка регенераторным потенциям тканей, знание которых позволит глубже понять биологию тканей не только в нормальных, но и патологических условиях развития, а, следовательно, приблизиться к проблеме оптимизации течения восстановительных процессов, обоснования, внедрения в клинику методов тканевой терапии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Борисов И. Н., Дунаев П. В., Бажанов А. Н. Филогенетические основы тканевой организации животных.— Новосибирск: Наука, 1986.
- Временная и пространственная организация тканей/ Под ред. проф. Г. С. Катинаса.— Л.: ЛМИ, 1981.
- Данилов Р. К., Одицова И. А., Найденова Ю. Г. Регенерация скелетной мышечной ткани после огнестрельного повреждения// Морфология.— 1996.— Вып. 5.— С. 86—90.
- Данилова Р. К., Хилова Ю. К., Русакова С. Э. Морфофункциональные особенности регенерации соединительной ткани дермы крыс после огнестрельного повреждения// Морфология.— 1997.— Вып. 1.— С. 70—74.
- Заварзин А. А. Очерки по эволюционной гистологии нервной системы.— М., Л.: Медгиз, 1941.
- Клишов А. А. Гистогенез и регенерация тканей.— Л.: Медицина, 1984.
- Клочков Н. Д. Гистион как элементарная морфофункциональная единица// Морфология.— 1997.— Вып. 5.— С. 87—88.
- Кнорре А. Г. Эмбриональный гистогенез (морфологические очерки).— Л.: Медицина, 1981.
- Кочетов Н. Н. К вопросу об определении понятия «ткань»// Арх. анат.— 1984.— Вып. 3.— С. 88—94.
- Михайлов В. П., Катинас Г. С. Об основных понятиях гистологии// Арх. анат.— 1977.— Вып. 9.— С. 11—26.
- Программированная клеточная гибель/ Под ред. проф. В. С. Новикова.— СПб.: Наука, 1996.
- Саркисов Д. С. Регенерация и ее клиническое значение.— М.: Медицина, 1970.
- Структура и функции межклеточных контактов/ Под ред. В. И. Архипенко и А. Г. Мазленкова.— Киев: Здоров'я, 1982.
- Щелкунов С. И. Основные принципы клеточной дифференцировки.— М.: Медицина, 1977.
- Хлопин Н. Г. Общебиологические и экспериментальные основы гистологии.— М., Л.: Изд-во АН СССР, 1964.
- Gluksmann A. Cell death in normal vertebrate ontogeny// Biol. Rev.— 1951.— V. 26.— P. 59.
- Kerr J. F. R., Wyllie A. H., Currie A. R. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implication in tissue kinetics// Br. J. Cancer.— 1972.— V. 26.— P. 239—257.

ЭПИТЕЛИАЛЬНЫЕ ТКАНИ

Общая характеристика и классификация эпителиев

Эпителиальные ткани получили свое название от двух греческих слов: «эпи» — над и «теле» — «сосочек». Впервые этот термин был применен Рюишем, который назвал эпителием ткань, расположенную над сосочками соединительной ткани, т. е. покровный эпителий кожи. Позднее в группу эпителиальных стали относить и другие пограничные ткани, а затем и железы. Эпителиальные ткани образованы клетками, называемыми эпителиоцитами.

Общие морфологические признаки эпителиев, отличающие их от других тканей, следующие:

1. Эпителий — это пограничная (барьерная) ткань, которая отграничивает организм от внешней или внутренних сред и одновременно осуществляет с ним связь. На поверхности организма находится покровный эпителий. Просветы кишечника, незамкнутые полости почек, матки и других внутренних органов и их протоков также выстилаются эпителием. Наконец, замкнутые полости — перикардальная, плевральная и брюшная — тоже ограничены эпителиальной тканью. Паренхима внутренних органов в большинстве случаев также состоит из эпителиев. Пограничная функция является важнейшим признаком эпителиальных тканей, определяющим структуру всех их разновидностей.

2. Клетки эпителиев расположены в виде сплошных пластов, покрывающих большие поверхности. Способность образовывать пласты сохраняется у эпителиев и при выращивании их в культуре тканей вне организма. Распределяясь пластом и функционируя как единый пласт, эпителий надежно отграничивает подлежащие ткани от внешней для них среды.

3. Основную массу эпителиальной ткани составляют клетки, в отличие, например, от соединительной ткани, где над клетками значительно преобладают межклеточные структуры. Богатство клетками также определяется пограничным положением эпителиев.

Следует отметить, однако, что некоторые эпителии вырабатывают довольно мощный слой межклеточного вещества в виде кутикулярных структур, которые по площади могут преобладать над эпителиоцитами. При этом эпителий сохраняет характер пласта, имеет тесное расположение клеток, а кутикула откладывается на свободной поверхности, как это наблюдается в покровах многих беспозвоночных животных. Между тесно расположенными

эпителиальными клетками находится очень мало межклеточного вещества. По мнению ряда авторов, оно между соседними клетками вообще отсутствует, а щели между клетками шириной около 20 нм заполнены гликокаликсом. Первоначально гликокаликс был обнаружен на поверхности микроворсинок энтероцитов, а в настоящее время — и на поверхности других эпителиальных и неэпителиальных клеток.

Пограничное положение эпителиев и в связи с этим частая их ранимость привели в процессе эволюции к выработке у них высокой способности к регенерации в ответ на повреждение. Регенерация эпителия является результатом размножения или гипертрофии клеток.

4. Эпителии, особенно однослойные, характеризуются резко выраженной полярностью образующих их клеток, т. е. базальная и апикальная части эпителиоцитов значительно отличаются друг от друга и структурно, и функционально. Так, эпителиальные клетки кишечника имеют на своей апикальной поверхности микроворсинки; в надъядерной области располагается комплекс Гольджи (КГ), тогда как в базальных частях клеток нет ни микроворсинок, ни КГ. Через апикальную зону клетки всасываются продукты пищеварения, а через базальную часть осуществляется ее питание и выделение в кровь и лимфу продуктов всасывания. В многослойных эпителиях также наблюдается полярность пласта клеток.

5. Эпителий всегда располагается на четко выраженной базальной мембране (базальной пластине), т. е. на слое межклеточного вещества, образованного деятельностью клеток как эпителия, так, возможно, и подлежащей соединительной ткани. Базальная мембрана находится только с базальной стороны клеток и укрепляет эпителиальный пласт, способствуя выполнению им своей основной пограничной функции. Сквозь базальную пластину осуществляется питание эпителия. Следует подчеркнуть, что кровеносных и лимфатических сосудов в эпителии нет. Проникновение некоторых веществ из внешней среды в подлежащую соединительную ткань также происходит через эпителий. Таким образом, базальная пластина, отделяя эпителий от соединительной ткани, одновременно связывает их между собой в эпителиально-соединительнотканый комплекс.

Несмотря на сходство эпителиев по перечисленным признакам, каждый вид эпителия имеет свои индивидуальные особенности.

КЛАССИФИКАЦИИ ЭПИТЕЛИЕВ

В пределах эпителиальных тканей существует довольно большое разнообразие клеточных типов. В зависимости от цели, которую ставит перед собой исследователь, изучающий данную ткань, можно классифицировать эпителии по структуре, функциональным особенностям, происхождению, положению эпителия по отношению к среде, с которой он граничит, по способности к обновлению и другим признакам. Соответственно используются морфологическая, онто- и филогенетическая, функциональная клас-

сификации, а также классификации по пролиферативным потенциям и свойствам пограничности.

Морфологическая классификация. По морфологии можно разделить эпителии на несколько разновидностей в соответствии с взаимным расположением клеток в составе пласта и (или) их формой (рис. 4.1 и табл. 4.1). Если клетки в пласте расположены в один слой — эпителий называется однослойным, а если в несколько слоев — многослойным. Встречаются также многорядные эпителии, у которых все клетки лежат на базальной мембране, как в однослойном эпителии, но лишь часть их апикальных концов доходит до свободной поверхности. Вершины остальных, более низких клеток, оказываются между боковыми поверхностями соседних клеток. Таким образом, в многорядных эпителиях клетки имеют разную высоту и форму: одни (более высокие) — цилиндрическую, а другие (более низкие) — пирамидальную. Такие клетки называют вставочными.

Таблица 4.1

Локализация различных эпителиев (по Э. Г. Улумбекову и Ю. А. Чельшеву, 1997)

Вид эпителия	Локализация в органах
Однослойный плоский	Плевра, брюшина, сердечная сумка
Однослойный кубический	Яичник, извитые каналцы нефрона
Однослойный цилиндрический	
железистый	Желудок
каемчатый	Кишечник, желчный пузырь
мерцательный	Воздухоносные пути, маточные трубы
Многослойный плоский	
неороговевающий	Роговица глаза, ротовая полость, пищевод
ороговевающий	Кожа
Многослойный переходный	Мочевой пузырь, мочеточник

В ряде случаев, однако, было показано, что в некоторых, считавшихся многорядными, эпителиях в действительности имеется однослойность, т. е. вершины всех клеток доходят до свободной поверхности, а вставочные клетки имеют форму не одной, а двух пирамид, соединенных вершинами. Такую форму клеток можно увидеть только на ультратонких, строго ориентированных срезах в электронный микроскоп.

Среди многослойных эпителиев выделяют ороговевающие и неороговевающие. Своеобразной разновидностью многослойного эпителия является переходный эпителий. Количество слоев в нем меняется в зависимости от степени наполнения органа, полость которого он выстилает (например, лоханок почек, мочевого пузыря и мочеточников). Эта классификация, хотя широко применяется, не дает представления о функциях и происхождении разных эпителиев.

Функциональная классификация. Наиболее полную характеристику эпителиальных тканей можно получить, пользуясь функциональной классификацией. Однако она имеет тот недостаток, что функции эпителиев весьма

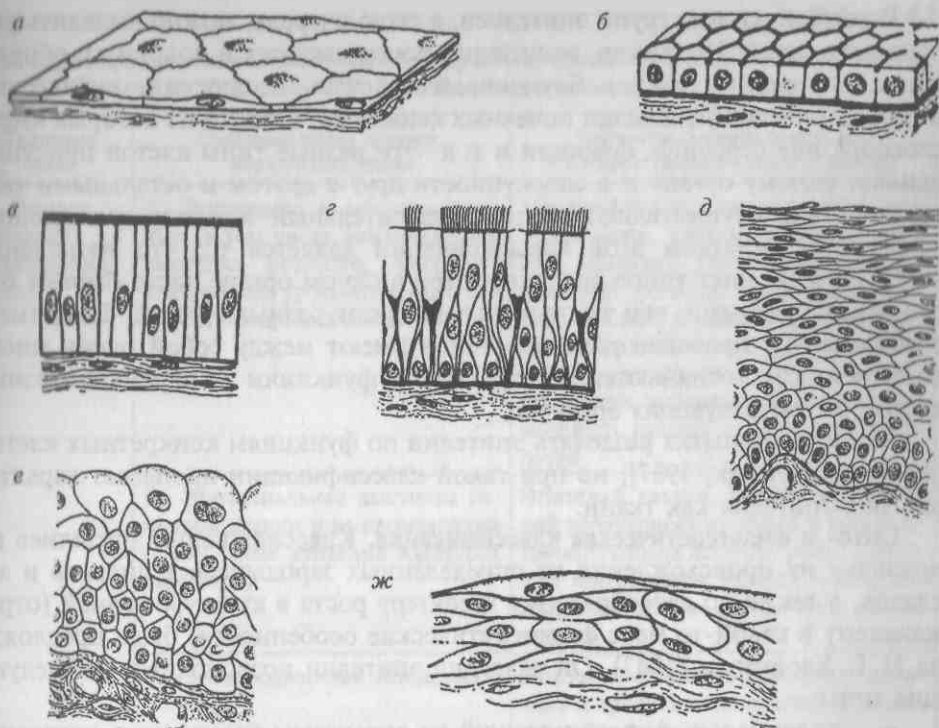


Рис. 4.1. Эпителиальные пласты:

a — однослойный плоский; *b* — однослойный кубический; *c* — однослойный цилиндрический каемчатый; *г* — однослойный цилиндрический многоядный мерцательный; *д* — многослойный плоский неороговевающий; *e* — многослойный переходный в нерастянутом состоянии; *ж* — многослойный переходный в растянутом состоянии (по Э. Г. Улумбекову и Ю. А. Чельшеву, 1997)

разнообразны и, если строго следовать этой классификации, она получится слишком дробной, особенно при систематизации эпителиев не только позвоночных, но и беспозвоночных животных. И все же, если остановить внимание на самых ведущих функциях эпителиев, — такая классификация оказывается приемлемой.

У большинства животных можно выделить следующие типы эпителиев по принадлежности их к тем или иным органам, обладающим своеобразными функциональными признаками:

1. Покровный (кожный) эпителий.
2. Эпителий желудочно-кишечного тракта.
3. Эпителий дыхательных путей.
4. Почечный эпителий.
5. Мезотелий.
6. Эпителий гонад.
7. Железистый эпителий и др.

В каждой из этих групп эпителиев, в свою очередь, можно выделить ряд разновидностей. Например, в эпителии почек имеются и подоциты, образующие внутренний листок боуеновой капсулы, и плоский, кубический и цилиндрический эпителии почечных канальцев, каждый из которых имеет своеобразное строение, функции и т. д. Эти разные типы клеток присущи, однако, одному органу и в совокупности друг с другом и остальными тканями органа осуществляют общий выделительный и осморегулирующий эффект. Недостатком этой классификации является то, что назначение и структура разных типов эпителиоцитов в одном органе часто бывают более разнообразными, чем эпителиальных клеток разных органов. Например, эпителиоциты протоков разных органов имеют между собой очень много общего и резко отличаются по структуре и функциям от паренхиматозных клеток соответствующих органов.

Делаются попытка разделять эпителии по функциям конкретных клеток [Альбертс Б. и др., 1987], но при такой классификации пропадает характеристика эпителия как ткани.

Онто- и филогенетическая классификация. Классификация эпителиев по признаку их происхождения из определенных зародышевых листков и закладок, а также по своеобразному характеру роста в культуре тканей (отражающему в какой-то мере филогенетические особенности) была предложена Н. Г. Хлопиным (1947). Он разделил эпителии позвоночных на следующие типы:

- эпидермальный, возникающий из эктодермы (покровные эпителии, кожные железы, эпителии ротовой полости и слюнных желез);
- энтеродермальный, происшедший из энтодермы (эпителий желудка, кишечника, печени, поджелудочной железы);
- целонефродермальный, образовавшийся из мезодермы (эпителий гонад, почек, мезотелий);
- эпендимоглиальный, развивается из зачатка нервной трубки (эпендимная глия);
- ангиодермальный, имеющий мезенхимное происхождение (эндотелий сосудов).

Часть исследователей, однако, последние две разновидности ткани не относят к эпителиям. Выстилку спинномозгового канала и желудочков мозга — эпендиму — они относят к нервной ткани, а выстилку кровеносных сосудов — эндотелий — к тканям внутренней среды.

В. П. Михайлов (1972, 1980), исходя из представления о том, что источниками развития тканей определенного типа бывают не зародышевые листки (или их части), а одинаковым образом детерминированные комплексы клеток (зачатки) независимо от их формального расположения в том или ином зародышевом листке, предложил следующую классификацию тканей (табл. 4.2). В один тканевой тип В. П. Михайлов объединил разные ткани, но образованные из общих зачатков и способные в ряде условий переходить друг в друга (метаплазировать).

Таблица 4.2

Классификация эпителиальных тканей по принципу филогенетической разнородности (по Н. Г. Хлопцу и В. П. Михайлову, с изменениями, 1980)

Тканевые типы	Эмбриональные зачатки, образующие ткани	Конкретные ткани, входящие в соответствующий тип или подтип
1. Эпидермальный (анизодермальный)	А. Эпидермис и его производные (в том числе эпителиальная выстилка ротового, анального впаиваний, уrogenитального синуса и вольфовых каналов)	Многослойный ороговевающий эпителий кожи, глотки, ротовой полости, анальной области, влагалища; эпителий сальных, потовых, молочных, слезных и слюнных желез; аденогипофиз; эпителий рогаговицы, простаты, эпидидимиса и семявыносящих путей; эпителий лоханки почки, мочевого пузыря и мочевыносящих путей
	Б. Эпителиальная выстилка гольной кишки и ее производные (в том числе эпителий жаберных карманов)	Эпителий глотки, пищевода, эпителий воздухоносных путей и респираторного отдела легкого, жабр; эпителий щитовидной железы, околощитовидных желез и эпителий остова тимуса
	В. Внезародышевая эктодерма	Эпителий амниона, пупочного канатика и трофобласта; эпителий серозных оболочек
2. Энтероцелодермальный (изодермальный)	А. Эпителиальная выстилка среднего отдела кишечника и ее производных	Однослойный эпителий желудка, кишечника, желчного пузыря и желчевыносящих путей; паренхима печени и поджелудочной железы
	Б. Внезародышевая энтодерма	Однослойный эпителий желточного мешка и аллантоиса
	В. Эпителий целома	Мезотелий брюшной и грудной полостей, фолликулярные клетки гонад
	Мюллеровы каналы	Эпителий коркового вещества надпочечников, тека-клетки яичника; однослойный эпителий шейки и тела матки и яйцеводов
	Нефротом	Про-, мезо- и метанефрогенная ткань (в дефинитивной почке — эпителий нефрона и собирательных трубочек)

Классификация тканей, предложенная В. П. Михайловым, имеет ряд недостатков. В частности, эмбриональными зачатками в ней называются эпидермис, эпителий целома, эпителиальная выстилка средней кишки и ее производные. Эти структуры, как указывает А. А. Клишов (1975), едва ли целесообразно относить к эмбриональным зачаткам. Кроме того, в графу

«конкретные ткани» занесены не только ткани, но и клетки и органы (аденогипофиз и щитовидная железа).

А. А. Клишов (1975, 1984), разрабатывая проблему классификации тканей, считал, что она должна отражать стойкую детерминированность четырех тканевых систем, каждая из которых включает большое число групп и разновидностей тканей, возникших на основе дивергентной эволюции. Исходным и главным критерием при выявлении разновидностей тканей автором был взят принцип их детерминированности, следствием которой, является неспособность к превращениям тканей друг в друга и стойкое сохранение ими своих гистобластических потенций. В системе эпителиальных тканей А. А. Клишов выделял пять типов:

1. Эпителии кожного типа (эпидермис, эпителий роговицы, молочных, щитовидной, паращитовидной желез, тимуса, эпителий аденогипофиза, слизистой оболочки пищевода и эпителий воздухоносных путей: многорядный мерцательный, альвеолярный эпителий легких, переходный и влаглищный эпителий).

2. Эпителии кишечного типа (желудка, кишечника, печени, желчевыводящих путей и поджелудочной железы).

3. Эпителии почечного типа (эпителий различных отделов нефрона).

4. Эпителии целомического типа (мезотелий, эпителий семенных канальцев и семявыносящих путей, фолликулярный эпителий, эпителий яйцеводов и матки и коркового вещества надпочечников).

5. Эпителии глиального типа (эпендимный, периневральный, эпителий мозговых оболочек, десцеметов и хрусталиковый эпителий, пигментный эпителий сетчатки, глиальный эпителий органов слуха, обонятельный и вкусовой эпителий и хромаффинная ткань).

При конкретном распределении тканей по группам, однако, возникает ряд неувязок, так в группу эпителиев кожного типа автор относит столь несходные по структурам и функциям ткани, как эпидермис, эпителий щитовидной железы и альвеолярный эпителий. Здесь за основной признак было выбрано происхождение тканей. С другой стороны, эпителий почечный и целомический рассматриваются как отдельные типы, несмотря на их генетическую близость. Спорно относить к эпителиям эпендимную глию, а к глиальному типу — вкусовой эпителий.

Еще одну классификацию эпителиев, названную авторами комплексной, предлагают И. Н. Борисов и соавт. (1986) (схема 4.1). В ней учитывается как происхождение тканевых разновидностей, так и их специфическая органная принадлежность. В этой достаточно удачной классификации не слишком оправдано выделение авторами в отдельную группу вагинального эпителия, а эпителий почек и целомический нецелесообразно рассматривать, как отдельные типы, несмотря на их генетическую близость.

Существует еще целый ряд классификации эпителиев с учетом их пролиферативной активности, способности к регенерации и др. Каждая из приведенных классификаций имеет право на существование, особенно, если ткани изучаются и описываются под определенным углом зрения. Напри-

мер, исследуются процессы их развития, регенераторные способности, их пролиферативный пул и т. д., но только морфофункциональная классификация дает наиболее общую и существенную характеристику клеток в тканевых системах.

Все остальные классификации тканей имеют более частный характер.

В этой главе мы использовали классификацию эпителиев, учитывающую основной ведущий признак эпителиев — их пограничность, которая обуславливает их защитную и метаболические функции. Тем не менее, уже приведенные здесь классификации эпителиев говорят о большом разнообразии этих тканей по их морфологии, частным функциям и происхождению из всех трех зародышевых листков и разных закладок.

Классификация по свойствам пограничности. Строение и функции эпителиев как пограничных тканей в значительной мере определяются той средой, с которой они контактируют.

Схема 4.1

*Комплексная классификация эпителиев высших позвоночных
(по И. Н. Борисову и соавт., 1986)*



Классификация, отражающая морфофункциональные приспособления эпителиальных тканей к взаимодействию с окружающей средой, позволяет охарактеризовать эпителии по ведущему признаку, т. е. пограничности. Согласно предлагаемой классификации, эпителии можно разделить на следующие основные типы:

- 1) покровные (кожные) эпителии;
- 2) эпителии слизистых оболочек;
- 3) эпителии серозных оболочек;
- 4) эпителии паренхимы внутренних органов (респираторных отделов легких, канальцев почек, гонад, концевых отделов желез).

Последняя группа эпителиев сборная и характеризуется весьма высокой степенью специализации клеток в пределах каждого органа. Среди них можно выделить группу собственно паренхиматозных клеток и клеток протоковых. В ряде случаев, однако, последние справедливо отнести к группе эпителиев слизистых оболочек. На основе этой удобной, хотя тоже не достаточно совершенной классификации мы и будем строить в дальнейшем описание разных типов эпителиев. Разумеется, предлагаемая классификация эпителиев не лишена недостатков, но она позволяет широко охарактеризовать морфофизиологические особенности этих тканей, основное назначение которых — выполнение пограничной в самом широком смысле слова функции в контакте с разной и в различной степени изменчивой окружающей средой. Для решения ряда специальных задач пригодны и все упомянутые выше классификации эпителиев.

БАЗАЛЬНАЯ МЕМБРАНА (БАЗАЛЬНАЯ ПЛАСТИНА)

Важнейший из названных нами признаков эпителия — это расположение его в виде пласта, который формируется на базальной мембране, объединяющей клетки в единый комплекс. Поскольку названная структура не является мембраной в принятом в настоящее время смысле этого слова, во избежание путаницы многие используют более нейтральный термин — базальная пластина. Эти два термина употребляются как синонимы.

Базальная мембрана была описана еще задолго до появления электронной микроскопии и характеризовалась как некая пластинка, поперечником более 0,2 мкм, отделяющая эпителиальный пласт от подлежащей соединительной ткани. Хотя ее наличие считали одним из типичных признаков именно эпителиев, в настоящее время это образование обнаружено и в других тканях (гладкомышечной, жировой, поперечнополосатых мышечных волокнах). Тем не менее, наиболее четко выражена базальная мембрана именно в эпителиях.

Базальная мембрана под электронным микроскопом состоит из четырех слоев: базальной цитолеммы (7—9 нм толщиной); электронно-прозрачного слоя, называемого светлой пластинкой (*lamina lucida*, толщиной 50—70 нм); темной пластинки (*lamina densa*, толщиной 30—100 нм), содержащей фибриллярные структуры, впаянные в однородный матрикс; фиброретикулярной пластинки (*lamina fibroreticularis*), представляющей собой упорядоченно

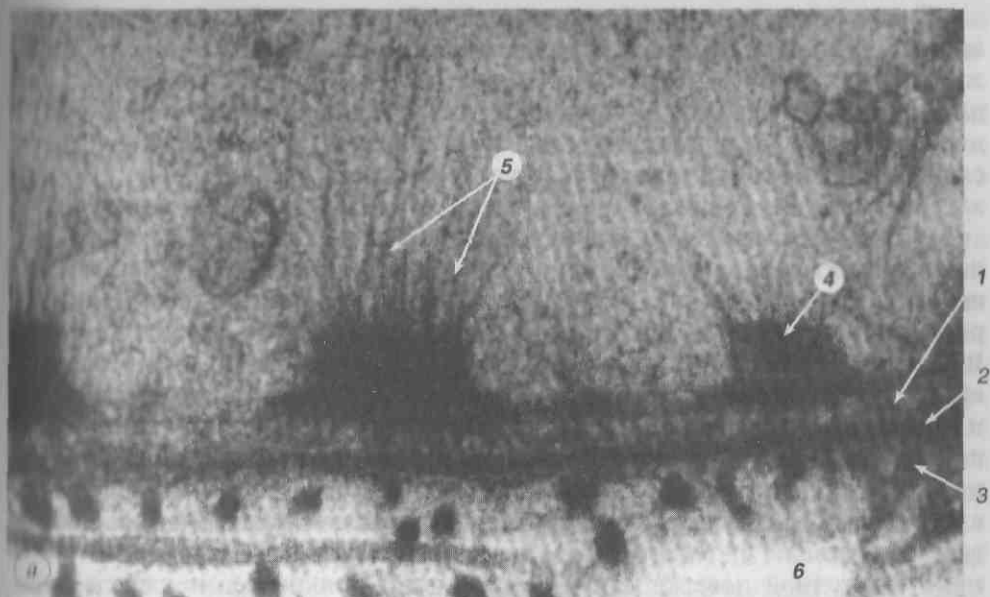
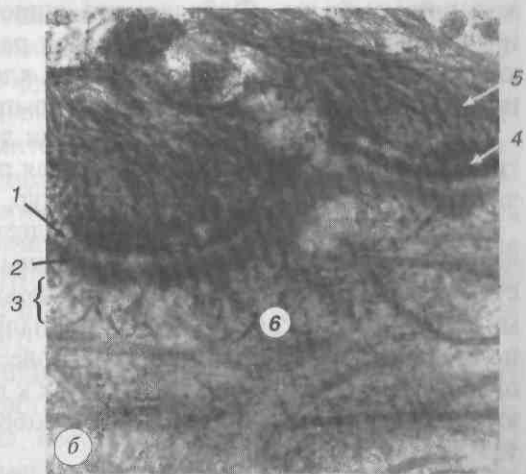


Рис. 4.2. Электронные микрофотографии (а, б) базальной мембраны и гемидесмосом в эпидермисе человека:

1 — светлая пластинка; 2 — темная пластинка; 3 — фиброретикулярная пластинка; 4 — гемидесмосома; 5 — пучки тонофиламентов; 6 — сосочковый слой дермы (препарат В. И. Семкина и Е. В. Виноградовой). Ув.: а — 100 000; б — 30 000



расположенные фибриллы коллагена-IV, ориентированного послойно во взаимноперпендикулярном направлении и при этом параллельно поверхности эпителиального пласта (субэпидермальное сплетение). Толщина этого слоя может достигать нескольких микрометров, и преимущественно за счет него базальная мембрана бывает видна при светооптическом микроскопировании (рис. 4.2). Однако в современной литературе под базальной мембраной обычно подразумевают совокупность только двух слоев — светлой и темной пластинок, общей толщиной около 100—150 нм, которые обнаруживаются под электронным микроскопом. В некоторых работах базальной мембраной называют одну темную пластинку.

При использовании метода глубокого замораживания с замещением базальная мембрана выглядит гомогенной, а по краям хорошо замороженной зоны находится область артефактов, где и видны laminae lucida, densa и fibroreticularis. Возможно, что при принятой методике фиксации происходит перемещение и агрегация веществ, приводящая к образованию плотного слоя на некотором расстоянии от плазмолеммы, а замораживание ограничивает перемещение веществ.

В базальных мембранах выявлены коллаген IV и в меньшей степени коллаген V, проколлаген и неколлагеновые белки: высокомолекулярные гликопротеины — ламинин и фибронектин, а также сульфатированные гликопротеины — энтактин и нидоген, связывающие ламинин с коллагеном IV. В базальных мембранах находятся и протеогликаны, содержащие гепарансульфат, обеспечивающие процессы фильтрации. Ламинин, фибронектин и коллаген IV довольно равномерно распределены в темной пластинке, но концентрация ламинина выше со стороны плазмолеммы, а фибронектина — со стороны соединительной ткани. Ламинин и фибронектин, будучи адгезивными гликопротеидами матрикса, с помощью своих доменов связываются не только с коллагеном IV, но и с рецепторными белками (интегринами) клеточной поверхности и обеспечивают прикрепление клетки к базальной мембране. Фибронектин широко распространен во всех тканях, интерстиции и базальных мембранах разных типов клеток, в то время как коллаген IV и ламинин образуются в клетках эпителия. Это говорит о важной роли эпителиоцитов в синтезе компонентов базальной мембраны.

Архитектоника базальных мембран довольно сложна, особенно в области гемидесмосом. В этом месте светлая полоска, богатая ламинином, истончается и в ней появляется ряд структур, о которых будет сказано далее.

В базальных мембранах найден адгезивный белок калинин — специфический компонент базальной мембраны многослойного эпителия. Это дисульфид-связанный гетеромер палочковидной формы с двумя глобулярными доменами на концах. В функциональном отношении он оказался более полноценным, чем ламинин, т. к. более полно осуществляет прикрепляющую функцию эпидермальных клеток к дерме. С калинином взаимодействуют два интегральных белка ($\alpha 3\beta 1$ и $\alpha 6\beta 1$), тогда как ламинин связывается только с одним белком ($\alpha 6\beta 1$).

В темной пластинке находятся глобулярные и фибриллярные образования, заключенные в матрикс. В соответствии со схемой, предложенной В. Е. Соколовым с соавторами (1988), в темной пластинке по границе со светлой располагается слой протеогликанов, далее — слой коллагена IV, а ближе к соединительной ткани — слой коллагена V. Вблизи гемидесмосом со стороны дермы в базальную мембрану внедряются пучки заякоривающих волокон (см. рис. 4.2). Они состоят из микрофибрилл, собранных в пучки, с неправильной поперечной исчерченностью. Многие авторы считают заякоривающие волокна седьмой формой коллагена. В дерме пучки расходятся, образуя сеть. Функциональное назначение отдельных компонентов базальной мембраны не всегда можно объяснить, но в целом в области гемидесмо-

сом осуществляется более выраженное, чем в других местах, прикрепление клеток эпидермиса к дерме, механическая поддержка эпидермиса, и создается барьер для транспорта веществ через эти соединения.

Базальная мембрана, находясь на границе эпителия и соединительной ткани, является связующим и одновременно разъединяющим слоем для этих двух тканей. Поскольку эпителий лишен собственных сосудов, обеспечение эпителиоцитов питательными веществами идет через базальную мембрану. Гликозаминогликаны этой структуры служат избирательным фильтром для проникновения из интерстиция тех или иных веществ, растворенных в воде.

Влияние внешних факторов на ткани внутренней среды идет через эпителий и базальную мембрану, которая, таким образом, является селективным фильтром двустороннего характера защитно-приспособительного назначения. Она служит и избирательным барьером для клеток, пропуская через себя макрофаги и лимфоциты, но задерживая прохождение фибробластов.

Важную механическую нагрузку несет электронно-прозрачный слой (*lamina lucida*), в котором концентрируются в большом количестве ионы Ca^{2+} и немного трудноперевариваемых протеазами белков. При удалении Ca^{2+} из этого слоя с помощью бескальциевой среды (ЭДТА) клетки легко отделяются от остальной части базальной мембраны. Очевидно, ионы кальция служат для прочного соединения эпителия и соединительной ткани. Опорную роль при этом играют коллагены, а ламинин, фибронектин и калонин выполняют прикрепляющую функцию.

Итак, базальная мембрана укрепляет эпителиальный пласт на соединительной ткани, стабилизирует архитектуру базальных частей клеток, обеспечивает селективный обмен эпителия с подлежащими тканями, амортизирует в какой-то степени механические воздействия, оказываемые на эпителий. Выполняя роль двусторонних избирательных фильтров базальные мембраны могут влиять на дифференцировку клеток и играть важную роль в регенерации, направляя движение пролиферирующих клеток и определяя пространственную организацию всего эпителиального пласта.

Базальные мембраны несут и защитные функции. Благодаря высокому отрицательному заряду гликозаминогликаны в базальных мембранах способны накапливать многие токсины, сосудоактивные амины и комплексы антиген—антитело (АГ—АТ), что имеет важное значение при разных патологических состояниях. Базальные мембраны вовлекаются в патогенез таких заболеваний как герпетиформный дерматит, герпес беременных, пемфигоид, синдром Гудпасчера (гломерулонефрит с образованием АТ к коллагену IV базальных мембран). Изменяются базальные мембраны и при диабете, красной волчанке, аденокарциноме грудной железы. Нарушения структуры ламинина описаны при вялости кожи (*cutis laxa*) и врожденном буллезном эпидермолизе. При развитии некоторых раков наблюдается дезинтеграция участков базальных мембран, что способствует метастазированию. Следует отметить, что базальные мембраны различных эпителиев несколько отличаются друг от друга не только по толщине, но и составу и способны изменять

свой особенности в зависимости от функционального назначения и состояния ткани в норме и патологии.

Эпителиоциты базального слоя многослойного эпителия и разных типов однослойного эпителия укрепляют связь с базальной мембраной с помощью гемидесмосом (полудесмосом). Эти образования богаты специфическими белками с молекулярной массой 230 и 500 кД, которые обеспечивают эту связь. Гемидесмосомы напоминают половину десмосом (см. ниже) и состоят из одного диска (пластинки прикрепления), содержащего десмоплакнины I и II, расположенные вблизи базальной плазмолеммы со стороны цитоплазмы, и примыкающих к диску тонофиламентов. Но есть и значительные отличия этих образований от десмосом. Так, в гемидесмосомах многослойного эпителия выявляются интегрины $\alpha 6/\beta 4$. В них нет плакоглобина обязательного для десмосом, но присутствует пемфигоидный АГ (Ca^{2+} -связывающий белок из семейства кадгеринов), отсутствующий в пластинке прикрепления десмосом. Если к пемфигоидному АГ вырабатываются АТ, взаимодействующие с этим АГ, происходит отслоение эпителия кожи от базальной мембраны и образование пузырей (неакантолитическая пузырчатка). Специфичность белкового состава гемидесмосом и своеобразие в их расположении только около базальной мембраны делают неправомерным представление об гемидесмосомах как просто «половинках» десмосом.

Покровный эпителий кожи

СТРОЕНИЕ ЭПИДЕРМИСА

Многослойный ороговевающий эпителий образует эпидермис кожи и состоит из нескольких слоев клеток — кератиноцитов (кератоцитов), разных по структуре и свойствам (рис. 4.3).

Самый глубокий *базальный слой* располагается на базальной мембране и строится из одного ряда преимущественно цилиндрических клеток (рис. 4.4). В их цитоплазме содержится мало цистерн гранулярной эндоплазматической сети (ГЭС), много свободных рибосом, тонкие нити, называемые тонофиламентами (прототонофибриллами). Их относят к промежуточным филаментам. Эти нити состоят из предшественника кератина — прекератина (с молекулярной массой 50—58 кД) и собраны в пучки, ориентированные, в основном, по продольной оси клетки. В кератиноцитах базального слоя находятся немногочисленные митохондрии и слабо развитый комплекс Гольджи. Встречаются единичные гранулы меланина (число их увеличивается в загорелой коже). Ядра базальных клеток имеют мелко диспергированный хроматин. Базальная поверхность клеток данного слоя снабжена пальцевидными выростами, вдающимися в базальную мембрану, что обеспечивает более прочную связь эпителия с соединительной тканью (рис. 4.5). В отдельных участках на базальной плазматической мембране находятся гемидесмосомы, описанные ранее (см. рис. 4.2, б).

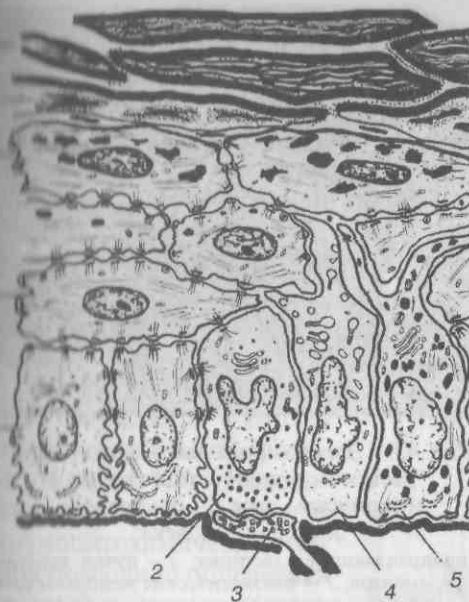


Рис. 4.3. Схема строения эпидермиса человека:

1 — кератиноцит базального слоя; 2 — клетка Меркеля; 3 — нервная терминаль; 4 — клетка Лангерганса; 5 — пигментная клетка; 6 — кератиноцит шиповатого слоя; 7 — кератиноцит зернистого слоя; 8 — кератиноцит блестящего слоя; 9 — роговая чешуйка (корнеоцит)

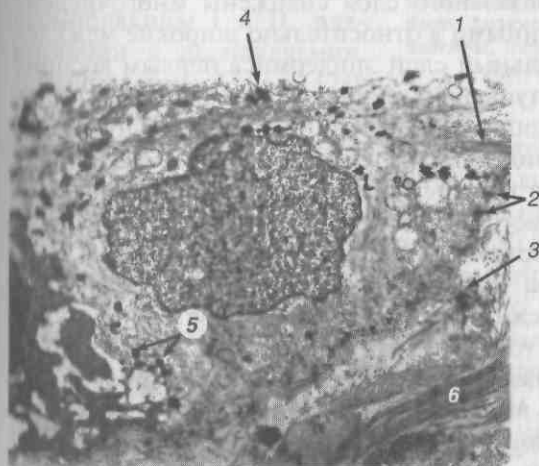


Рис. 4.4. Электронная микрофотография клетки базального слоя эпидермиса человека:

1 — тонофиламенты; 2 — гемидесмосомы; 3 — базальная мембрана; 4 — десмосомы; 5 — меланосомы; 6 — коллагеновые волокна (препарат В. И. Семкина, И. Н. Михайлова, Е. В. Виноградовой). Ув. 15 000

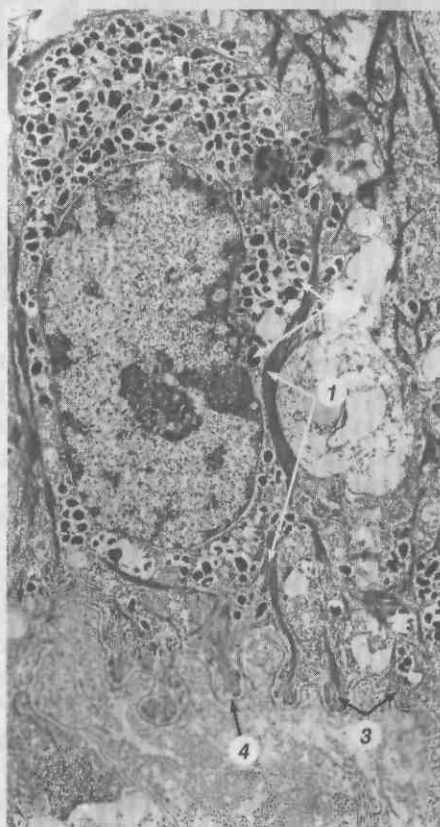


Рис. 4.5. Электронная микрофотография кератиноцита базального слоя эпидермиса человека после ультрафиолетового облучения:

1 — меланосомы; 2 — пучки тонофиламентов; 3 — выросты базальных частей эпителиоцитов; 4 — базальная мембрана (препарат В. И. Семкина, И. Н. Михайлова, Е. В. Виноградовой). Ув. 6000

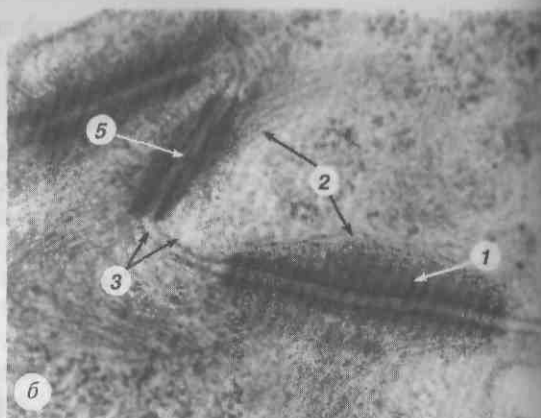
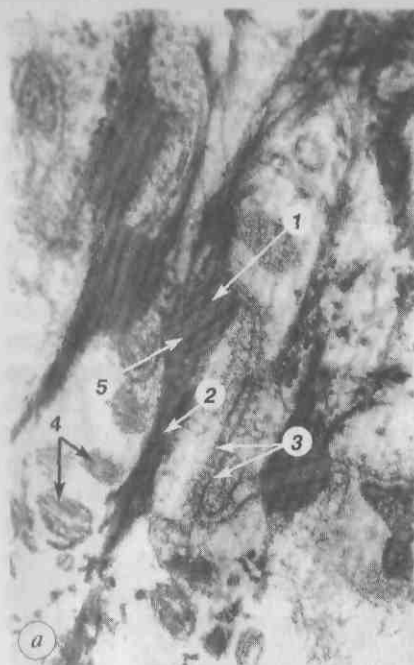


Рис. 4.6. Электронные микрофотографии десмосом в шиповатом слое (а) и зернистом слое (б) покровного эпителия человека:

1 — прикрепляющая пластинка; 2 — пучки кератиновых филаментов; 3 — плазматические мембраны соседних клеток; 4 — гранулы Одленда; 5 — слоистый междесмосомальный цемент (препарат Е. В. Виноградовой, В. И. Семкина, И. Н. Михайлова). Ув. 50 000

Боковые поверхности клеток базального слоя снабжены многочисленными интердигитациями, направленными в относительно широкие межклеточные пространства. Именно базальный слой эпидермиса первым воспринимает питательные вещества, поступающие в эпителий диффузным путем или с помощью пиноцитоза из соединительной ткани через базальную мембрану. Клетки этого слоя интенсивно делятся, причем основная масса новообразованных клеток перемещается в вышерасположенные слои, а небольшое число клеток (стволовых) остается в базальном слое и, редко делясь, поддерживает существование эпидермиса как обновляющейся ткани.

На поверхности кератиноцитов имеются многочисленные структуры, обеспечивающие соединение их между собой. На уровне световой микроскопии эти образования выглядят тонкими перемычками между клетками. Много лет тому назад они были названы клеточными мостиками. При их электронном микрофотографировании выяснилось, что слияния соседних клеток с помощью клеточных мостиков не происходит. Эти структуры представляют собой сложные связующие комплексы, получившие название десмосомы (рис. 4.6, а, б). В области десмосомы у кератиноцитов часто наблюдаются направленные навстречу друг к другу выросты цитоплазмы, покрытые плазмолеммой. Они цементируются друг с другом электронноплотным веществом. Клетки эпителия разных типов всегда обладают этими контактами, хотя в некоторой степени десмосомы различаются по составу интегральных и трансмембранных белков. В настоящее время принято считать, что десмосома представляет собой комплекс локально расположенных

и обычно симметричных компонентов, в состав которого входят две прикрепляющие (цитоплазматические) пластинки, расположенные вблизи внутренней стороны плазмолеммы, два ограниченных участка плазматической мембраны и десмоглея, находящаяся во внеклеточном пространстве. Прикрепляющая пластинка связывается с пучками промежуточных филаментов (рис. 4.7). Использование биохимических и иммуноцитохимических методов позволило определить белковый состав десмосом. В цитоплазматической пластинке выявлено четыре негликозилированных белка: десмоплакины I и II, плакоглобин и десмокальмин. Десмоплакины I и II (240 и 210 кД) — тесно связанные белки, причем первый обнаруживается в пластинках прикрепления любых десмосом, тогда как второй — только в многослойном эпителии. Плакоглобин находится во всех пластинках прикрепления (как и в промежуточных контактах). Десмокальмин (240 кД) осуществляет прикрепление промежуточных (кератиновых) филаментов к цитоплазматической пластинке. Этим достигается прочность самого цитоскелета и связь с соседними клетками, создающая препятствие к изменениям формы клеток, механическим повреждениям, поддерживается целостность пласта и его функциональная интеграция. Недавно получены данные, что комплекс десмосомы и промежуточных филаментов стабилизируется еще одним белком 08LAG (140 кД).

Помимо белков цитоплазматической пластинки в состав десмосом входят Ca^{2+} -связывающие трансмембранные белки (кадгерины): десмоглеины I и II (150 и 97—118 кД) и десмоколлины I и II. Их экстраклеточные домены находятся в десмоглее и они закрепляются ионами Ca^{2+} . Ширина десмоглевой зоны составляет 20—30 нм, толщина прикрепляющей пластинки — 10—40 нм, а весь комплекс десмосомы имеет поперечник около 80—160 нм и протяженность около 200—250 нм. Последняя может сильно варьировать в клетках разных слоев эпидермиса. Таким образом, в десмосо-

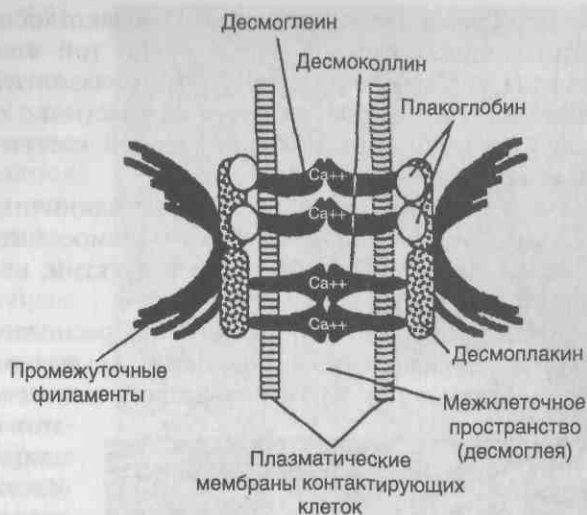


Рис. 4.7. Схема организации десмосомы.

Плазматические мембраны клеток разделены промежутком 20—30 нм, в котором находятся внеклеточные части кальций-связывающих белков: десмоглеина и десмоколлина. К внутренней (цитоплазматической) поверхности плазматической мембраны прилежит прикрепляющая (цитоплазматическая) пластинка с влитенными в нее промежуточными филаментами. В этой пластинке содержатся десмоплакины, плакоглобин и часть молекулы десмоглеина (по Э. Г. Улумбекову и Ю. А. Чельшеву, 1997)

ме образуется две линии связи: 1) плакоглобин (в цитоплазматической пластинке одной клетки) — десмоглеин той же клетки — десмоглеин другой клетки — плакоглобин другой цитоплазматической пластинки; 2) десмоплакины (в цитоплазматической пластинке одной клетки) — десмоколлин той же клетки — десмоколлин другой клетки — десмоплакин другой цитоплазматической пластинки.

В десмосомах содержатся также единичные протеины — десмоглеин III (22 кД), который найден только в десмосомах эпидермиса, а также десмоплакины III и IV, десмокальмин и плектин, но их точная топография в этих контактах еще не определена.

Над базальным слоем эпителия располагается несколько рядов (4—8) клеток, называемых шиповатыми, крылатыми или остистыми. Совокупность этих клеток составляет второй, *шиповатый или остистый, слой*. Часто

этот слой вместе с базальным объединяют в единый ростковый. Клетки имеют неправильные очертания. Они снабжены крыловидными выростами, внедряющимися между соседними клетками. От слоя к слою эти клетки постепенно уплощаются (рис. 4.8), имеют все органеллы, а также многочисленные тонофиламенты, собранные в пучки — тонофибриллы, видимые в световой микроскоп. Они содержат белок альфа-кератин или его предшественник — прекератин. Эти клетки способны к митотическому делению, но число делящихся клеток становится меньше по мере удаления клеток от базального слоя. В клетках верхних частей шиповатого слоя появляются овальные гранулы (300—400 на 100—150 нм), названные кератиносомами (кератосомами, ламеллярными гранулами, или гранулами Одленда). Эти гранулы имеют пластинчатое содержимое (стопки мембранных дисков или тяжей поперечником 6—8 нм). Слоистость кератиносом связана с наличием фосфолипидов. Кроме того, в них содержатся лизосомные энзимы и нейтральные сахара, связанные



Рис. 4.8. Электронная микрофотография покровного эпителия человека:

1 — роговой слой; 2 — зернистый слой; 3 — шиповатый слой; 4 — базальный слой (препарат Е. В. Виноградовой, В. И. Семкина и И. Н. Михайлова). Ув. 4000

с липидами и белками (рис. 4.9). В верхних частях следующего — зернистого слоя из этих гранул выделяются мембранные структуры путем экзоцитоза в межклеточное пространство, которые сливаются конец в конец и образуют видимый под электронным микроскопом слоистый липидный защитный слой. Очевидно, гранулы Одленда играют роль в формировании межклеточного цемента и барьера против проникновения чужеродных материалов и бактерий в подлежащие ткани. Кроме того, кератиносомы проявляют гидролазную активность, выделяя, в частности, кислую фосфатазу и арилфосфатазу и этим участвуют в подготовке эпителиальных клеток к слущиванию в ходе ороговения.

Недифференцированные клетки базального слоя содержат в высокой концентрации вещества катехоламинной системы (норадреналин, адреналин), способные индуцировать бета-2-адренорецепторы. Стимуляция последних способствует процессу цитодифференцировки. В вышерасположенных слоях эпидермиса биосинтез катехоламинов уменьшается и цитодифференцировка постепенно замедляется.

Над ростковым слоем располагается третий, *зернистый слой*. Клетки этого слоя лежат в 3—4 ряда и имеют несколько уплощенную форму. Они соединяются с соседними клетками с помощью десмосом. Их ядра имеют конденсированный хроматин, в цитоплазме хорошо видны пучки тонофиламентов, ориентированные вдоль длинной оси клетки, т. е. параллельно поверхности пласта. Наиболее характерным признаком этого слоя является наличие в клетках крупных гранул, окрашивающихся гематоксилином и названных кератогиалиновыми. В этих гранулах содержатся белки, богатые гистидином и цистеином, протеогликаны и гликопротеины (рис. 4.10). Иммунофлуоресцентным методом в гранулах выявлен богатый гистидином белок — филаггрин, характерный только для кератогиалина. Кератогиалиновые гранулы эпидермиса человека и крысы имеют сходное строение. Внутри них содержатся пучки филаментов невысокой электронной плотно-

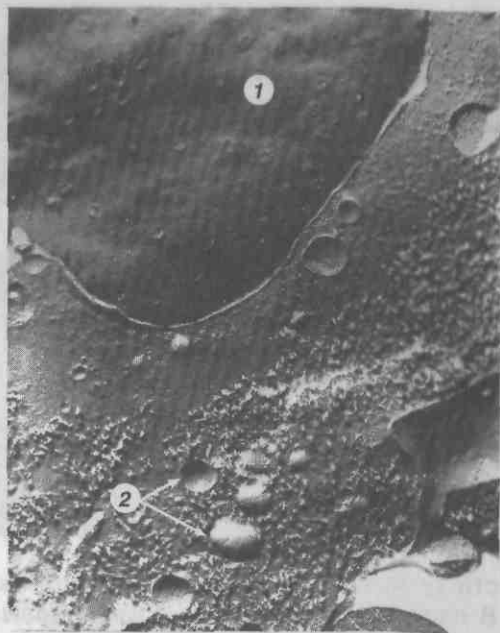


Рис. 4.9. Электронная микрофотография реплики, полученной методом замораживания-скальвания (с напылением углеродом и платиной) с участка кератиноцита человека. Видны ядерная (1) и цитоплазматическая (2) мембраны — гранулы Одленда (2) (препарат Е. В. Виноградовой). Ув. 30 000

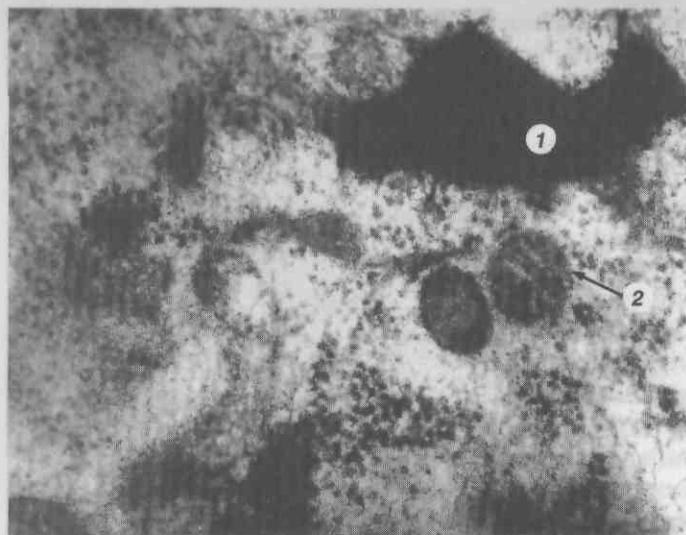


Рис. 4.10. Электронная микрофотография участка клетки зернистого слоя эпидермиса человека. В цитоплазме клетки видны лишённые оболочек кератогиалиновые гранулы (1) и гранулы Олденда (2) (препарат Е. В. Виноградовой, И. Н. Михайлова и В. И. Семкина). Ув. 50 000

сти (у крыс эти филаменты расположены только по периферии гранулы). В плотном матриксе кератогиалиновых гранул обнаруживается мелкая зернистость, часто образующая кристаллические структуры. Эти гранулы лишены окружающей мембраны и имеют неправильную форму (см. рис. 4.8 и 4.10). Иногда кератогиалиновые гранулы выглядят аморфными.

Зернистый слой переходит в неволосянной части кожи, в толстом эпидермисе, в четвертый — *блестящий слой*. Блестящий слой состоит из 1—4 рядов сильно уплощенных эозинофильных клеток, заполненных светопреломляющей волокнистой массой. В этих клетках кератогиалиновые гранулы как бы расплываются, ядра подвергаются кариорексису и кариолизису, другие органеллы разрушаются. Такой слой погибающих клеток сменяется многочисленными, особенно на подошвах ладоней и подушечках пальцев, рядами плоских роговых чешуек, образующих самый поверхностный *роговой (кератиновый) слой* эпидермиса.

Роговые чешуйки представляют собой резко ограниченные, плоские элементы (корнеоциты) с четко выраженными границами. Основная часть роговой чешуйки заполнена электронно-прозрачными фибриллами альфа-кератина диаметром 8—12 нм. Между фибриллами располагается электронно-плотный матрикс из аморфного гамма-кератина (или низкомолекулярного альфа-кератина, богатого гистидином), а в центре чешуйки накапливаются относительно низкомолекулярные продукты гидролиза, не имеющие видимой структурной организации. При приготовлении препаратов для световой микроскопии эти вещества обычно вымываются, в результате чего во многих роговых чешуйках бывает видна полость. Сверху и снизу роговые чешуйки лишены десмосом, и верхние, и нижние поверхности корнеоцитов кажутся гладкими. Однако с помощью сканирующей электронной микроскопии обнаружено, что их поверхности имеют выросты, гребни

и впадины [Соколов В. Е. и др., 1988]. Выделяемый гранулами Одленда липидный материал образует слоистый цемент, скрепляющий корнеоциты друг с другом (рис. 4.11). По периметру каждая чешуйка имеет электронно-плотную зону, толщиной 30—35 нм и протяженностью около 100—150 нм, которой она связывается с чешуйками соседних клеток. Эти соединения называются сквамосомами. Считают, что сквамосомы возникают путем смещения десмосом в клетках верхних слоев эпидермиса к латеральным границам уплощающихся клеток. Связывание сквамосомами соседних роговых чешуек одного уровня в единый пласт обеспечивает возможность свободного сдвигания пласта из многих чешуек. При этом создается оптимальный механический барьер при минимуме строительного материала. Ультрамикроскопическое строение сквамосом сходно с десмосомами, но протяженность их значительно большая, поскольку они опоясывают уплощенную чешуйку (рис. 4.12). В межклеточном пространстве в роговом слое долго сохраняется слоистый липидный материал.

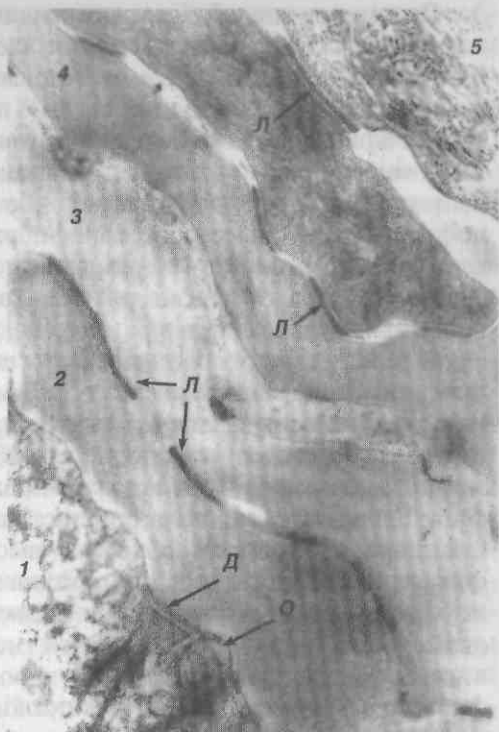


Рис. 4.11. Электронная микрофотография эпидермиса человека. Видна часть клетки зернистого слоя (1) с десмосомой (Д) и выделяющейся из клетки гранулой Одленда (О); клетки блестящего слоя (2, 3, 4) имеют однородное содержимое, а между ними располагается липидный материал слоистого характера (Л); клетки рогового слоя (5) богаты кератиновыми филаментами (препарат Е. В. Виноградовой, В. И. Семкина и И. Н. Михайлова). Ув. 45 000

Рис. 4.12. Электронная микрофотография участков двух клеток рогового слоя с извилистыми боковыми границами (стрелки) и накопления в межклеточном пространстве слоистой массы липидов (преимущественно керамидов), образующий слоистый «цемент» (препарат Е. В. Виноградовой, В. И. Семкина). Ув. 90 000



Ороговение эпидермиса и его слушивание. Процесс превращения эпителиальной клетки в роговую чешуйку весьма сложен и недостаточно изучен. В течение ороговения прекератиновые филаменты — предшественники кератиновых фибрилл (диаметром 7—8 нм), постепенно начинают утолщаться за счет присоединения белков, богатых сульфгидрильными группами и гистидином. Их диаметр при этом становится равным 10—12 нм. В синтезе прекератина принимают участие рибосомы, концентрирующиеся вблизи тонофиламентов. Далее прототонофибриллы собираются в пучки, связывающиеся с плазмолеммой через десмосомы, и превращаются в кератиновые фибриллы. При повреждении десмосом или отделении от них тонофибрилл ороговение прекращается.

В верхних участках шиповатого слоя начинается синтез кислого белка профилагрина, который после фосфорилирования и посттрансляционных модификаций превращается в филаггрин. Он приобретает свойства основного белка и становится способным образовывать комплексы с кератиновыми филаментами. Слияние кератиновых гранул с утолщенными прототонофибриллами происходит в присутствии неорганических солей. Именно зернистый слой является областью высокой концентрации и стабилизации филаггрин. В глубокой зоне рогового слоя начинается его разрушение и в верхних участках рогового слоя филаггрин не обнаруживается. При катаболизме филаггрин обнаруживается гистидин и далее образуется уриконовая кислота. Последняя играет важную роль в защите кожи от действия ультрафиолетовых лучей, которые она поглощает. Другой продукт разрушения филаггрин — пиролидонкарбоксилловая кислота. Это вещество обладает большой гигроскопичностью и обеспечивает тем самым сохранение воды в верхних слоях эпидермиса даже в условиях повышенной сухости окружающего воздуха. Полученные данные говорят о том, что молекулы катаболизма филаггрин не ограничиваются участием в ороговении, а имеют более разнообразные функции.

Другой специфический белок зернистого слоя — инволюкрин. В этом слое он растворен и располагается вокруг кератогиалиновых зерен. В дальнейшем, он переходит в нерастворимую форму и вместе с кератолинином включается в состав стенок клеток рогового слоя, утолщая их почти вдвое, особенно их верхнюю часть (маргинальный слой). При этом в кератолидине возникают дополнительные гамма-глутамил-Е-лизиновые связи между остатками лизина в одном полипептиде и остатками глутамина в другом, делающие этот белок устойчивым к действию сильных кислот и щелочей. Такую реакцию катализирует фермент транскглутаминаза. В результате — на внутренней поверхности плазмолеммы корнеоцита создается устойчивая к внешним воздействиям маргинальная полоса, толщиной 12—15 нм, не содержащая кератина. Существование таких маргинальных полос характерно только для ороговевающего эпителия. Открыт еще один, возможно главный, предшественник рогового вещества — богатый цистеином белок лорикрин. Он локализован в кератогиалиновых гранулах и, по-видимому, участвует в конечных стадиях ороговения.

Во всех слоях эпидермиса содержатся липиды. В базальном слое преобладают фосфолипиды (фосфатидилхолин и сфингомиелин). В гранулярном (зернистом) слое, помимо фосфолипидов, обнаруживается холестерол, жирные кислоты и появляются церамиды. В роговом слое в высокой концентрации содержатся церамиды (их почти в 4 раза больше, чем в зернистом слое), высоко содержание жирных кислот и холестерола. Эти гидрофобные липиды ответственны за проницаемость эпидермиса. Фосфолипиды в роговом слое не выявляются.

Следовательно, состав и содержание липидов в процессе ороговения значительно изменяются. Существенно отметить, что синтез липидов и ферментативное расщепление происходят во всех слоях эпидермиса, а их выделение в межклеточные пространства можно рассматривать как секреторный процесс. В глубоких участках рогового слоя липиды образуют прочные комплексы с белком и не выявляются обычными красочными реакциями (окраской суданом III), а в слущивающейся зоне рогового слоя, благодаря частичному разрушению этих комплексов, и появлению свободных стероидов, липиды выявляются. Среди них преобладает полярный липид ацилглюкозилцерамид-сфинголипид, структура и свойства которого определяют (вместе со свободными стеролами) барьерную функцию клеток рогового слоя. Углеводы в этих слоях почти не выявляются. Методом дифракции рентгеновских лучей установлено, что межклеточные липиды в роговом слое организованы в двухслойные ламеллярные структуры и содержат в кристаллическом виде холестерол. В верхних зонах рогового слоя происходит разрушение цементирующего клетки материала под действием ферментов, выделяемых кератиносомы. При десульфатировании холестерол-сульфата межклеточные ламеллярные структуры распадаются и начинается слущивание (десквамация) корнеоцитов. Распад мембранных бислоев межклеточных липидов, обуславливающий слущивание, осуществляется под действием стероид-сульфатаз, кислых лапаз и церамидаз, находящихся в роговом слое. Показано, что сульфатированный холестерол участвует в метаболизме экзогенных продуктов, проникающих в эпидермис.

Таким образом, барьерная функция корнеоцитов разнообразна. Наличие барьера, однако, не означает абсолютной непроницаемости эпидермиса для воды и растворов. Бислой липидов в роговом слое не образует непрерывную липидную фазу и в промежутках между липидными участками находится водная фаза. В верхних отделах рогового слоя цементирующие липиды не выявляются, что и облегчает слущивание роговых чешуек.

Следует иметь в виду, что описанный способ образования рогового вещества при участии прототонофибрилл и кератогиалиновых зерен не является единственным. В ряде случаев ороговение идет почти без участия прототонофибрилл. Так, при образовании кутикулы волоса кератинизация происходит главным образом путем слияния аморфных гранул трихогиалина, накапливающихся в эпителиоцитах. В других случаях (при образовании ногтей, когтей или коркового вещества волоса) кератогиалиновые гранулы в эпителиальных клетках не появляются, и образование рогового вещества

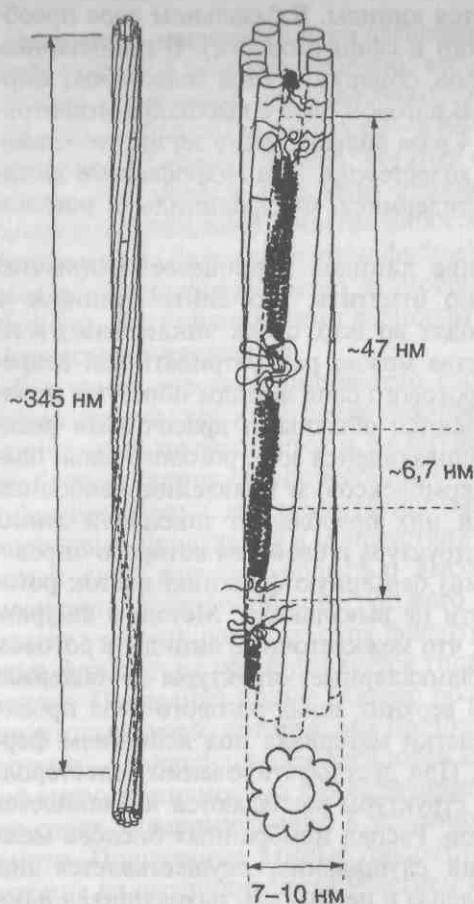


Рис. 4.13. Схема молекулярной организации филаментов кератина, составленная по данным дифракции рентгеновских лучей под малым углом и химических исследований. Три альфа-спиральных нити, переплетаясь, образуют филамент диаметром 2 нм. Несколько неспирализованных участков молекулы выступают наружу вблизи поверхности нити, которая, в основном, укладывается в виде спирализованной спирали. Гало из не-альфа-спиральных участков способствует взаимодействию с соседними нитями; 9 тройных цепей (блоков) образуют слабо извитую, вправо закрученную суперспираль длиной 345 нм из последовательно расположенных молекул длиной около 47 нм. На поперечном срезе кератиновые нити имеют вид 9-лепесткового цветка с отверстием в середине (по M. Steiner, J. S. Contieri, 1983)

бывает связано лишь с усиленным синтезом фибрилл. При этом ороговевшие клетки не слущиваются. Так возникает фиброзный кератин, в котором под электронным микроскопом бывает видна выраженная фибриллярность.

Роговое вещество обладает разными физическими свойствами. Так, кератин ногтей, когтей, коркового вещества волоса и его кутикулы относятся к твердому кератину, кератин эпидермиса и мозгового вещества волоса — к мягкому кератину. В твердом кератине по сравнению с мягким содержится больше серы. Способы ороговения как в клетках с твердым, так и с мягким кератином могут быть разными.

Кератины представляют собой разнородную группу по аминокислотному составу и последовательности аминокислот в полипептидных цепочках. По надмолекулярной организации различают три разновидности кератинов: альфа-кератины со спиральным расположением полипептидных цепей; бета-кератины с линейным их расположением (6—20 кД) и гамма-кератины с неправильной укладкой полипептидных цепей. Кератины содержат большое число дисульфидных мостиков, а также водородных и ионных связей, определяющих химическую устойчивость кератинов и их механическую прочность. При этом бета-кератин содержит больше серо-содержащих аминокислот, чем альфа-кератин.

По недавно созданной химической классификации кератинов эпидермальных клеток, они разделены на две группы: кислые кератины (тип I) и основные (тип II). Все-

го у человека идентифицировано 19 разновидностей кератинов, каждая из которых получила свой порядковый номер. В покровном эпителии кератины построены по единому плану и имеют одинаковую вторичную структуру. Центральную часть молекулы занимает альфа-спиральный домен, состоящий из 311—314 аминокислотных остатков, прерывающийся тремя короткими неспирализованными (спейсерными) последовательностями (рис. 4.13). Наиболее консервативен С-конец альфа-спирали, который состоит из 30 аминокислотных остатков одинаковых для всех белков промежуточных филаментов. Центральная часть альфа-спирального домена имеет семичленную периодичность в одном витке спирали. Предполагается, что три альфа-спиральных домена образуют спиральную надмолекулярную структуру. С кератиновыми молекулами могут ассоциироваться и другие белки, что приводит к модификациям их структуры. Например, филаггрин (высоко положительно заряженный белок с низкой молекулярной массой) осуществляет ассоциацию филаментов в пучки.

В многослойном эпителии кожи разные его слои содержат различные кератины. В базальном слое обнаруживаются кислые кератины (14 и 15) и основной (5). Кератиноциты всех других слоев эпидермиса синтезируют кератины 1 и 2 (типа II) и 10 (типа I). В однослойной эктодерме раннего эмбриона крысы выделены кератины 8 и 18. На первых этапах развития все эпителии имеют сходный спектр кератинов. В ходе дифференцировки кератины 8 и 18 заменяются в покровном эпителии на 5, 14, 15 и ряд других.

Процесс ороговения может быть ускорен или замедлен под влиянием внешних воздействий. Так, усиление ороговения в эпидермисе, растущем в культуре тканей, происходит при недостатке CO_2 , дефиците витамина А, при введении в культуральную среду гидрокортизона и эстрогена. Замедляет ороговение в культуре избыточное введение в среду витамина А. При гипервитаминозе А ороговевающий эпителий может метаплазировать в слизистый. Витамин Е ингибирует модуляции кератиноцитов.

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЕ КЛЕТКИ ЭПИДЕРМИСА

Клетки Лангерганса (беспигментные дендрциты, внутриэпидермальные макрофаги). В пласте многослойного покровного эпителия встречаются редко расположенные и своеобразные клетки трех типов: клетки Лангерганса, клетки Меркеля и пигментные клетки (меланоциты).

Клетки Лангерганса, диаметром 12—15 мкм, находятся преимущественно в шиповатом слое эпидермиса, но могут мигрировать и в другие слои, а также перемещаться в регионарные лимфоузлы. Они снабжены отростками (обычно по 12 отростков у каждой клетки). Клетки Лангерганса имеют неправильной формы ядра, содержат немного темных пигментных гранул, не дающих ДОФА-реакции, свидетельствующей о синтезе меланина. При окраске препаратов гематоксилин-эозином эти клетки оказываются слабо оксифильными, полупрозрачными, а при импрегнации солями тяжелых металлов — интенсивно окрашиваются. Иммуноцитохимическими методами

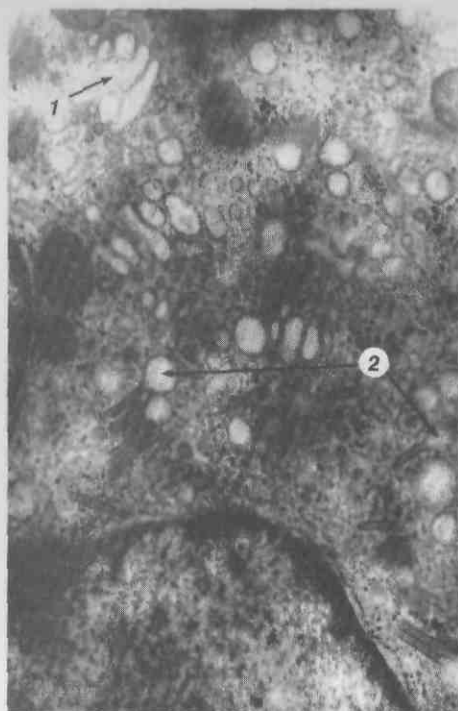


Рис. 4.14. Электронная микрофотография фрагмента клетки Лангерганса в эпидермисе кожи человека с характерными «ракетками»:

1 — комплекс Гольджи; 2 — гранулы Бирбека (препарат В. И. Семкина и И. Н. Михайлова).
Ув. 25 500

«рукоятки» — около 45 нм, а поперечник ампульного расширения — 200—270 нм. В «рукоятке» ракетки находится двойной слой упорядоченно расположенных гранул общей толщиной 5—6 нм. Ампульное расширение обладает электронной прозрачностью (рис. 4.14).

Клетки Лангерганса имеют много общего с макрофагами, что позволяет считать общим их происхождение из кроветворной костномозговой ткани. Цитогенетическое родство с макрофагами подтверждается тем, что в плазматических мембранах клеток Лангерганса имеются рецепторы к Fc-фрагменту IgG и компонентам комплемента (C3b, C3d и C4d), а также антигены и главного комплекса гистосовместимости. Подобно макрофагам они способны к миграции, фагоцитозу и стимуляции лимфоцитов. В то же время у человека клетки Лангерганса отличаются от макрофагов не только по наличию гранул Бирбека, но и по способности захватывать только мелкие молекулы, по отсутствию активности ряда ферментов (5'-нуклеотидазы, пероксидазы, лизоцима), а также по присутствию антигена Т6 (дифференци-

в клетках Лангерганса выявляются антигены, связанные с геном главного комплекса гистосовместимости. У человека это HLA-DR. В этих клетках обнаруживается АДФазная, АТФазная и бета-глюкуроидазная активность. В них экспрессируется β_1 -интерлейкин-адгезионный фактор, обеспечивающий возможность прикрепления клеток к ламинину и фибронектину, что позволяет им мигрировать через базальную мембрану в эпителии и из него обратно в соединительную ткань. На поверхности клеток Лангерганса находится гликопротеин CD4, который служит рецептором, опосредующим прикрепление к ним некоторых вирусов. В клетках Лангерганса хорошо развиты ГЭС, КГ, митохондрии; редко разбросаны фибриллярные структуры, а десмосомы отсутствуют.

Самыми характерными и уникальными органеллами клеток Лангерганса являются гранулы, имеющие форму теннисной ракетки за счет ампульного расширения одного из концов этих гранул и суженного другого конца. Они были названы гранулами Бирбека. Длина их 350—550 нм, ширина

раночного маркера для Т-лимфоцитов). Путем рецепторно-связанного эндоцитоза антиген Т₆ попадает в клетку и обнаруживается сначала в «окаймленных» гранулах, а затем, в гранулах Бирбека. Последний факт позволяет предполагать, что гранулы Бирбека образуются из плазматической мембраны. Возможно, что клетки Лангерганса — это отдельная популяция клеток костномозгового происхождения. В настоящее время считается установленным, что эти клетки образуют специальную «предохранительную сеть», формирование которой у человека начинается на 6—7-й неделях эмбриогенеза, но все фенотипические признаки клетки Лангерганса приобретают к 4—6-му месяцам онтогенеза.

Клетки Лангерганса ведут себя аналогично макрофагам. Они представляют антиген Т-лимфоцитам и активируют иммунный ответ. При попадании антигена в эпидермис он связывается с плазмолемами клеток Лангерганса, внедряется в них и перерабатывается так, чтобы быть представленным и узнаваемым Т-лимфоцитом. Переработанный антиген перемещается на поверхность клетки Лангерганса, комплексируется с антигеном главного комплекса гистосовместимости и в таком виде представляется Т-лимфоциту как «модифицированное свое». Т-лимфоциты при этом отвечают хелперным эффектом. Контакт Т-лимфоцитов с клетками Лангерганса удается видеть при электронном микрофотографировании. Установлено также, что клетки Лангерганса выделяют вещество, сходное с ИЛ-1 (эпидермальноклеточный тимоцитактивирующий фактор), стимулирующее Т-лимфоциты к пролиферации, подобно тому, как это осуществляют макрофаги, выделяющие этот лимфокин. Суспензия, обогащенная клетками Лангерганса, способна, подобно макрофагам, представлять антигены отвечающим Т-клеткам, вызывая позитивный (хелперным) эффект. Очевидно, клетки Лангерганса представляют антиген таким образом, что активируют преимущественно Т-хелперы. При этом, кератиноциты, экспрессируя на своей поверхности вещество, обозначаемое как Ia (immune associated), усиливают активность клеток Лангерганса по представлению антигена Т-клеткам.

При сильном УФ-облучении клетки Лангерганса перестают давать хелперный ответ на локально нанесенный на кожу антиген. Но есть небольшая популяция клеток (клетки Грэнштейна), сохраняющаяся при высоких дозах облучения. Эти клетки представляют антиген в форме, запускающей супрессорный цикл, что было показано в эксперименте. Хотя хелперный и супрессорный эффекты находятся примерно в равновесии, в норме преобладает хелперный сигнал, обеспечивающий адекватный ответ на вредные антигены, попадающие на кожу.

В последние годы показано, что наличие на поверхности клеток Лангерганса гликопротеида CD4 может обусловить прикрепление к этим клеткам таких вирусов, как вирус СПИДа. Высказывается предположение [Быков В. Л., 1997], что клетки Лангерганса могут иметь значение в патогенезе этого заболевания, становясь входными воротами и источниками последующего распространения вируса (в слизистых оболочках). Цитокины, продуцируемые этими клетками, вызывают увеличение числа рецепторов мелан-

ноцитостимулирующего гормона на пигментных клетках, что влияет на их деятельность и повышает функциональную активность фибробластов. Полифункциональность клеток Лангерганса этим не ограничивается.

Как известно, лимфоциты, попадающие в тимус из костного мозга, созревают в этом органе, становясь Т-лимфоцитами. Созревание этих клеток происходит в процессе перемещения их из коркового в мозговое вещество тимуса. Было установлено, что даже после завершения «курса обучения» в тимусе многие Т-клетки нуждаются в дальнейшем созревании, прежде чем стать функционально полноценными. Возникло предположение, что на созревание Т-клеток влияют клетки эпидермиса, обнаруживающие с эпителиоцитами тимуса определенное сходство. Оба типа клеток содержат кератиновые филаменты и имеют несколько сходных маркерных молекул на плазмолемме. В культуре тканей было показано, что кератиноциты кожи оказывают дифференцирующее воздействие на посттимусные этапы созревания Т-клеток. Установлено также, что антитела к тимопоэтину (гормону тимуса), влияющему на созревание Т-клеток, связываются с клетками базального слоя эпидермиса. Этот факт позволяет предполагать возможность выработки эпидермальными клетками гормона, подобного тимопоэтину. Дополнительный сигнал при этом получает Т-лимфоцит от клеток Лангерганса в виде ИЛ-1. Он побуждает, как упоминалось, секрецию Т-лимфоцитами ИЛ-2, что стимулирует размножение Т-клеток той же специфичности и усиливает специфическую реакцию на антиген.

Присутствие клеток Лангерганса способствует отторжению аллогенного трансплантата, а возможно и опухолей. Установлено, что при раке кожи в ней снижается количество клеток Лангерганса, играющих роль в противоопухолевой защите организма. Важную роль играют клетки Лангерганса в патогенезе таких заболеваний как псориаз и дерматозы.

Высказываются и другие гипотезы о функциональном назначении клеток Лангерганса. Их рассматривают как самоподдерживающуюся популяцию, а также считают эти клетки регуляторами скорости пролиферации кератиноцитов. В гранулах Бирбека предполагают локализацию кейлонов. Возможно также, что клетки Лангерганса являются центрами эпидермальных пролиферативных единиц.

В настоящее время утратила свою популярность гипотеза о том, что клетки Лангерганса имеют нейрогенную природу, образуясь из нервного гребня, подобно меланоцитам. Было показано, что удаление нервных гребней у эмбрионов не препятствует появлению клеток Лангерганса в эпидермисе, в то время как меланоциты в коже не появляются. Они образуют первую линию иммунологической защиты от внедрения в организм различных антигенов из внешней среды.

Клетки Меркеля. Клетки Меркеля располагаются в базальном слое эпидермиса у всех позвоночных. Их особенно много в местах с повышенной тактильной чувствительностью. Меркель описал их впервые в 1875 г. в эпидермисе морды крота, как чувствительные (*Tastzelle*) и связанные с нервными волокнами клетки. Помимо эпидермиса эти клетки находятся в волоса-

ных фолликулах, слизистой оболочки ротовой полости, вкусовых луковицах языка. Форма их почти округлая или овальная, ядра снабжены небольшими выпячиваниями. Эти клетки крупнее кератиноцитов и имеют более светлую цитоплазму, чем у кератиноцитов. В клетках Меркеля умеренно развиты ГЭС, митохондрии и тонофиламенты. Четко выявляется КГ. Десмосомы в них немногочисленны. К клеткам Меркеля вплотную примыкают рецепторные нервные волокна. Характерным признаком этих клеток являются специфические осмиофильные мелкие гранулы диаметром 60—180 нм (рис. 4.15). Они подобны гранулам нейронов, выделяющих моноамины, и обычно собираются в той части клетки, где она контактирует с нервной терминалью. Незрелые гранулы, как и многие гранулы эндокринных клеток, окружены мембранами, под которыми имеется светлое пространство, тогда как зрелые гранулы лишены этого ободка. В гранулах обнаружены нейропептидаза, vasoактивный интестинальный пептид, нейроспецифическая эналаза, вещество Р, хромогранин А и метионин-энкефалин. Это дает основание предполагать, что клетки Меркеля подобны клеткам диффузной эндокринной системы (нейроэндокринной системы кожи).

О происхождении этих клеток известно мало. По мнению одних авторов, они развиваются из нейроэктодермы (нервных гребней) и вместе с периферическими нервами мигрируют в эпидермис. По мнению других — они являются продуктами дифференцировки кератиноцитов, вторично-чувствующими клетками. Было установлено, что при ранней экстирпации нервных гребешков у личинки амблостомы, клетки Меркеля в эпидермисе все же появляются. Это говорит о независимом от нервного гребня происхождении таких клеток. В пользу этого представления свидетельствуют также данные о кератиновой природе фибриллярных структур в клетках Меркеля, отсутствие белков нейрофиламентов и способность этих клеток соединяться с кератиноцитами с помощью десмосом. Высказывается достаточно обоснованное предположение о том, что клетки Меркеля несут механорецепторную

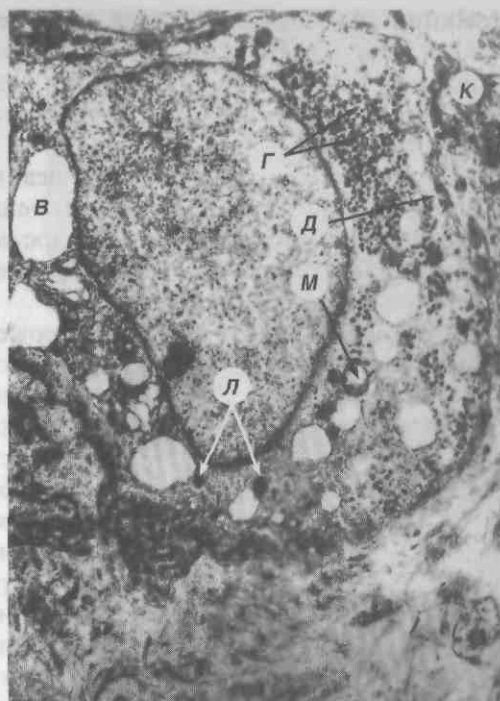


Рис. 4.15. Электронная микрофотография клетки Меркеля трехнедельного младенца. В клетках Меркеля видны везикулы (В), осмиофильные гранулы (Г), лизосомы (Л), митохондрии (М), десмосомы (Д). Рядом кератиноцит (К) (по J. Brethach, 1971)

функцию и возбуждаются при растяжении кожи. Полагают также, что эти клетки определяют окончательное положение терминалей периферических отростков чувствительных нервов в ходе онтогенеза. Выделяемые клетками Меркеля нейропептиды могут участвовать в регуляции активности клеток Лангерганса.

Меланоциты, окраска эпидермиса и его производных. Эпидермис, как и его производные (волосы, перья, чешуи и т. д.), бывают пигментированы. В основном, окраска кожи и волос млекопитающих бывает обусловлена присутствием пигментных клеток — меланоцитов — или накоплением пигмента в самих кератиноцитах.

Меланоциты — это клетки, которые могут накапливаться под эпидермисом и проникать в толщу эпителиального пласта. Это амебоидные, но чаще

звездчатые клетки с ядрами неправильной формы и светлой цитоплазмой с умеренным количеством ГЭС, свободных рибосом и хорошо сформированным КГ. Они лишены десмосом и имеют мало филаментозных структур (рис. 4.16). Меланоциты особенно широко распространены у низших позвоночных. Именно эти клетки способны синтезировать меланин и накапливать его в своей цитоплазме в столь большом количестве, что на тотальном препарате пигментные гранулы маскируют ядра.

Главным характерным признаком пигментных клеток является способность синтезировать пигмент меланин, который накапливается в гранулах, окруженных мембранами, называемых меланосомами (рис. 4.17).

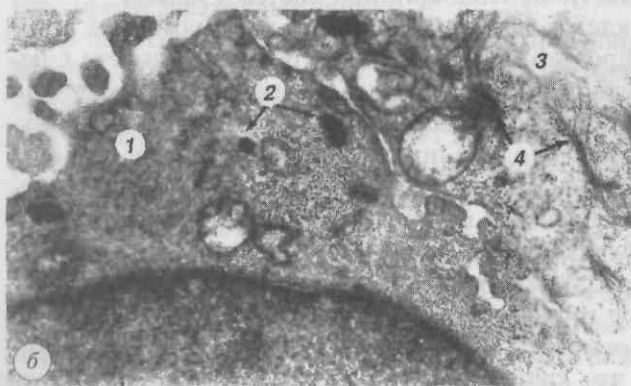
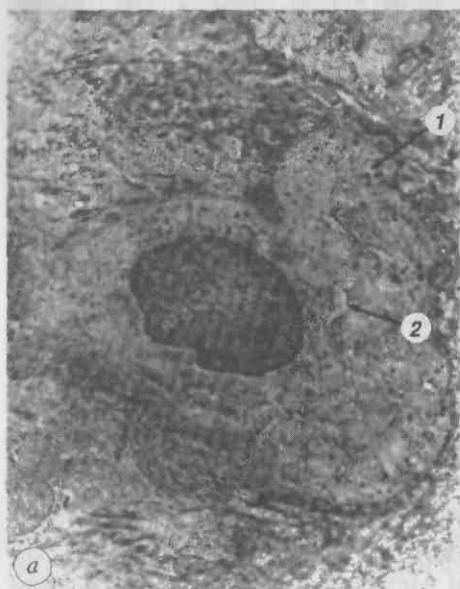


Рис. 4.16. Электронная микрофотография меланоцита кожи живота человека (в активной синтетической фазе):

a — меланоцит с отростком в базальном слое эпидермиса; 1 — отросток меланоцита; 2 — ГЭС; *b* — участок меланоцита (1) с меланосомами разной степени зрелости (2) и участок кератиноцита (3) с гранулами кератогиалина и тонофиламентами (4). Между этими клетками нет десмосом (препарат Е. В. Виноградовой и В. И. Семина). Ув.: *a* — 7700; *b* — 36 000

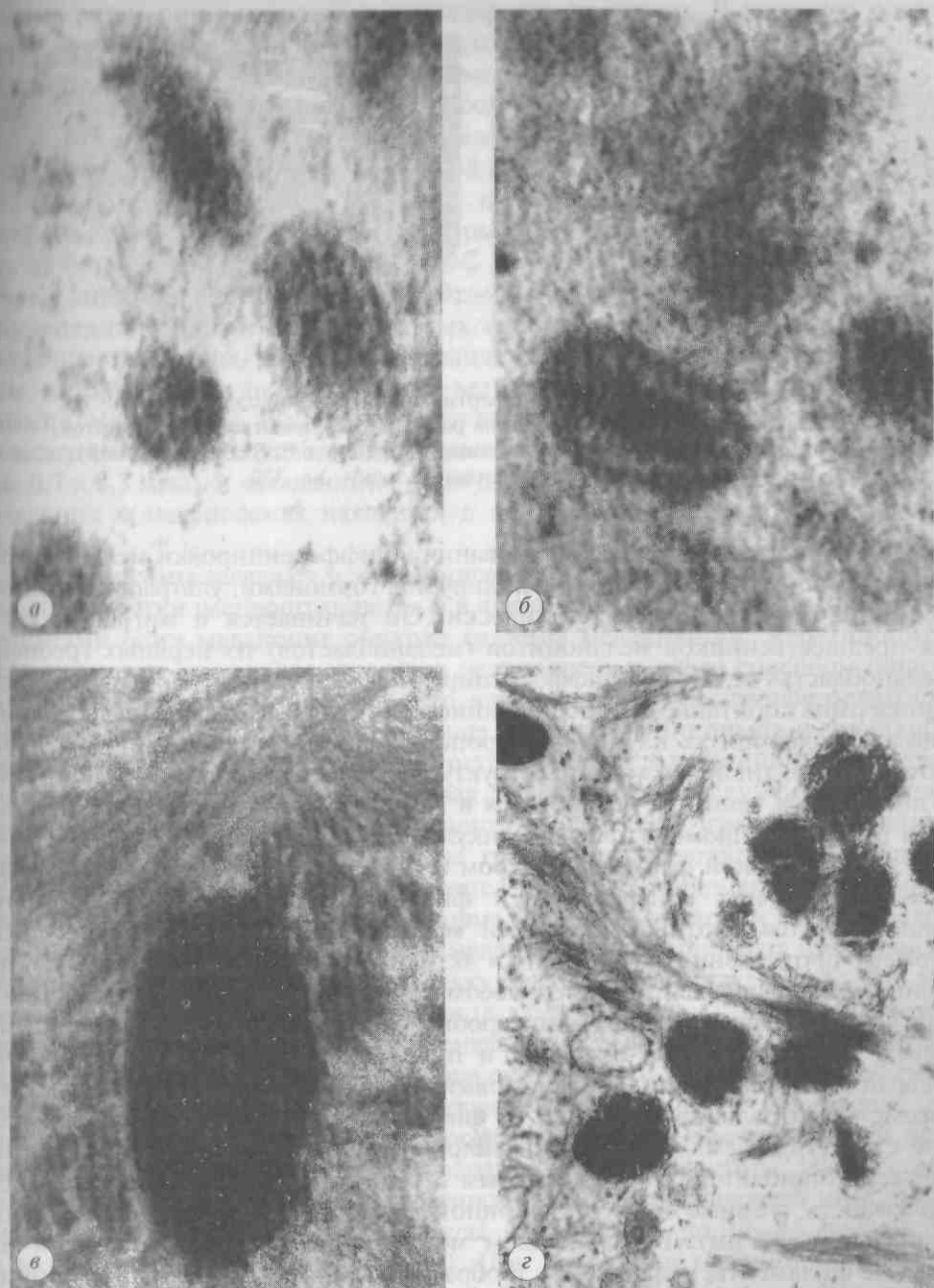


Рис. 4.17. Электронные микрофотографии меланосом на разных стадиях развития (*a*, *б*, *в*) и их агрегация в комплексы (*z*), поступающие в кератиноцит (препарат И. Н. Михайлова, В. И. Семкина и Е. В. Виноградовой).
Ув.: *a* — 18 000; *б* — 18 000; *в* — 15 000; *z* — 97 000

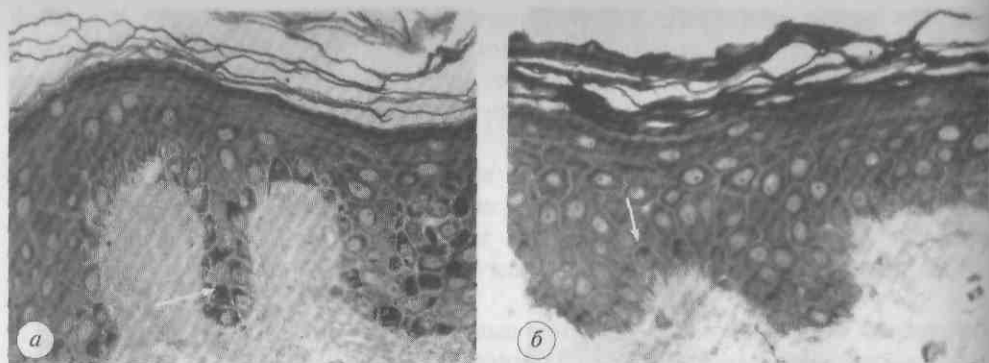


Рис. 4.18. Микрофотография вертикального среза кожи человека:
 а — темнокожего и б — белого. Видна разница в количестве кератиноцитов,
 содержащих гранулы (стрелки) меланина (препарат Е. В. Виноградовой).
 Окраска: гематоксилин и эозин. Ув. 320

В ходе эмбриогенеза процесс образования и дифференцировки меланоцитов протекает в несколько стадий и регулируется гормонами, ультрафиолетовым облучением и обусловлен генетически. Он начинается с миграции клеток-предшественников меланоцитов (меланобластов) из нервных гребней. Меланобласты делятся и дифференцируются в меланоциты, перемещаясь в эпидермис спонтанно или под влиянием УФ-лучей. По мере дифференцировки в меланоцитах начинается процесс формирования меланосом. При этом в ГЭС активируется синтез структурных белков и профермента протирозиназы. Эти вещества переносятся в КГ. От цистерн последнего отрываются пузырьки (промежуточные везикулы), превращающиеся в неокрашенные зерна овальной формы диаметром 0,7—0,3 мкм, называемые премеланосомами. В них обнаруживается фибриллярный каркас, на котором конденсируется плотный аморфный материал. В это время неактивный фермент протирозиназа переходит в активный фермент — тирозиназу. Тирозиназа, находящаяся в премеланосомах, использует в качестве субстрата тирозин, превращая его в 3,4-дигидрооксифенилаланин (ДОФА). Под действием фермента ДОФА-оксидазы и путем присоединения белка, ДОФА превращается в меланин. Меланиновый биополимер наслаивается в меланосоме с центральным стержнем на фибриллярный каркас, образуя овоидную структуру [Семкин В. И., Михайлов И. Н., 1978—1984]. Центральный стержень становится более массивным и в нем появляется поперечная исчерченность (темные полоски шириной 5—5,5 нм и светлые промежутки шириной 3—3,5 нм). В дальнейшем меланизация распространяется и на краевые филаменты меланосомы. В образовании пигментных гранул принимают участие не только аминокислота тирозин, окисляющаяся в ДОФА и далее в меланин, но также и фосфолипиды, с которыми комплексируется тирозиназа и фосфопротеины, связывающиеся с меланином. Фосфолипиды образуют сначала ряды электронно-плотных «бусинок» внутри премелано-

ном, а затем они сливаются в ламеллярные структуры. В процессе созревания гранулы меланина, пластинчатые образования в ней уплотняются, активность тирозиназы снижается и меланосома приобретает вид плотной гомогенной гранулы. В меланосомах содержится более 25 белковых компонентов, выявляемых SDS-электрофорезом [Курбанов Х., 1985].

Итак, в формировании пигментной гранулы последовательно участвуют ГЭС, КГ, промежуточные везикулы, преобразующиеся в премеланосомы и далее в меланосомы. Размеры и форма предшественников зерен меланина не остаются неизменными. От ГЭС отделяются мелкие пузырьки, в которых тирозин переносится в КГ. Отделяющиеся от цистерн КГ везикулы постепенно растут и из шаровидных становятся овальными. Это промежуточные везикулы, продолжая увеличиваться, переходят в премеланосомы, которые, как и промежуточные везикулы, сначала бывают неокрашенными (см. рис. 4.17). В коже человека превращение премеланосомы в меланосому связано с ее уплотнением, увеличением размера (с $0,23 \times 0,07$ мкм до $0,7 \times 0,3$ мкм) и выявлением коричнево-черного пигмента — меланина. Меланин в меланосомах находится в полимерной и связанной с белком форме.

Меланосомы заселяют в эпидермисе преимущественно базальный слой, но его отростки распространяются и в других слоях. Вместе с 30—35 кератиноцитами один меланоцит образует единицу меланизации. Кератиноциты фагоцитируют фрагменты отростков меланоцитов и таким способом наполняются пигментными зернами. Это явление называют цитофагоцитозом. Некоторые меланоциты гибнут в толще эпителиального пласта и его производных, тогда как зерна меланина могут оставаться в кератиноцитах, сохраняясь даже в роговом слое, придавая эпидермису окраску. В эпидермисе негроидов большая часть кератиноцитов содержит гранулы меланина (рис. 4.18, а, б). Обычно пигментные гранулы располагаются над ядрами. У альбиносов меланин не синтезируется из-за отсутствия активной формы фермента тирозиназы. У людей с нормальной пигментацией в незагорелой коже всегда присутствуют гранулы меланина. Они защищают организм от ультрафиолетовой радиации, поскольку меланин задерживает более 90% излучения. При мягком УФ-облучении (с длиной волны 315—400 нм) происходит превращение бесцветных премеланосом, содержащих восстановленную форму меланина (ДОФА), в зерна окрашенного пигмента. При облучении происходят не только описанные выше изменения меланосом, но и кератиноцитов. Межклеточные промежутки между кератиноцитами расширяются и в этих пространствах обнаруживаются лизосомы, меланосомы и продукты разрушения части кератиноцитов. После солнечной инсоляции меланосомы собираются в комплексы, объединяясь по 10—15 меланосом в каждом комплексе (см. рис. 4.17). При инсоляции меланин, возможно, начинает синтезироваться не только в меланоцитах, но и в кератиноцитах базального слоя эпидермиса. При облучении в средней области ультрафиолета (280—315 нм) и особенно при жестком облучении (100—280 нм) благодаря способности клеток рогового слоя поглощать волны меньшей длины,

чем 300 нм, появляется покраснение кожи, иногда ожог, сопровождающийся разрушением части клеток эпидермиса. При этом в меланоцитах ускоряется синтез новых порций меланина и число меланосом и премеланосом увеличивается в 2—2,5 раза. Возрастает и митотическая активность меланоцитов. Следует отметить, что пролиферативная активность эпидермальных клеток при УФ-облучении также возрастает, ускоряется процесс ороговения и увеличивается толщина рогового слоя.

Повышенная пигментация может быть обусловлена генетически. Так, у представителей негроидной расы в эпидермисе и дерме содержится не только увеличенное количество меланоцитов, но и в кератиноцитах, особенно в базальном и шиповатом слоях, накапливается большое количество зерен меланина, что хорошо видно на рядом расположенных микрофотографиях эпидермиса белого человека и негра (см. рис. 4.18, а, б).

При ряде заболеваний может происходить увеличение кожной пигментации. Гипермеланизация бывает связана с избыточной секрецией меланоцит-стимулирующего гормона, аденокортикотропина и половых гормонов в организме. При этом усиливается синтез меланина и его перераспределение из тел меланоцитов в их отростки. Этим и объясняется повышение пигментации при аддисоновой болезни, беременности и после УФ-облучения. Альбинизм, как уже отмечалось, это врожденный дефицит или отсутствие меланина в коже, волосах и радужке связан с нарушением синтеза меланина.

Меланины млекопитающих существуют в двух формах: в виде эумеланина и феомеланина. Эумеланин — пигмент от коричневого до черного цвета присутствует в коже и волосах. Он нерастворим в органических растворителях и является сложным азотсодержащим гетерополимером. Феомеланин — пигмент рыжего, желтого и красного цветов. Он находится только в волосах и обуславливает их светлую окраску. Это серусодержащее соединение, растворимое в щелочах, возникающее в результате сополимеризации продуктов окисления тирозина и цистеина. В отличие от овальных гранул эумеланина, феомеланиновые включения имеют сферическую форму. В феомеланосомах человека содержится микровезикулярный белковый матрикс, в котором пигмент откладывается в виде зернышек.

Говоря о защитной функции меланина надо иметь в виду, что она осуществляется не только по механизму оптической преграды. Действительно, эритемная доза УФ-облучения у темнокожих в 8 раз выше, чем у светлокожих. Но большую роль играют меланоциты в химической защите. Установлено, что меланин может защищать кожу, тормозя свободнорадикальные реакции. Меланопротеиновые гранулы проявляют антиокислительные свойства в отношении темного свободнорадикального переоисления липидов. Ингибирующее действие меланина, по-видимому, осуществляется путем прямого контакта меланиновых гранул с фагосомами. Процесс переоисления липидов, например, в пигментном эпителии глаза, связан с интенсивным фагоцитозом и активацией окислительных ферментов, в результате чего повышается концентрация активных свободных радикалов (в част-

ности, активных форм кислорода). При контакте пигментных гранул с фотосомами свободнорадикальные продукты инактивируются на меланиновой матрице и не выходят в окружающую среду. Возможно также связывание пероксидантных ионов с двухвалентным железом и с меланином в неактивные комплексы, так как меланосомы имеют высокое сродство к ионам многовалентных металлов Fe, Cu, Mn, Pb, Ca, Se и образуют с ними комплексы. Эти данные объясняют присутствие меланина в недоступных свету тканях, где меланин предотвращает или ослабляет токсическое действие продуктов перекисного окисления.

Происхождение меланоцитов связывают с дифференцировкой клеток нервных гребешков. Предшественники меланоцитов (меланобласты) мигрируют из нервных гребешков в ходе эмбриогенеза и могут накапливаться под эпидермисом или проникать в толщу эпителиального пласта, где и начинается их дифференцировка, связанная с синтезом меланина.

ФУНКЦИИ ЭПИДЕРМИСА

Функции покровных эпителиев многообразны и часто неразделимы с функциями кожи, которая, как известно, состоит из эпидермиса и дермы. Основная их роль — пограничная и связанная с ней защитная. Покровный эпителий для реализации этих функций располагается пластом, образует роговой слой на своей поверхности, а также формирует ряд специфических дифференцировок: волосы, ногти, а у животных — это когти, копыта, рога, роговые чешуйки и др. Защитную функцию выполняют и такие производные покровного эпителия как сальные и потовые железы у млекопитающих и человека. У низших позвоночных, эпидермис содержит слизистые, белковые и ядовитые железы, также играющие защитную роль. Все эти секреты препятствуют высыханию кожи. Сальные железы образуют жировую смазку, предохраняющую кожу от химических, бактериальных и многих физических воздействий (давления, трения, радиации). Защитную функцию выполняет и меланин. С деятельностью потовых желез (помимо почек и эндокринных желез) связано обеспечение в организме водно-солевого, а также в известной мере ферментного и гормонального гомеостаза [Коротько Г. Ф., 1983].

В последние 10—15 лет применение иммуноцитохимических и биохимических методов и успешное культивирование *in vitro* эпидермальных клеток млекопитающих, в том числе человека, позволило идентифицировать в них большое разнообразие биологически активных веществ.

В коже обнаружены многочисленные биогенные амины и полипептиды: панкреатический полипептид (РР), вазоактивный интестинальный полипептид (ВИП), аналоги которых выявлены и в желудочно-кишечном тракте. Особенно много этих веществ найдено в коже амфибий. Более 20 активных пептидов выделено в чистом виде; идентифицирована другая большая группа аминов, которая в настоящее время анализируется [Эрспеймер Э. и др., 1981]. Для некоторых из этих веществ установлена локализация в клетках

кожных желез, но многие биологически активные вещества синтезируются кератиноцитами. Было показано также, что плазматические периферические мембраны этих клеток обладают разнообразными рецепторами эндогенных молекул, например, гликопротеидов, стероидных и адренергических гормонов, метаболитов витамина Д, простагландинов, гистамина, аденина, факторов роста и др. Эти вещества воздействуют на многие синтетические и метаболические процессы в эпителии, поддерживают гомеостаз ткани, регулируют пролиферацию и дифференцировку кератиноцитов.

Среди модуляторов роста и дифференцировки есть вещества, которые вырабатываются самими эпителиоцитами. Наиболее хорошо изученными стимуляторами роста и дифференцировки служат: фактор роста эпителия, фактор роста кератиноцитов и интерлейкин-1. В эпидермисе под действием ультрафиолетовых лучей происходит синтез витамина Д₃, который является регулятором содержания Ca^{2+} в клетках, важнейшего иона, определяющего многие метаболические и синтетические процессы в клетках, в том числе рост и кератинизацию эпидермиса.

Наряду со стимуляторами кератиноциты синтезируют и ингибиторы роста и дифференцировки. Хорошо известны выделенные из зрелых кератиноцитов кейлоны, блокирующие пролиферацию на стадиях G₁ и G₂ клеточного цикла. Кератиноциты кожи человека вырабатывают еще два аутокринных ингибитора роста: бета-трансформирующий фактор роста и инсулиноподобный ростовой фактор, связывающий протеин-6 (в присутствии Ca^{2+}).

В кератиноцитах синтезируются гликопротеины (кадгерины) и другие белки, участвующие в образовании десмосом, гемидесмосом и базальных мембран. Кератиноциты базального слоя эпидермиса вырабатывают фактор роста фибробластов, который также стимулирует пролиферацию меланоцитов.

Значительную роль играют кератиноциты в иммунологической функции эпидермиса. Они вырабатывают тимопоэтин, регулирующий посттимусную дифференцировку Т-лимфоцитов, ряд интерлейкинов (альфа, бета, каппа, интерлейкины 3 и 6), активирующих Т-лимфоциты, колониестимулирующий и лимфоцит-ингибирующий факторы и в базальном слое эпидермиса — интерферон. Эти данные по иммунологической функции кератиноцитов позволяют рассматривать покровный эпителий как важный компонент системы первичного реагирования, оповещения и защиты организма [Яглов В. В., 1988, 1989].

РАЗВИТИЕ ЭПИДЕРМИСА

Покровный эпителий развивается из эктодермы. Сначала он представляет собой один ряд эктодермальных клеток, слабо спаянных между собой гликопротеидами. Последние выделяются на боковых поверхностях клеток ближе к их апикальной области. Появление этого склеивающего вещества можно рассматривать как первый шаг к образованию ткани. Между базолатеральными частями клеток в этот начальный этап гистогенеза существуют

широкие неправильной формы пространства, а базальная пластинка бывает еще слабо выражена. В местах соприкосновения эпителиальных клеток возникают десмосомы. Число их увеличивается, а пространство между боковыми плазмолеммами сужается, что позволяет клеткам образовывать контакты друг с другом по всей поверхности. На следующем этапе развития на внешней стороне клеток образуются микроворсинки, а в некоторых случаях — реснички, которые в дальнейшем ходе дифференцировки исчезают.

Следующий важный этап гистогенеза состоит в появлении двуслойности эпителиального пласта (рис. 4.19). Верхний слой клеток при этом уплощается. Он получил название перидермы, а нижний, граничащий с мезенхимой, — базальный слой. В это время, как указывают R. A. Briggaman и C. Wheeler (1975), начинают отчетливо дифференцироваться слои базальной мембраны и в ней появляются фибриллы коллагена. Однако, по данным Ph. Sengel (1976), зачаток базальной мембраны появляется у млекопитающих еще в эктодерме. Благодаря усиленному делению клеток базального слоя между ним и перидермой появляется еще несколько промежуточных слоев клеток пузырьчатой формы с ядрами, оттесненными в апикальную часть клеток (рис. 4.20). Подробная характеристика клеточных типов в развивающемся эпидермисе мыши дана Ph. Sengel (1976) и эпидермисе человека — И. Н. Михайловым (1979). По их данным, перидермальные клетки исчезают из эпидермиса еще до рождения. Деструкции клеток предшествует набухание, превращение в куполообразные, а затем в пузыревидные клетки. Впоследствии в перидермальных клет-

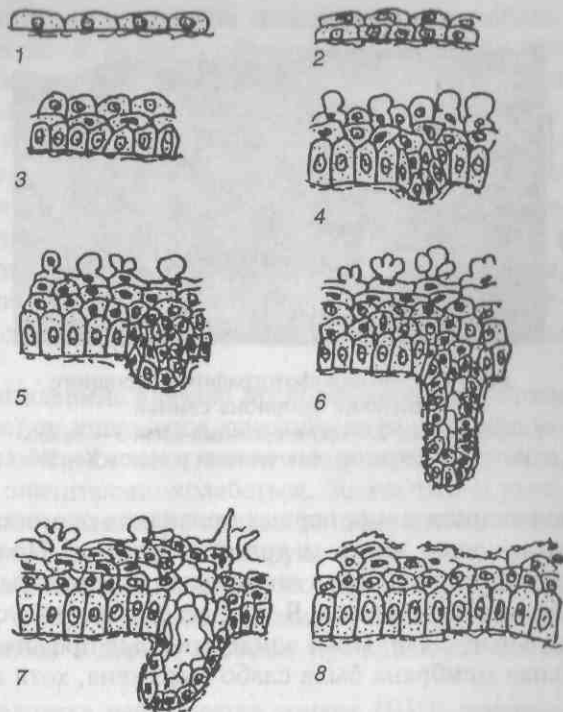


Рис. 4.19. Раннее развитие эпидермиса и перидермы человека. Схематическое изображение микроскопического строения развивающегося эпидермиса и его производных:

1 — эктодерма (до 36 сут. беременности); 2 — двуслойный эпидермис (33—55 сут.); 3 — появление промежуточного слоя (55—75 сут.); 4 — образование «пузырей» на поверхности эпидермиса, закладка волосяного фолликула (65—95 сут.); 5 — 85—100 сут.; 6 — 96—120 сут.; 7 — первый очаг кератинизации эпидермиса над волосяным фолликулом, начало разрушения перидермы (110—160 сут.); 8 — образование рогового слоя, слушивание перидермы (после 160 сут.). (по К. А. Holbrook, G. Odland, 1975, с изменениями)

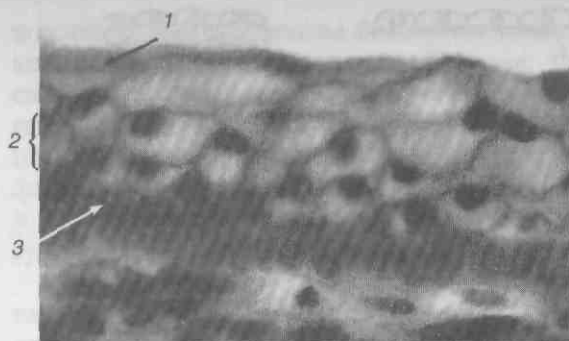


Рис. 4.20. Микрофотография покровного эпителия эмбриона свиньи:

1 — перидерма; 2 — промежуточный слой; 3 — базальный слой. Окраска: гематоксилин и эозин. Ув. 500

ках возникает пикноз ядер, нарушение связи с подлежащими клетками и перидермальный слой слущивается (рис. 4.21).

Промежуточный слой, как и перидермальный, состоит из клеток, богатых гликогеном. Число клеток в нем постепенно возрастает, а содержание гликогена уменьшается и этот продукт перемещается в межклеточное пространство. Дальнейшие изменения в клетках промежуточного слоя связаны с

появлением в них первых признаков ороговения — возникновением кератогиалиновых зерен и тонофиламентов. Промежуточный слой постепенно дифференцируется в шиповатый и зернистый. С появлением рогового слоя перидерма исчезает. В процессе развития усложняются эпидермально-дермальные связи. Пока эпидермис был представлен одним слоем клеток, базальная мембрана была слабо выражена, хотя под электронным микроскопом

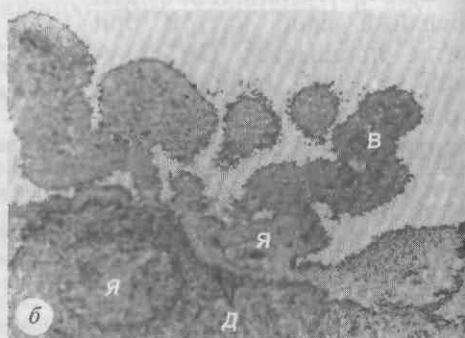
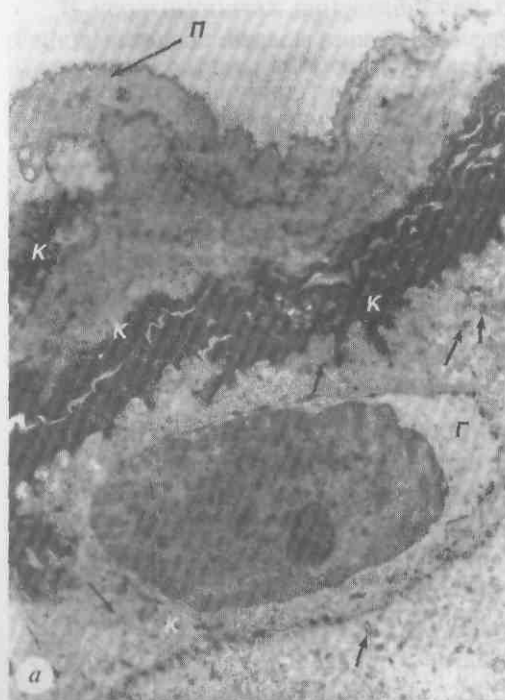


Рис. 4.21. Клетки эпидермиса 16-недельного (а) и 21-недельного (б) плода человека:

а — уплощенные перидермальные клетки (П) с многочисленными микроворсинками приобретают куполообразную форму; поверхностные клетки промежуточного слоя заполнены кератогиалиновыми массами (К). Г — клетка зернистого слоя с десмосомами. Стрелка указывает на кератиносомы. Ув. 10 250; б — выросты на поверхности перидермальных клеток и их отрыв; Я — ядра; Д — десмосомы; В — разрушающаяся клетка перидермы. Ув. 5600 (по К. Hashimoto et al., 1966)

в ней уже можно различить темную и светлую пластинки, а в последней — закоривающие филаменты. В период образования двуслойности эпидермиса в светлой пластинке начинается формирование суббазальной темной пластинки и вся базальная мембрана становится более четко выраженной. Во время образования промежуточного слоя в эпидермисе начинается формирование гемидесмосом путем локального скопления электронно-плотной субстанции вблизи базальной плазмолеммы со стороны цитоплазмы. Так образуется пластинка прикрепления. Одновременно в подлежащей соединительной ткани появляются закоривающие волокна, внедряющиеся в темную полосу базальной мембраны. Формирование гемидесмосом завершается появлением тонофиламентов, закрепляющихся на прикрепляющей пластинке.

В эмбриогенезе у человека эпидермис вначале представлен одним слоем клеток, а затем (на 5—8-й неделе) он становится двуслойным за счет образования перидермы. Однако, в зависимости от места на поверхности тела, число слоев эпидермиса может значительно колебаться. Зернистый и роговой слои появляются у 5-месячного плода, но только на подошвах и ладонях. К 7-му месяцу и в других участках кожи формируются все слои, кроме блестящего. При этом вплоть до рождения толщина эпидермиса непрерывно возрастает [Михайлов И. Н., 1979]. В процессе развития появляются выросты эпидермиса, погружающиеся в дерму, которые представляют собой зачатки волос и кожных желез.

У 3-недельного эмбриона человека наблюдается тонкая ШИК-положительная базальная мембрана, достигающая своего окончательного развития к 10-й неделе эмбриогенеза. Пластинки прикрепления в области десмосом образуются не раньше 12—13 нед. развития эмбриона.

Своеобразно ведут себя клетки перидермы на разных стадиях развития эмбриона. На первой стадии (8—11 нед. развития) они интенсивно пролиферируют; на второй (12—15 нед.) они образуют на своей апикальной поверхности выросты и приобретают куполообразную форму; на третьей (16—26 нед.) происходит отделение таких выростов и дезинтеграция оргanelл. В конце этой стадии клетки перидермы практически исчезают. Следует отметить, что у человека в отличие от мыши в перидермальных клетках отсутствуют признаки образования кератогиалиновых гранул и кератиновых филаментов.

Базальный слой в процессе эмбриогенеза человека состоит из кубических и цилиндрических клеток. Ядра в них локализируются апикально и имеют округлую или овальную форму. В цитоплазме довольно много митохондрий, умеренно развиты элементы комплекса Гольджи, слабо развита ГЭС, но много свободных рибосом и мало тонофиламентов. Клетки содержат многочисленные включения гликогена, хотя их меньше, чем в промежуточном слое. Это вещество обнаруживается и в межклеточных пространствах, но исчезает из них к 14—16-й неделе развития. К концу 5-й недели развития среди клеток базального слоя появляются отростчатые клетки, сходные с меланобластами или меланоцитами.

Промежуточный слой образуется между 8-й и 10-й неделями развития. Клетки этого слоя имеют слабо развитую сеть тонофиламентов; все обычные органеллы также немногочисленны. В цитоплазме находится очень большое количество включений гликогена, которые обнаруживаются и в межклеточных пространствах. К 12—16-й неделям развития содержание гликогена в клетках уменьшается, но возрастает его количество в межклеточных пространствах. Между 14-й и 17-й неделями в клетках промежуточного слоя наблюдаются первые признаки ороговения: появление кератогиалиновых масс, но хорошо сформированный зернистый слой образуется лишь к 23—26-й неделям развития [Михайлов И. Н., 1979].

ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ И РЕПАРАТИВНАЯ РЕГЕНЕРАЦИЯ ЭПИДЕРМИСА

Физиологическая регенерация покровного эпителия в течение жизни организма происходит непрерывно путем пролиферации клеток базального (редко—шипчатого) слоя и перемещения их в вышерасположенные слои на смену слущивающихся слоев роговых чешуек. Эпидермис регенерирует по клеточному типу. Методом гистоавтордиографии исследована динамика процесса ороговения. Показано, что эпителий подошвы крысы сменяется со скоростью 10 мкм в сутки, а эпителий спины — 3,3 мкм в сутки. При этом меченый предшественник ДНК (^3H -тимидин) включается первоначально в ядра клеток базального слоя, а в дальнейшем он обнаруживается в ядрах вышерасположенных слоев клеток.

Сведения о длительности обновления покровного эпителия, т. е. его физиологической регенерации, довольно противоречивы. По некоторым данным, эпидермис полностью обновляется за 30—40 сут., а по другим — за 3—6 сут. У человека полное обновление эпидермиса в среднем происходит за 2—4 нед. Противоречивость результатов, по-видимому, связана с тем, что скорость обновления эпидермиса у разных животных и в разных частях тела различна. Так, покровный эпителий уха у крысы обновляется за 34 сут.; у мыши — за 24 сут.; брюшной области крысы — за 18 сут., подошвы мыши — за 6 сут. Длительность клеточного цикла в клетках базального слоя эпителия, по данным А. А. Заварзина (1976), колеблется от 20 до 100 ч. У ночных животных митоз продолжительнее в ночное время. Так, в клетках эпидермиса мыши длительность митоза днем равна 2,7 ч, а ночью — 4,5 ч. При этом число вступающих в митоз клеток в дневные часы оказывается у мыши большим, чем в ночное. Максимальная величина митотического коэффициента обнаружена в 11 ч дня. По-видимому, суточные колебания числа митозов зависят от находящихся в эпидермисе кейлонов. Полагают, что адреналин, вырабатываемый надпочечниками, поступает в кровь во время бодрствования и соединяясь с кейлонами уменьшает число клеток, вступающих в митоз. У человека наибольшее количество митозов в эпидермисе и корнях волос наблюдается между 0 и 1 ч ночи и, значит, рост волос идет неравномерно в течение суток (быстрее ночью).

В покровном эпителии выделяют две популяции делящихся (камбиаль-

ных) клеток, отличающихся по темпу деления и способности к самоподдержанию и дифференцировке. Одна популяция — стволовые, самоподдерживающиеся, клетки с длительным клеточным циклом за счет растянутости интерфазы. При введении животным ^3H -тимидина часть стволовых клеток, находящихся в этот момент в периоде S, включает радиоактивный предшественник ДНК и сохраняет метку в течение длительного срока без ее разведения, что свидетельствует о продолжительности их клеточных циклов. Вторая популяция эпидермальных клеток способна часто делиться и дифференцироваться, но неспособна к самоподдержанию. В покровном эпителии Т. Allen и С. Potten (1974) обнаружили существование отдельных клонов камбиальных клеток в среднем по 10 в каждом клоне, которые располагаются в базальном слое. Такие группы клеток распределяются в виде гексагональных комплексов и их потомки перемещаются в вышерасположенные слои (рис. 4.22). Находясь над группой малодифференцированных клеток данного клона и друг над другом клетки постепенно превращаются в роговые чешуйки. При этом над гексагональной группой базальных клеток располагается целая колонка (столбик) из ороговевающих клеток одного клона. Весь этот комплекс назван «эпидермальной пролиферативной единицей» (ЭПЕ). В центре каждой из обособленных групп базальных клеток находится одна, которая может быть отнесена к категории стволовых. Она, редко делясь, дает после 4-кратного цикла деления клон из 9—10 клеток [Potten С., 1976]. При каждом делении стволовой клетки одна из дочерних клеток сохраняет признаки стволовой, а другая рано или поздно дифференцируется. Клетки, окружающие стволовую, быстрее пролиферируют. Это транзитная, пролиферирующая популяция. Такая гетерогенность камбиальных клеток создает предпосылки для большой пластичности эпидермиса. Предполагается, что свойства стволовой клетки сохраняются при контакте с базальной мембраной, и утрата этой связи ведет к терминальной дифференцировке клеток. В столбчатом базальном слое покровного эпителия найдены клетки, связанные с базальной мембраной узкой ножкой и баллонообразно расширенные в апикальных частях. Такие клетки располагаются по краям колонок (рис. 4.23). Вероятно, правильная ориентация ЭПЕ обеспечивается переме-

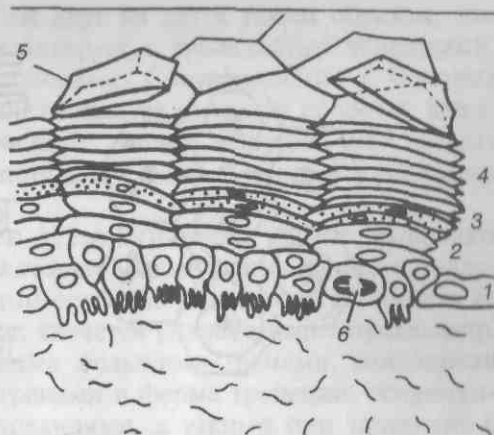
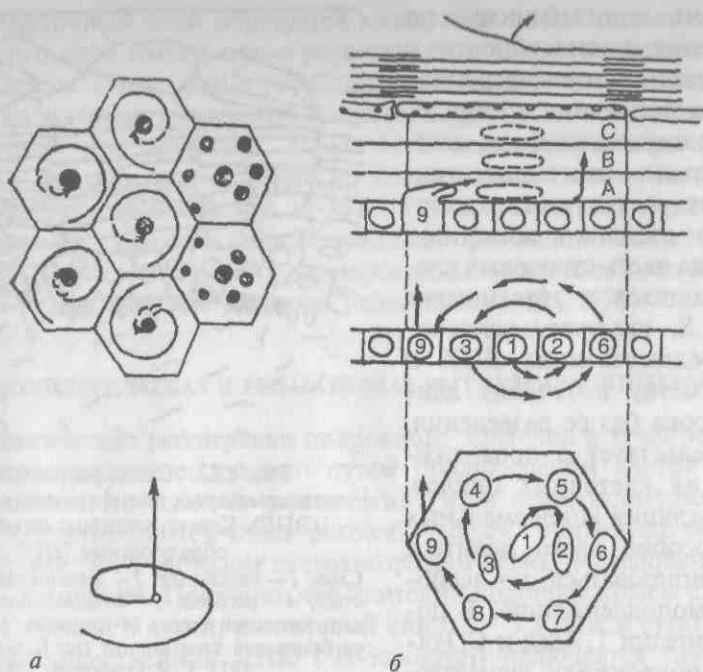


Рис. 4.22. Схема расположения эпидермальных пролиферативных единиц (ЭПЕ). Клетки уложены столбиками, образующими ЭПЕ:

Слои: 1 — базальный; 2 — шиповатый; 3 — зернистый; 4 — роговой; 5 — слущивающийся корнеоцит, имеющий форму 14-гранника; 6 — делящийся базальный кератиноцит (по К. Goertler et al., 1973, Г. Я. Графовой, 1982)



с. 4.23. Схематические изображения формирования морфофункциональных единиц эпидермиса с топическим порядком расположения базальных клеток и ядер шиповатых клеток в гексагональной роговой чешуйке.

Указано предположительное движение клетки по спиральному пути:

вид с поверхности: на фоне гексагональных чешуек обозначены клетки базального слоя и их предполагаемое перемещение к центру в процессе созревания; внизу — то же на срезе, перпендикулярном поверхности; б — представлена ЭПЕ, имеющая в центре стволовую клетку (1), которая окружена двумя молодыми (2, 3). Эти клетки, в свою очередь, 2—3 раза могут делиться и дочерние клеточки перемещаются к периферии; по мере созревания они перемещаются по позициям 4—9, после чего мигрируют в шиповатый слой; А — клетки шиповатого, В, С — зернистого слоя (систематизировано из К. Goettler et al., 1973; С. Potten, Т. Allen, 1975)

тием по спирали от центра к периферии созревающих базальных кератицитов, которые, дойдя до границы колонки, переходят в шиповатый слой и далее вверх вплоть до свободной поверхности. Некоторые авторы, например, полагают, что в процессе созревания клетки базального слоя перемещаются не от центра ЭПЕ к периферии, а с периферии в центр, откуда выталкиваются в шиповатый слой. Чем лучше выражена столбчатая организация ровного эпителия в виде колонок ЭПЕ, тем медленнее идет в них пролиферации. Роговые чешуйки такого столбчатого эпителия, например в ухе мыши, лишены десмосом, но у каждой чешуйки по периметру есть электронно-плотная зона толщиной 35 нм, которой она связывается с чешуйками соседних клеток — сквамосома. Вероятно, сквамосомы образуются из десмосом, мигрировавших в процессе ороговения на боковые эпителиоциты рогового слоя. Чешуйки соседних клонов лежат на раз-

ных уровнях и их края накладываются друг на друга таким образом, что каждая чешуйка одной колонки контактирует с двенадцатью чешуйками, принадлежащими шести смежным колонкам. Соответственно с боковых сторон чешуйка соприкасается с одной из чешуек смежной колонки, лежащей выше, и другой, расположенной ниже данной чешуйки. Это создает возможность для свободного слущивания чешуек с поверхности эпидермиса [Графова Г. Я., 1982].

Изучение формы роговых чешуек и теоретический расчет позволяют считать, что единственной фигурой, которую можно упаковать без оставления свободных пространств и при этом сохранив возможность вставить ее края в идентичные соседние элементы, является уплощенный тетрадекаэдр. Это 14-гранник с двумя параллельными большими гранями, имеющими форму шестиугольника и боковыми гранями в форме трапеций, соединенных попарно своими широкими основаниями, а узкими они прилежат к большим граням тетрадекаэдра (см. рис. 4.22). При этом чешуйки не перекрывают друг друга, что создает выраженную столбчатость при рассмотрении эпидермиса сверху и на поперечных срезах. Следует отметить, что колонки хорошо видны не во всех эпидермисах. Так, их можно наблюдать в покровном эпителии уха или спины мыши, т. е. в тех местах кожи, где главная функция — предохранение от потери влаги. На подошвах эпидермис приспособлен к максимальным механическим нагрузкам и должен быть резистентным к постоянному трению. В этих областях кожи столбчатое расположение ЭПЕ отсутствует. Адаптивным признаком дифференцировки в таком эпидермисе является частичное сохранение десмосом в его верхних слоях и взаимное перекрывание чешуек рогового слоя.

Репаративная регенерация. Репаративная регенерация кожных эпителиев развивается в ответ на повреждение. Рассмотрим процесс репаративной регенерации эпидермиса у мыши после соскоба роговых чешуек, когда повреждение не затрагивает соединительнотканной части кожи. При таком повреждении эпителия с хорошо развитыми ЭПЕ происходят значительные изменения эпидермиса, связанные с размножением и миграцией клеток базального слоя (рис. 4.24). Сразу после соскоба начинается усиленная миграция клеток из базального слоя в шиповатый. При этом число клеток базального слоя в каждой ЭПЕ сокращается до 2—3, тогда как в контроле их бывает 10—11. Вышедшие из базального слоя клетки расплываются и, располагаясь друг над другом, сохраняют вид колонки, и что свойственно и неповрежденному эпидермису данной области кожи. Через 18 ч в базальном слое эпидермиса наблюдается «взрыв» пролиферации эпителиоцитов, в результате чего их число становится большим, чем до соскоба, а сами клетки измельчаются. Уже к 18 часам регенерации верхние ряды клеток колонки превращаются в роговые чешуйки. К 5-м суткам количество клеток в каждой ЭПЕ продолжает увеличиваться и столбчатость в расположении клеток сохраняется только в роговом слое. На 7-е сутки регенерации толщина пласта клеток увеличивается. При этом столбчатость в ориентировке клеток не сохраняется, и мелкие роговые чешуйки начинают располагаться

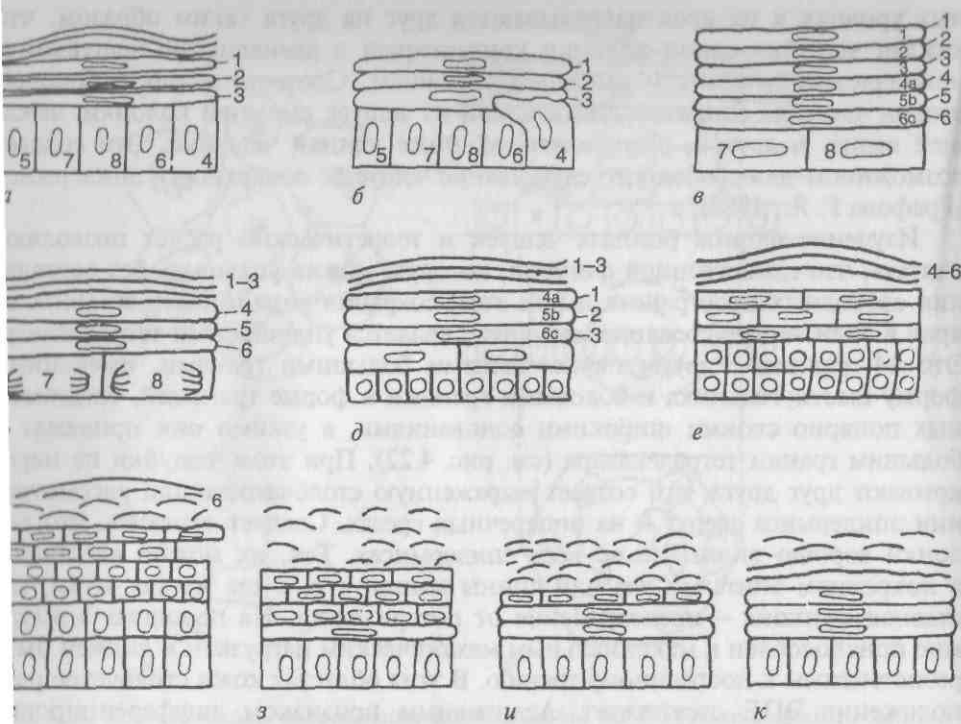


Рис. 4.24. Схема последовательных изменений ЭПЭ после соскоба:

- профиль нормальной ЭПЭ; ороговеющий слой представлен тремя линиями на вершине ЭПЭ, сзывающими 3 ядросодержащие клетки зернистого и шиповатого слоев (1, 2, 3) и 10 клеток базального слоя (хотя на профильном рисунке показано только 5 из них — 4—8); б, в — схемы, показывающие миграцию, наблюдаемую непосредственно после соскоба внутри ЭПЭ для замещения денного рогового слоя; г, д — состояние ЭПЭ через 18 ч после соскоба; взрыв митотической активности ведет к избыточной продукции клеток, которых становится больше, чем было утрачено; е — состояние ЭПЭ через 5—6 сут. после повреждения; следствие усиленного размножения клеток вильность их расположения в ростковом слое утрачивается и столбчатость сохраняется только оговом слое; ж — состояние ЭПЭ через 7 сут. после повреждения; толщина пласта увеличена, оренная миграция клеток приводит к образованию мелких роговых чешуек, которые располагаются беспорядочно; з — состояние ЭПЭ через 8—9 сут.; скорость деления начинает падать, толщина осодержащих слоев клеток начинает уменьшаться, миграция их замедляется и шиповатый слой дставлен снова одной клеткой; начинается восстановление столбчатости в ЭПЭ; и, к — состоя- ЭПЭ через 10—15 сут.; толщина ядросодержащих клеточных слоев продолжает уменьшаться, единственным напоминанием о регенерации служат мелкие и толстые роговые чешуйки на вер- шине ЭПЭ (по С. Potten, T. Allen, 1975)

порядочно. Вместе с тем, клетки базального слоя становятся крупнее, число их в каждой ЭПЭ приближается к таковому в ЭПЭ интактного эпи- миса. К 8—9-м суткам опыта интенсивность пролиферации снижается, толщина ядросодержащих слоев клеток уменьшается, миграция клеток за- медляется. Шиповатый слой опять становится столбчатым, благодаря рас- стыванию в нем клеток и расположению их друг над другом. Через 10—15 сут. толщина ядросодержащих слоев еще уменьшается, и миграция

клеток замедляется. Единственным напоминанием о регенерации служат мелкие и толстые роговые чешуйки на вершине ЭПЕ.

Итак, эпидермис приобретает исходную структуру при нанесении соскоба за двухнедельный срок, хотя уже через неделю происходит перемещение вновь образованных базальных клеток в роговой слой и слущивание ороговевших клеток. При таком повреждении регенерация бывает полной. Однако в условиях патологии нанесение раны на кожу чаще всего сопровождается и повреждением подлежащей соединительной ткани, инфицированием раны, что приводит к различным осложнениям и неполноценному заживлению дефекта (подробнее — см. главу 12).

Эпителий слизистых оболочек

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЭПИТЕЛИЕВ

Слизистые оболочки в организме высших животных и человека выстилают весь пищеварительный тракт, дыхательные, половые и мочевые пути. Эпителии слизистых оболочек осуществляют:

- а) защитную функцию, являясь барьером между внутренней средой и теми незамкнутыми полостями, которые сообщаются с внешней средой;
- б) метаболические функции — всасывание, секрецию ряда веществ, а в некоторых случаях и их накопление;
- в) перемещение жидких сред или плотных частиц по поверхности слизистых оболочек — движение пищи, продуктов половых органов, мочи, слизи.

Структура эпителиев слизистых оболочек зависит от содержимого тех полостей, которые они выстилают, функционального назначения соответствующих органов, но упомянутые три наиболее общие функции определяют и многие черты сходства этой группы эпителиев. Так, для осуществления защитных функций апикальные части клеток, как правило, бывают снабжены ресничками или микроворсинками, а в многослойных эпителиях, в некоторых случаях, роговым слоем (у хищников). Межклеточные контакты по типу плотного соединения и опоясывающей десмосомы бывают у них ярко выражены. В цитоплазме таких клеток хорошо развита система транспорта и аккумуляции продуктов всасывания, комплекс Гольджи и агранулярная эндоплазматическая сеть (АЭС). В пласте эпителия локализованы многочисленные слизистые одноклеточные железы. Присутствуют в большинстве случаев и экзопителиальные слизистые железы, выделяющие секреты на поверхность слизистых оболочек, благодаря которым происходит перемещение частиц, заключенных в слизь.

Эпителии слизистых оболочек различны по происхождению, что, наряду со спецификой функционирования, существенно отражается на разнообразии их структуры. Так, эпителий слизистой оболочки ротовой полости, анальной части прямой кишки и влагалища имеют эктодермальное проис-

хождение и характеризуются многослойностью. Эпителий глотки, воздухоносных путей и пищевода происходят из первичной жаберной кишки (бранхиогенный эпителий) и относятся к многорядному или многослойному эпителию. Эпителии кишки, желудка и желчного пузыря — энтодермального происхождения и всегда бывают однослойными. Эпителии слизистой оболочки матки и яйцеводов имеют целомическое происхождение и также однослойны. Наконец, эпителии почечных лоханок, мочеточников, мочевого пузыря относятся к переходному типу.

Вопрос о происхождении переходного эпителия не решен окончательно. Возможно, что он имеет эктодермальную природу или целомонефродермальную.

Итак, эпителии слизистых оболочек различны по происхождению и по микроструктуре, но их функциональное назначение во многом сходно, что и позволяет объединить их в общую группу эпителиев.

ЭПИТЕЛИЙ ПИЩЕВОДА

У млекопитающих, в том числе у человека, эпителий пищевода многослойный плоский (рис. 4.25). Базальный слой содержит малодифференцированные клетки (в том числе стволовые), цитоплазма которых обладает высокой базофилией, обусловленной наличием свободных рибосом и полисом и в меньшей степени ГЭС. Над базальным слоем находятся клетки промежуточного слоя, располагающиеся в 7—10 рядов. В этом слое эпителиоциты становятся менее базофильными и в них дифференцируются промежуточные филаменты. Наружные слои этого эпителия состоят из уплощенных клеток, которые, как правило, не ороговевают, но в них происходят деструктивные процессы. Только у животных, питающихся грубой пищей, наружные слои эпителия подвергаются ороговению.

В последние годы большое внимание стали уделять клеткам Лангерганса, которые были обнаружены не только в покровном эпителии кожи, но и в слизистых оболочках полости рта, твердого нёба, пищевода, конъюнктивы и воздухоносных путей. Эти клетки можно идентифицировать путем гистохимической реакции на АТФазу. Кроме того, они импрегнируются солями тяжелых металлов. Тела их уплощены, а отростки (у человека их 2—4), располагаясь между эпителиоцитами, могут прободать базальные мембраны и вступать в контакт с макрофагоподобными клетками и эндотелиоцитами. В пищеводе человека клеток Лангерганса много, причем эти клетки способны образовывать контакты с эпителиоцитами. Клетки Лангерганса считаются ведущим элементом афферентного звена местной иммунной системы (в частности, слизистых оболочек). Они способны захватывать и представлять антигены лимфоцитам и тем самым инициировать развитие иммунных реакций [Быков В. Л., 1997]. Многослойный эпителий пищевода обычно бывает заселен лимфоцитами, также участвующими в иммунной защите слизистой оболочки. В целом, эпителий пищевода по общему строению и типу обновления похож на покровный.

Развитие эпителия пищевода.

Вопрос о происхождении эпителия пищевода до сих пор дискутируется. Высказываются предположения о происхождении эпителия пищевода из прехордальной пластинки, путем меторизиса (смещения эмбриональных зачатков в эмбриогенезе). По мнению А. Н. Бажанова (1978), прехордальная пластинка к выстилке большей части глотки и пищевода отношения не имеет. По данным сравнительной гистологии, эпителий пищевода образуется из закладки головной кишки.

У человека эпителиальная выстилка пищевода развивается из участка передней кишки, лежащего каудальнее от места отхождения трахеального желобка на 4-м месяце эмбриогенеза. В этот период развития пищевод бывает выстлан однослойным цилиндрическим эпителием. На 9—10-й неделе развития в эпителиальном пласте возникает многорядность. После появления складок в выстилке пищевода и увеличения его диаметра, эпителий становится мерцательным. Почти одновременно с этим начинается преобразование пласта эпителия в многослойный. Замена мерцательного эпителия на многослойный плоский неороговевающий происходит медленно (на 6-м месяце развития), и в эпителиальной выстилке пищевода на протяжении эмбрионального развития сохраняются островки мерцательного эпителия. В постнатальном периоде иногда в многослойном эпителии пищевода человека появляются участки ороговения (у курильщиков, в пожилом возрасте и при канцерогенезе пищевода).

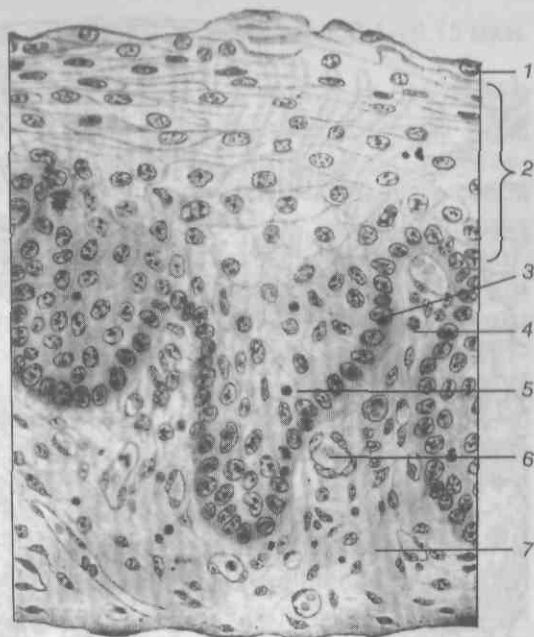


Рис. 4.25. Строение многослойного неороговевающего эпителия пищевода человека:

1 — поверхностный слой уплощенных эпителиоцитов; 2 — промежуточный слой; 3 — базальный слой; 4 — нейтрофильный гранулоцит; 5 — лимфоцит; 6 — капилляр; 7 — соединительная ткань (препарат В. В. Гемонова и О. Е. Череп, 1997). Окраска: гематоксилин и эозин. Ув. 400

ЭПИТЕЛИЙ ВОЗДУХОНОСНЫХ ПУТЕЙ

Мерцательный эпителий является одной из наиболее распространенных форм эпителия слизистых оболочек. Примером такого эпителия может быть эпителий трахеи и бронхов. Но, помимо слизистых оболочек дыхательных путей (выстилки полости носа, глотки, дыхательного горла,

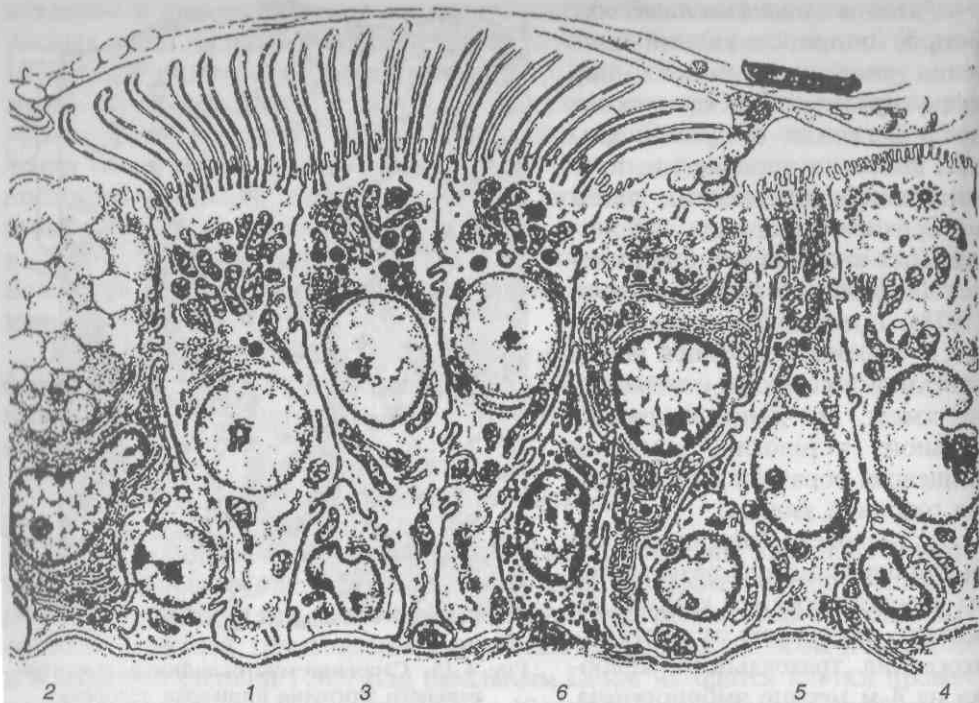


Рис. 4.26. Многорядный эпителий слизистой оболочки трахеи:

1 — реснитчатая клетка; 2 — бокаловидная клетка; 3 — базальная клетка; 4 — щеточная (каемчатая) клетка; 5 — хеморецепторная клетка, образующая контакт с афферентной терминалью (по K. Jonson, 1991)

трахеи, бронхов, бронхиол), мерцательный эпителий у человека находится в половой системе (выстилает яйцеводы, эпидидимис), в органе слуха (образует выстилку слуховых труб и части барабанной полости, а также в нервной системе (ограничивает спинномозговую полость, сильвиев водопровод и желудочки мозга). Для всех разновидностей мерцательного эпителия характерно присутствие апикальных структур, называемых ресничками.

Эпителий трахеи и бронхов крупного калибра будет рассмотрен нами как пример многорядного мерцательного эпителия слизистых оболочек. В состав его входит несколько типов клеток. Основная масса эпителиоцитов представлена реснитчатыми (мерцательными) клетками. Кроме них, в пласте эпителия находятся слизистые (бокаловидные) клетки, базальные, щеточные (каемчатые), хеморецепторные и эндокринные клетки (рис. 4.26).

Реснитчатые клетки. Строение и функции ресничек. В эпителии трахеи реснитчатые (ресничные) клетки имеют длину около 15 мкм, а ширину до 7 мкм. Каждая из этих клеток содержит около 270 ресничек. При электронном микрофотографировании на их апикальной поверхности хорошо видны реснички длиной 5—10 мкм и шириной 0,24—0,3 мкм, а также пальцевидные

выросты (микроворсинки) длиной 0,8—1 мкм и толщиной 0,1—0,15 мкм. Последние образуют вокруг ресничек «частокол».

Реснитчатые клетки располагаются на базальной мембране, с которой связаны гемидесмосомами. Они имеют в средней степени развитые ГЭС, АЭС и все обычные органеллы. Митохондрии концентрируются, в основном, в апикальной области клетки. Особый интерес представляют собой реснички. В наиболее дифференцированном виде мерцательный аппарат (киноцилия) состоит из трех составных частей: мерцающей части (собственно реснички, или ундулоподии), базального зерна (базального тельца) и корешка (рис. 4.27). Ундулоподия представляет собой вырост цитоплазмы апикальной части клетки, покрытой плазмолеммой. Основание ее находится в небольшом углублении в цитоплазме. Иначе говоря, каждая ресничка у основания окружена рвом, благодаря которому движение ее несколько ограничивается. Вдоль реснички проходят микротрубочки, формирующие сложную структуру — аксоному, диаметром 250 нм.

В некоторых реснитчатых клетках по бокам базального тельца имеются выросты, которые могут связывать эти образования друг с другом. У многих животных, особенно у беспозвоночных и низших позвоночных, от базального зерна вглубь цитоплазмы отходит «корешок» — вырост, состоящий из фибрилл, собранных в пучок и обладающих поперечной исчерченностью с периодичностью около 64 нм, что напоминает таковую коллагена, образующего соединительнотканые волокна. Вероятно, корешки стабилизируют базальные зерна ресничек при их активном мерцании. При сканирующей электронной микроскопии бывают хорошо видны реснички на поверхности мерцательных клеток и другие эпителиоциты, окружающие ресничные клетки и имеющие округлую или 5—6-угольную форму (см. рис. 1.18).

Мерцание ресничек осуществляется с большой частотой: 15—20 ударов в секунду (в мерцательном эпителии трахеи лягушки). Удар всегда происходит в направлении, перпендикулярном той плоскости, которую можно провести через центральную пару микротрубочек. Направление мерцания детерминировано. Если вырезать фрагмент мерцательного эпителия и вновь поместить его на прежнее место, но повернув при этом на 180°, то мерцание будет продолжаться в ранее заданном направлении, т. е. против хода мерцания остального неповрежденного пласта. Ритм мерцания автономен и сохраняется в вырезанном кусочке ткани в течение нескольких дней. Удар реснички осуществляется со скоростью в три раза превышающей ее возврат в исходное положение и напоминает движение бича. В ресничном эпителии трахеи удается видеть, что все реснички в пласте мерцают синхронно в одной плоскости, тогда как в перпендикулярной плоскости в каждый момент наблюдаются все фазы мерцания. Первая плоскость называется изохронной, а вторая — метахронной. Метахронизм — это последовательность в возникновении колебаний ресничек. Благодаря метахронизму в мерцании соседних ресничек по поверхности пласта реснитчатого эпителия пробегают волны, напоминающие волны на пшеничном поле при сильном ветре. Час-

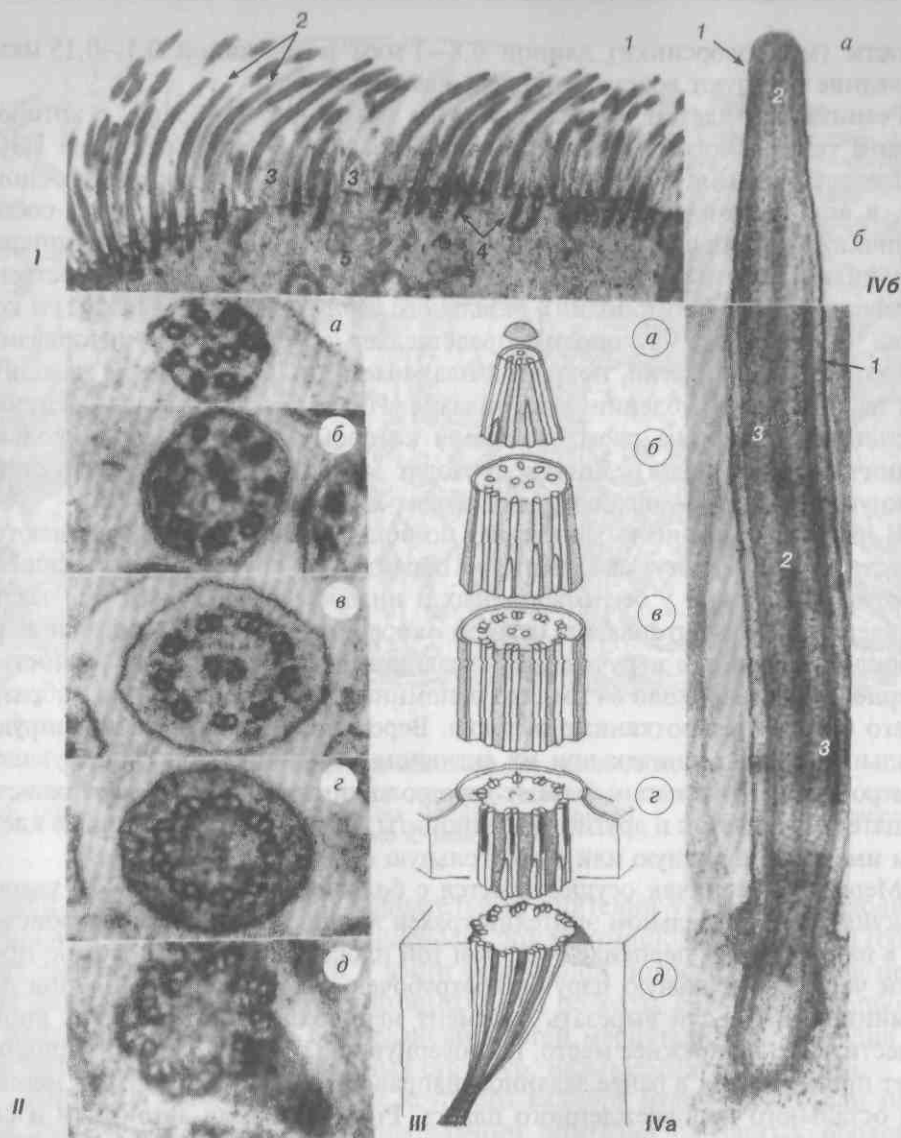


Рис. 4.27. Электронные микрофотографии и схема строения реснички:

I — поверхность реснитчатой клетки при малом увеличении электронного микроскопа: *1* — воздушное пространство; *2* — ресничка; *3* — микроворсинки; *II* — ультраструктура реснички на разных уровнях поперечных срезов; *III* — объемная схема реснички, перерезанной на разных уровнях; *IV* — ультраструктура реснички на продольном срезе: *IVa* — ее нижняя часть, *IVб* — концевой отдел. *a* — *д* — разные уровни среза от конца до базального тельца реснички: *a* — срез на уровне концевой части, где периферические микротрубочки не образуют пар; *б* — срез на уровне отдела, где часть микротрубочек парные, а другие слиты вместе; *в* — срез среднего отдела реснички, где периферические микротрубочки образуют пары и снабжены «ручками»; *г* — срез у основания аксонемы, где центральные микротрубочки отсутствуют; *д* — срез на уровне базального тельца с триплетами микротрубочек. *1* — плазмолемма реснички; *2* — две центральные трубочки; *3* — периферические дублеты микротрубочек (9 пар)

тота ударов ресничек во всей клетке определяется частотой мерцания одной ведущей реснички, называемой водителем ритма.

Силу мерцательного движения можно определить по скорости потока жидкости, контактирующей с мерцательной поверхностью. Показано, что жидкость движется по мерцательному покрову со скоростью 500—1000 мкм/с. Благодаря мерцанию ресничек воздухоносных путей, мерцающих в направлении из легких в глотку, человек удаляет из них от 3 до 40 г пылевых частиц в сутки. Все эти данные говорят о большом значении мерцательного эпителия внутренних органов в перемещении слизи и взвешенных частиц.

Механизм мерцания может быть разделен на три процесса: возбуждение мерцания, сам акт мерцания и распространение метахронной волны. Возбуждение, по-видимому, возникает в базальном тельце и передается ундулоподии, совершающей движение. Координация работы мерцательной поверхности связана как с механическим воздействием рядом расположенных ресничек друг на друга, так и с внутренними регулирующими механизмами. В районе базальных телец выявляется фермент холинэстераза, расщепляющая ацетилхолин.

Таким образом, процессы, происходящие в ресничках, близки к явлениям, разветвляющимся при передаче нервного импульса. Показано, что холинэстераза во время развития морского ежа появляется тогда, когда начинается мерцание ресничек, что подтверждает роль этого фермента в работе мерцательного аппарата. Реснички мерцают автоматически, хотя скорость мерцания может регулироваться нервными импульсами. Сам автоматизм мерцания связан с процессами возбуждения и проведения спонтанного характера. Возбуждение возникает в базальных тельцах и распространяется, по-видимому, по системе боковых отростков (кинетодесм), соединяющих базальные тельца между собой, хотя, возможно, что кинетодесмы играют лишь механическую роль, соединяя между собой базальные тельца. Скорость и сила мерцания у высших животных во многих эпителиях слизистых оболочек регулируется веточками симпатических нервов, раздражение которых тормозит мерцание и парасимпатических — ускоряющих этот процесс.

Кроме нервных импульсов, на скорость мерцания могут влиять и некоторые гормональные и макроэргические соединения. Повышение в среде содержания ионов K^+ и Mg^{2+} , а также содержания кислорода усиливают мерцание, а накопление CO_2 — замедляет этот процесс.

В последние годы было установлено, что реснитчатые клетки имеют многочисленные рецепторы для ряда веществ и в зависимости от вида активированных рецепторов реакция эпителия может быть разной. Так, стимуляция M_3 -холинорецепторов ускоряет частоту биения ресничек, что влияет на уровень очистки вдыхаемого воздуха. Активация бета-1-адренорецепторов воздействует на транспорт ионов через эпителиоциты (секрецию ионов Cl^- и абсорбцию ионов Na^+), что влияет на транспорт воды через эпителиальный пласт. Активность рецепторов цитокинов, эндотелина-1, факторов

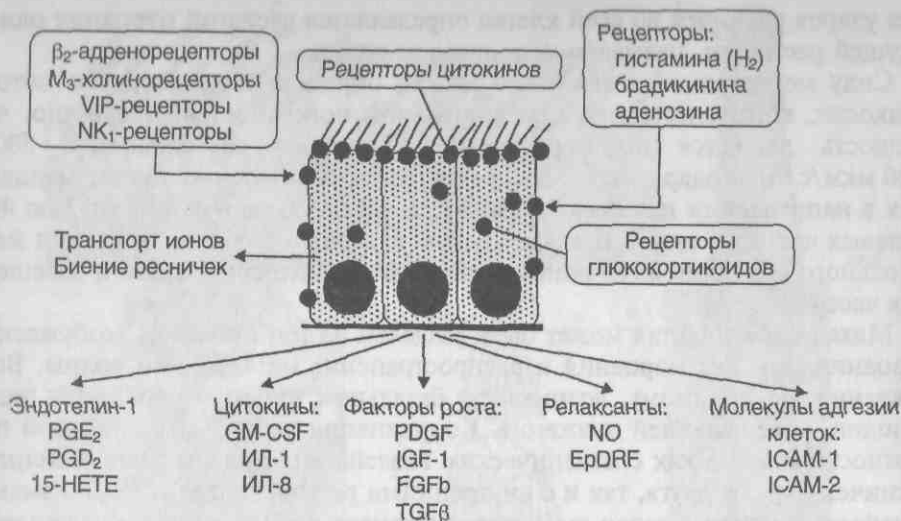


Рис. 4.28. Рецепторы реснитчатых клеток воздухоносных путей. Активация рецепторов вызывает усиление секреции медиаторов, факторов роста, цитокинов, релаксантов, экспрессии молекул адгезии, а также влияет на транспорт ионов и частоту биения ресничек. PGE₂, PGD₂ — простагландины; 15 HETE — 15-эйкозатетрановая кислота; GM-CSF — колониестимулирующий фактор гранулоцитов и макрофагов; PDGF — тромбоцитарный фактор роста; IGF-1 — инсулиноподобный фактор роста 1; FGFb — щелочной фактор роста фибробластов; TGF β — трансформирующий фактор роста β ; EpDRF — эпителиальный расслабляющий фактор (по P. Barnes, 1994)

роста, бронходилататоров приводит к их секреции ресничными клетками (рис. 4.28). Вырабатываемые этими клетками молекулы адгезии регулируют подвижность клеток крови, участвуют в воспалительных реакциях, а цитокины оказывают влияние на другие клеточные типы в воздухоносных путях, активируют функции Т-лимфоцитов, пролиферацию гладкомышечных клеток, фибробластов и др. [Barnes P. J., 1994].

Бокаловидные клетки. Этот тип клеток многорядного эпителия слизистой оболочки трахеи имеет форму бокала, причем в апикальной расширенной части клетки скапливается электронно-прозрачный секрет в виде крупных и иногда сливающихся вакуолей. В состав секрета входят кислые мукополисахариды и гликопротеиды. В суженной базальной части клетки располагается ядро с компактным хроматином и тесно расположенные цистерны ГЭС, а в надъядерной области находятся элементы комплекса Гольджи, образующие подобие чаши, окружающей плотно упакованные секреторные продукты. Выделение секрета идет, по-видимому, мерокринным путем (см. рис. 4.26). Наблюдаемые при светооптическом микрофотографировании протуберанцы секреторного материала, направленные в просвет органа, имитирующие выброс секрета путем разрыва апикальной части клетки, являются артефактом. Такой эффект возникает в результате грубой методики фиксации ткани.

Бокаловидные клетки в большом количестве находятся во всех слизистых оболочках и имеют сходное строение. В воздухоносных путях их число уменьшается в дистальном направлении.

Промежуточные и базальные клетки. Промежуточные и базальные клетки, располагаясь на базальной мембране, не доходят до поверхности эпителиального пласта и благодаря их разной высоте придают эпителию горизонтальный анизоморфизм (см. рис. 4.26). Апоикальные части этих клеток имеют коническую форму и оказываются как бы зажатыми боковыми сторонами других эпителиоцитов. Эти клетки бедны органеллами, имеют небольшие округлые или овальные ядра и способны делиться. Среди них находятся стволовые клетки для основной массы клеток этого эпителия.

Щеточные, или каемчатые, клетки. Так называются эпителиоциты слизистой оболочки, снабженные на апоикальной поверхности многочисленными микроворсинками, напоминающими щетки (см. рис. 4.26). Каемчатые клетки расцениваются либо как дифференцирующиеся ресничные клетки, что, однако, маловероятно, либо как опустошенные бокаловидные клетки. В них имеются довольно светлые ядра и бедная органеллами цитоплазма. К каемчатым относится еще один клеточный тип — хеморецепторные клетки, которые в базальной области образуют контакты с афферентными терминалями.

Эндокринные клетки. В пласте многорядного эпителия воздухоносных путей встречаются эндокринные клетки, которые, в основном, располагаются на базальной мембране. Они содержат в своей цитоплазме мелкие плотные секреторные гранулы, находящиеся преимущественно в их базальных частях. Эти клетки относят к диффузной эндокринной системе (ДЭС) или APUD — системе (amine precursors uptake and decarboxylation). Выявлены ЕС-клетки, выделяющие серотонин; Р-клетки, секретирующие бомбезин, который стимулирует метаболизм в легких, и дофамин, вызывающий расширение бронхов. В легких обнаружены также D-клетки, выделяющие вазоактивный интестинальный пептид (ВИП), обладающий сосудорасширяющим действием и расширяющий бронхи путем снижения тонуса гладкой мускулатуры. Благодаря этому снимаются бронхоспазмы, вызванные серотонином, гистамином, калликрином и простагландином. В целом, эндокринный аппарат дыхательной системы изучен еще недостаточно, но установлено, что он связан с выработкой биогенных аминов и пептидных гормонов, в основном регулирующих дыхательный процесс. Клетки APUD-системы участвуют в реакциях гиперчувствительности немедленного типа путем выделения соответствующих медиаторов, действующих на иммунную систему.

Если органы чувств и рецепторы нервной системы регулируют поведенческие реакции, то эндокринное звено осуществляет гормональный механизм коррекции процессов внешнего и внутреннего обмена в легких. В. Солция и соавт. (1981) считают, что выделяемые нервными окончаниями медиаторы и пептидные гормоны с током интерстициальной жидкости достигают эндокринных клеток ДЭС, модулируя их деятельность. Секретируе-

мые клетками ДЭС вещества не только регулируют те или иные местные функции, но попадая с током крови в ЦНС, формируют и определенные ощущения. Очевидно, иммунологическая защита организма от антигенов, попадающих из внешней среды в дыхательную систему, связана с функционированием ДЭС, то есть системой первичного реагирования, оповещения и защиты, которая участвует в инактивации антигенов, поступивших из внешней среды в легкие [Яглов В. В., 1989].

Клетки Клара. В слизистой оболочке мелких бронхов, бронхиол и особенно в респираторных бронхиолах встречаются крупные клетки, лишенные ресничек и имеющие куполообразную форму апикальной части. В базальных частях этих клеток, получивших название безресничные клетки, или клетки Клара, находятся митохондрии, элементы АЭС и ГЭС, а в апикальной области концентрируются секреторные гранулы, содержащие гликозамногликаны, определяющие консистенцию секрета бронхиол. Предполагается участие клеток Клара в детоксикации вдыхаемого воздуха благодаря наличию в них неспецифической эстеразы и холестеролмонооксигеназы. Высказывается также предположение, что эти клетки принимают участие в выработке липопротеинов сурфактанта. В заключение следует отметить, что многорядный эпителий воздухоносных путей представляет собой дифферон, образуемый потомками стволовых базальных клеток, дифференцирующихся дивергентно в направлении образования реснитчатых, бокаловидных, щеточных, безреснитчатых и эндокринных клеток.

Изучение процесса обновления эпителия воздухоносных путей показало, что при введении ^3H -тимидина в организм мыши или крысы вставочные клетки трахеи включают изотоп через час после его введения животному, тогда как ресничные клетки становятся мечеными лишь через 5 сут. В это время число базальных и вставочных меченых клеток снижается. Было высказано мнение, что в слизистых оболочках трахеи и крупных бронхов есть популяции клеток со скоростью обновления 2 и 5—7 сут., но время, за которое происходит полное обновление мерцательного эпителия трахеи крысы, равно 5 нед. По данным других авторов, этот срок еще больше: 67—126 сут. Таким образом, мерцательный эпителий слизистой оболочки трахеи принадлежит к числу обновляющихся тканей, хотя время полного обновления еще не достаточно точно определено. Показано, что стволовые клетки находятся среди мелких базальных клеток.

ЭПИТЕЛИЙ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ

Слизистые оболочки мочевого пузыря и мочевых путей (почечных чашечек, лоханок, мочеточников и частично мочеиспускательного канала) построены сходно и выстилаются переходным эпителием, называемым уротелием. Это своеобразная форма многослойного неороговевающего эпителия, число слоев которого меняется в зависимости от наполнения органа мочой. Различают три слоя этого эпителия: базальный, промежуточный и поверхностный. Базальный слой состоит из тесно расположенных кубических

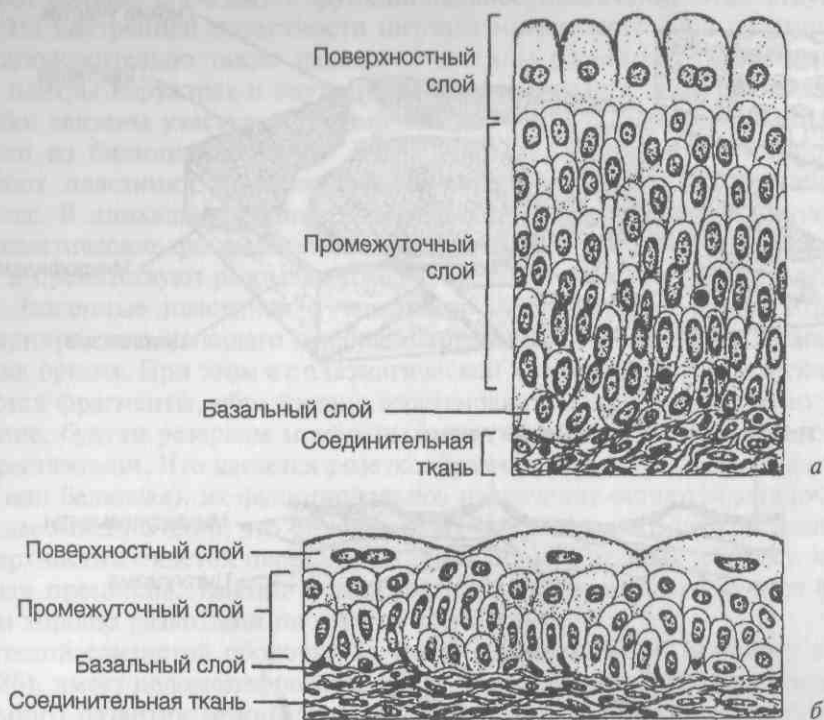


Рис. 4.29. Переходный эпителий мочевого пузыря:
а — при нерастянутой стенке; *б* — при растянутой стенке (по P. Stöhretal, 1955)

и цилиндрических клеток с мелкими округлыми ядрами. Среди этих клеток находятся и стволовые, обеспечивающие самообновление эпителиального пласта в условиях нормы и патологии. Там же встречаются клетки Лангерганса, несущие функции иммунологической защиты при попадании на слизистую оболочку антигенов из внешней среды. В промежуточном слое клетки имеют полигональную форму. Между ними иногда находятся клетки Лангерганса. Поверхностный слой переходного эпителия весьма своеобразен. Он построен из крупных клеток, полиплоидных или двуядерных, куполообразной формы (в нерастянутом органе) или уплощенной (в наполненном органе). В опустошенном, сокращенном органе количество слоев переходного эпителия возрастает примерно вдвое (рис. 4.29). При этом некоторые клетки промежуточного слоя как бы выталкиваются кверху и приобретают грушевидную форму, а лежащие над ними поверхностные эпителиоциты становятся куполообразными. Электронно-микроскопические исследования эпителия мочевого пузыря показали, что плазмолемма поверхностных клеток имеет толщину 12 нм и, в отличие от плазматических мембран других клеток, непроницаема для воды и ионов. Она не обладает нуклеозидфосфатазной активностью, присущей более тонким латеральной и

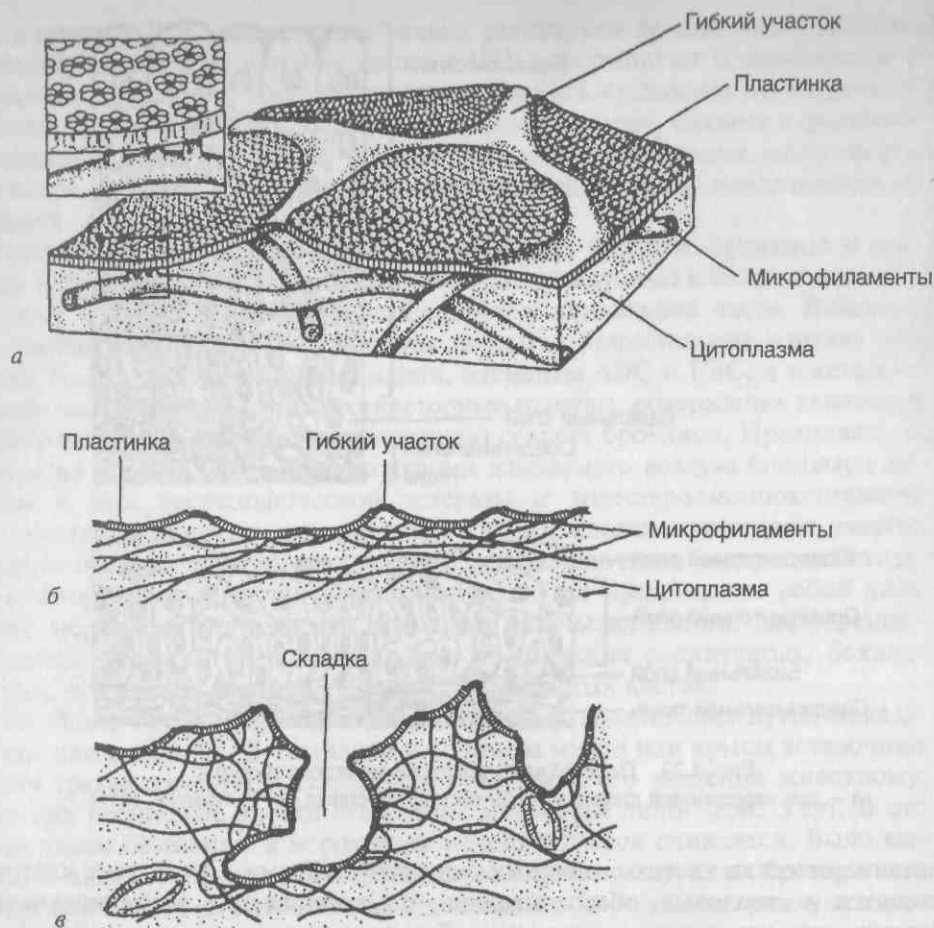


Рис. 4.30. Пластинчатая структура цитолеммы клеток поверхностного слоя переходного эпителия:

a — строение пластинок и их связь с микрофиламентами цитоплазмы; на вставке показана гексагональная организация отдельных частиц, составляющих пластинку; *б* — при растяжении стенки мочевого пузыря цитолемма имеет сглаженную поверхность; *в* — при расслаблении стенки клеточная мембрана складывается по гибким участкам между пластинками (по R. Kessel, R. Karnon, 1979)

базальной частям плазматической мембранам той же клетки. Утолщенная плазмолемма поверхностных клеток асимметрична: ее внешний слой (люминальный) более толстый (8 нм), а внутренний (цитоплазматический) — более тонкий (4 нм). При расщеплении этой мембраны методом замораживания-скалывания на внутренней поверхности люминального слоя были обнаружены пластинки с упорядоченно расположенными частицами (рис. 4.30). Частицы состоят из мелких глобул диаметром 4—5 нм, и напоминают розеткообразные коннексоны, хотя диаметр частиц в коннексонах

несколько больше (7—8 нм) и функциональное назначение этих структур разное. На внутренней поверхности цитоплазматического слоя плазмолеммы предположительно также находятся частицы розеткообразной формы, причем центры наружных и внутренних частиц совпадают. Полигональные пластинки связаны участками плазмолеммы с гладкой поверхностью и состоящими из билипидных слоев. Более 70% всей поверхности мембраны составляют пластинки и около 30% — участки плазмолеммы, лишенные пластинок. В апикальных зонах поверхностных эпителиоцитов находятся цитоплазматические филаменты, которые связаны с розеткообразными частицами и препятствуют разрывам плазматических мембран при растяжении органа. Лишенные пластинок с частицами участки плазмолеммы играют роль шарнира, позволяющего мембране образовывать складки во время сокращения органа. При этом от плазматической мембраны внутрь клетки отщепляются фрагменты, образующие веретеновидные прозрачные везикулы. Последние, будучи резервом мембраны, могут встраиваться в плазмолемму при ее растяжении. Что касается розеткообразных структур, то природа (липидная или белковая), их функциональное назначение остаются загадочными. Но несомненно одно, что описанная структура плазматической мембраны поверхностных клеток переходного эпителия необходима для регуляции обменных процессов. Клетки поверхностного эпителия связываются друг с другом хорошо развитыми плотными контактами.

Эпителий слизистой оболочки мочевых путей, по И. Н. Борисову с соавт. (1986), имеет целомонефродермальное происхождение. В процессе эмбрионального развития мезонефрический проток (у 4-недельного эмбриона человека) при впадении в клоаку дает вырост — метанефрический дивертикул. Последний внедряется в каудальную часть промежуточной мезодермы, которая формирует метанефрическую бластему. Дивертикул же дихотомически разветвляется, формируя систему собирательных протоков, постепенно углубляющихся в ткань метанефроса. Метанефрический дивертикул становится источником как собирательных трубочек почки, так и более крупных мочевыводящих путей. Эпителий постепенно становится многослойным.

ЭПИТЕЛИЙ КИШКИ

У высших позвоночных животных слизистая оболочка кишки во всех его отделах снабжена углублениями (криптами), а в тонкой кишке также выростами (ворсинками). Независимо от рельефа она покрыта однослойным эпителием, состоящим преимущественно из столбчатых клеток — энтероцитов. По ряду признаков клетки эпителия ворсинок и крипт отличаются друг от друга. Многие клетки крипт способны делиться. Среди них есть стволовые клетки. Из крипт энтероциты продвигаются к вершине ворсинки, дифференцируются и, наконец, слущиваются. Наряду с энтероцитами, участвующими в пищеварении и осуществляющими всасывание пищевых продуктов, в состав эпителия кишки входят многочисленные бокаловидные клетки, вырабатывающие муцины. Кроме того, имеют-

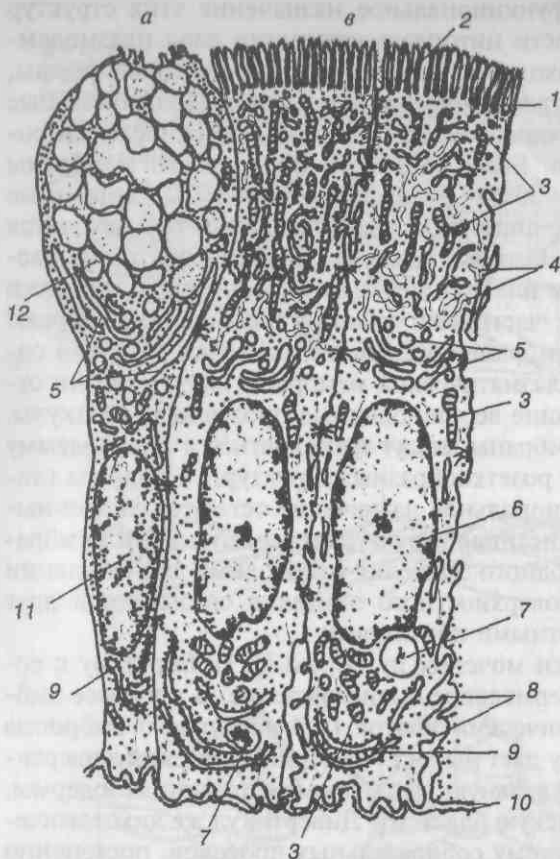


Рис. 4.31. Ультрамикроскопическая организация бокаловидной клетки (а) и энтероцитов (б) тонкой кишки:

1 — микроворсинки; 2 — плотные контакты; 3 — митохондрии; 4 — агранулярная эндоплазматическая сеть; 5 — комплекс Гольджи; 6 — ядро энтероцита; 7 — лизосома; 8 — интердигитации базолатеральных плазмолемм энтероцитов; 9 — гранулярная эндоплазматическая сеть; 10 — базальная мембрана; 11 — ядро бокаловидной клетки; 12 — секреторные гранулы

ся энтероэндокринные клетки (энтериноциты), панетовские клетки и недавно описанные у человека и грызунов пещеристые клетки.

Энтероциты (столбчатые, или каемчатые, клетки) имеют цилиндрическую форму, овальные ядра и полярно расположенные органеллы: в базальных частях находятся цистерны ГЭС, над ядрами — стопки мембран комплекса Гольджи. В апикальной зоне находятся удлиненные митохондрии и элементы АЭС (рис. 4.31). Наиболее характерными признаками энтероцитов являются микроворсинки, в совокупности образующие щеточную каемку всасывающего эпителия (рис. 4.32). Каждая микроворсинка имеет поперечник 0,08—0,3 мкм при длине 1—2 мкм. В процессе дифференцировки количество их увеличивается. На поверхности микроворсинок располагается гликокаликс. В плазмолемму встроены ферменты, часть которых представляет собой интегральные белки (дисахаридаза, глицерофосфатаза, лактаза, мальтаза, аминоксипептидаза, эндопептидаза, щелочная фосфатаза, лейцинаминопептидаза и др.). Их активные центры находятся на наружной стороне плазмолеммы, а гидрофобные части погружены в билипидный слой цитомембраны. На поверхности мембран микроворсинок находятся повторяющиеся частицы диаметром 6—8 нм. Отделение их от мембран и биохимический анализ показали, что именно в них находятся пищеварительные ферменты. Ферменты на поверхности микроворсинок расположены упорядоченно в виде решетки. Их комплексы могут секретироваться в просвет кишки.

Их активные центры находятся на наружной стороне плазмолеммы, а гидрофобные части погружены в билипидный слой цитомембраны. На поверхности мембран микроворсинок находятся повторяющиеся частицы диаметром 6—8 нм. Отделение их от мембран и биохимический анализ показали, что именно в них находятся пищеварительные ферменты. Ферменты на поверхности микроворсинок расположены упорядоченно в виде решетки. Их комплексы могут секретироваться в просвет кишки.

Внутри микроворсинок параллельно их длинной оси расположены преимущественно актиновые микрофиламенты и их пучки.

Для эпителия кишечника характерно сильное развитие всех межклеточных соединений: плотных контактов, промежуточных соединений (сцепляющих поясков или *лент*), десмосом, полудесмосом, а также щелевых контактов и простых соединений.

Плотные контакты в кишечном эпителии сильно развиты и были впервые описаны именно в энтероцитах. Эти соединения, согласно традиционным представлениям, образованы рядами тесно расположенных глобул, формирующих в совокупности нити, переплетающиеся в апикальных зонах клеток. Глобулы встраиваются в суженное до 2 нм пространство между наружными слоями плазмолемм соседних клеток.

В последние годы стала пользоваться популярностью липидная модель организации плотных контактов. Показано, что протеазы не разрушают плотные контакты, а стимулируют их образование и увеличивают трансэпителиальное электрическое сопротивление, что характерно не для белков, а для липидов. Для образования плотных контактов требуется присутствие стероидов, а глицерол и ацетон (в клетках фиксированных глютаральдегидом), полностью разрушают их, что также говорит о наличии липидов в этих контактах. Было высказано предположение, что в межклеточных пространствах в области плотных контактов находятся цилиндры липидной природы, представляющие собой инвертированные липидные мицеллы, образованные внутренними монослоями мембран смежных клеток, образующих плотные контакты. Инвертированные липидные мицеллы, в сочетании с наружными листками плазматических мембран, и формируют плотный и регулируемый трансэпителиальный барьер, создают границу между апикальными и базо-латеральными доменами контактирующих плазмолемм, определяют полярность эпителиоцитов.

В настоящее время делаются попытки создать модель плотного контакта, не исключая участия в его построении как белковых, так и липид-

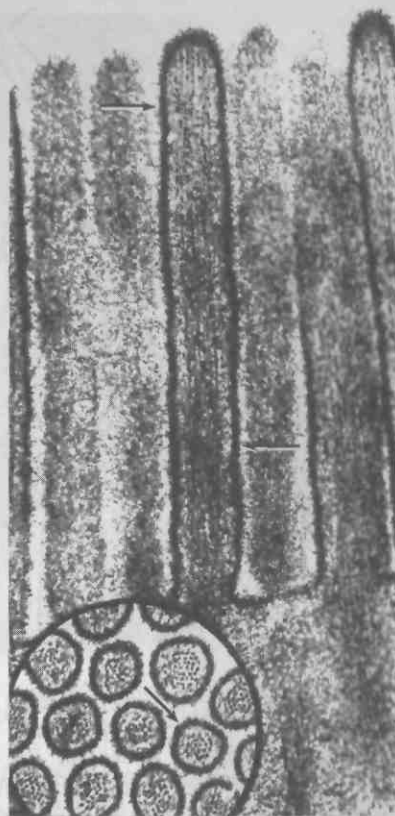


Рис. 4.32. Электронная микрофотография микроворсинок тонкой кишки на продольном и поперечном срезе. Стрелками показан гликокаликс (по Mukerje, Williams, 1967, Е. А. Шубниковой, 1981).
Ув. 100 000

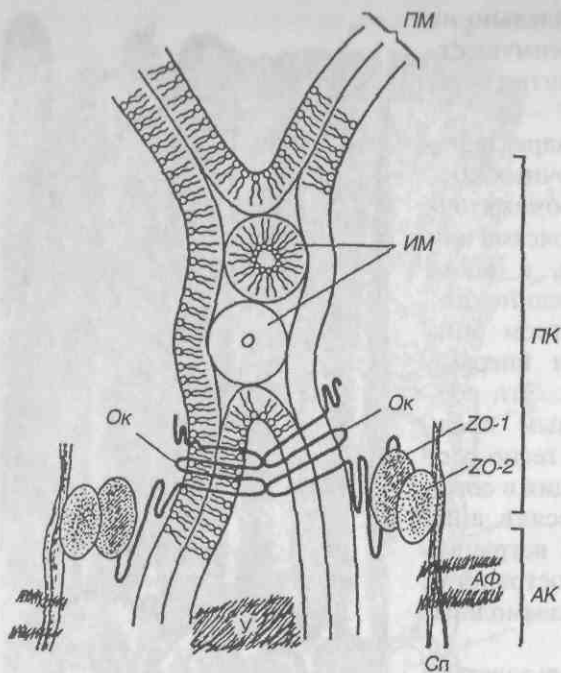


Рис. 4.33. «Синтетическая» модель плотного контакта:

ПМ — плазматическая мембрана; *ИМ* — инвертированные липидные мицеллы; *Ок* — окклюдин; *ИФ* — актиновые филаменты; *СП* — спектрин; *У* — увоморулин; *ПК* — плотный контакт; *АК* — адгезионный (промежуточный) контакт (по А. Я. Дуниной-Барковской, 1997)

ных компонентов (рис. 4.33). Эта модель плотного контакта принимает основное допущение «липидной» модели о том, что структурными элементами этих контактов являются инвертированные липидные цилиндрические мицеллы. Модель включает также все известные к настоящему времени белки плотных контактов [Дунина-Барковская А. Я., 1997]. Эти белки могут выполнять различные регуляторные функции. Так, белки внеклеточного матрикса и окклюдин могут катализировать фазовые переходы липидов из ламеллярной в неламеллярную гексагональную фазу, а цитоплазматические периферические белки, как предполагает «белковая» модель, осуществляют тесную взаимосвязь с цитоскелетом. Интегральный белок окклюдин может быть чувствителен как к внеклеточным, так и внутриклеточным сигналам.

Поэтому он может играть особенно важную роль в регуляции деятельности плотных контактов. Через эти контакты могут проходить молекулы от 0,5–0,9 нм в плотных эпителиях (желудка, протоков желез), до 6,5–7,5 нм в неплотных эпителиях (проксимальных канальцах почки и тонкой кишки). В последнем случае молекулы имеют молекулярную массу 70–100 кД. Положительно заряженные молекулы проникают через этот барьер лучше, чем отрицательно заряженные. Плотные контакты проницаемы для неорганических ионов. Очевидно, что эти образования представляют собой не просто барьер, ограничивающий клетки от внешних воздействий, а скорее селективный фильтр с отрицательно заряженными и регулируемые порами (рис. 4.34).

Промежуточные контакты (сцепляющие пояски) располагаются непосредственно за плотными контактами и типичны для кубического и столбчатого эпителия, в частности, кишечного. В этих контактах между мембранами соседних клеток образуется пространство шириной 15–20 нм, заполненное материалом средней электронной плотности и ограниченное теми участками

плазмолеммы, к которым прикрепляются актиновые нити. Пучки актиновых филаментов образуют ободок с внутренней стороны клетки и располагаются преимущественно параллельно друг к другу и поверхности цитолеммы. Промежуточные контакты не только скрепляют соседние клетки, но стабилизируют цитоскелет, объединяя клетки в жесткую единую систему. В то же время, благодаря сократительным свойствам актиновых филаментов, энтероцит может изменить рельеф апикальной плазмолеммы и высоту микроворсинок.

Расположенные рядом плотные и промежуточные соединения часто объединяют общим названием терминальные перемишки (terminal bars).

Энтероциты соединяются друг с другом многочисленными локальными контактами — десмосомами, препятствующими взаимному смещению клеток и поддерживающими структурную целостность пласта.

В энтероцитах хорошо выражены щелевые соединения, имеющие форму неправильных окружностей диаметром 0,5—3,0 мкм. В них плазматические мембраны соседних клеток находятся на расстоянии 2—3 нм. Эти контакты обеспечивают обмен между клетками ионами, метаболитами, гормонами, АТФ и др., реализуя таким образом функциональное и обменное сопряжение эпителиального пласта. Проницаемость щелевых контактов регулируется медиаторами (кальмодулином, цАМФ, фосфоинозитолом). Боковые поверхности энтероцитов имеют складки, которые образуют соединения типа замка. Благодаря им создается некоторый резерв плазмолеммы, позволяющий клеткам изменять свою форму и объем. Большая часть боковых поверхностей энтероцитов образует простые соединения, где плазматические мембраны соседних клеток разделены пространством 15—20 нм, в котором сливаются гликокаликсы соседних клеток.

Энтероциты участвуют в пищеварении. Пристеночное пищеварение происходит на слизистых наложениях в тонкой кишке, где сорбируются ферменты не только полостного пищеварения, но и секретированные энтероцитами, а также ферменты клеток, слущивающихся с вершин ворсинок.

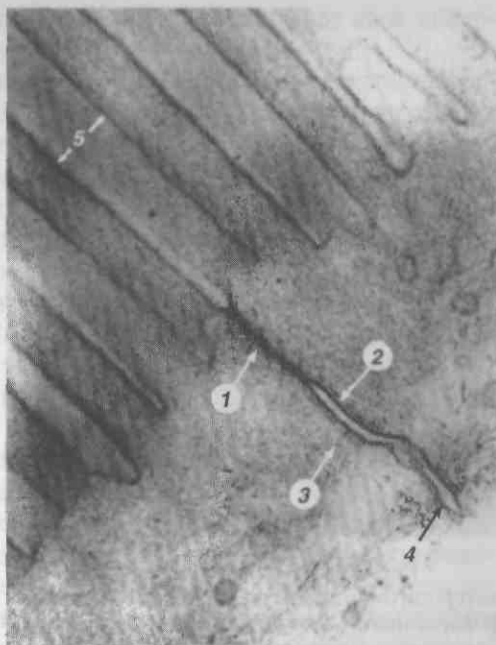


Рис. 4.34. Электронная микрофотография среза эпителиальной клетки толстой кишки:

1 — плотный контакт; 2 — промежуточный контакт; 3 — актиновые филаменты; 4 — десмосома; 5 — микроворсинка (препарат В. А. Шахламова).
Ув. 100 000

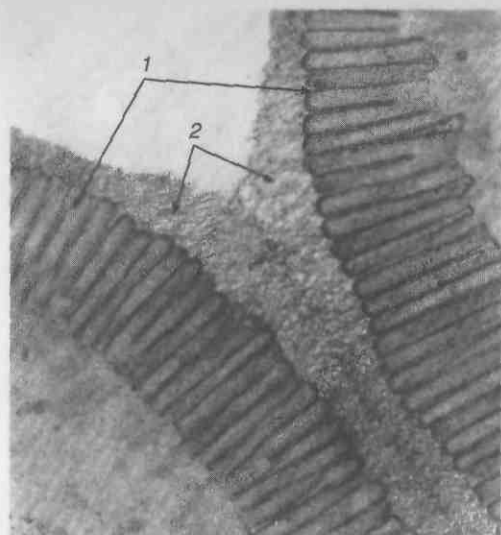


Рис. 4.35. Апикальные части энтероцитов с тесно расположенными микроворсинками, покрытыми гликокаликсом, в тонкой кишке:

1 — микроворсинки; 2 — гликокаликс (по S. Ito, 1975. Ув. 50 000)

Здесь же происходит и первичная иммунная нейтрализация антигенов, попавших в кишечник, с помощью секреторных иммуноглобулинов типа А. Последние приносятся в слизистые наложения везикулами, обособляющимися от апикальных зон энтероцитов.

Поверхность микроворсинок покрыта слоем тонковолокнистых образований, получивших название гликокаликс (рис. 4.35). Гликокаликс состоит из олигосахаридов, ковалентно связанных с гликопротеинами и гликолипидами плазмолеммы и имеет ширину около 50 нм. Гликокаликс служит также фильтром для многих веществ, которые сортируются по величине и заряду, а также по другим, еще неясным параметрам. Через него проникают лишь те продукты, для которых в нем есть адекватные ферменты, в то время

как другие вещества с такими же размерами молекул не проходят. Гликокаликс осуществляет узнавание, рецепцию и специфическое связывание гормонов, токсинов и ряда антигенов и придает процессам всасывания векторный и селективный характер. Вместе с тем, на гликокаликсе начинаются и некоторые синтетические процессы, в ходе которых из мономеров пищи и мономеров эндогенного происхождения создаются соединения, химизм и структура которых адекватны данному виду, т. е. идет подготовка к всасыванию.

Всасываемые продукты могут попадать в клетки путем пиноцитоза и перемещаться в виде транспортных везикул в цистерны комплекса Гольджи, а иногда и в АЭС. В таком случае они выходят за пределы клетки путем экзоцитоза, фактически не попав в ее цитоплазму. Так транспортируются протеины материнского молока у новорожденных млекопитающих и некоторые витамины. Поскольку внутренняя поверхность отпочковывающихся от плазмолеммы везикул покрыта гликокаликсом, процесс окончательного расщепления нутриентов может продолжаться внутри энтероцитов. Транспортные везикулы могут сливаться с мультивезикулярными тельцами (прелизосомами). В результате переваривания поглощенных веществ образуются молекулы, частично используемые на внутриклеточные синтетические процессы. Основная часть транспортных везикул проходит по энтероцитам

транзитом и после слияния с латеральной мембраной изливает свое содержимое в межклеточное пространство.

Второй путь — трансплазматический, при котором продукты пищеварения попадают непосредственно в цитоплазму эпителиальных клеток, где либо подвергаются дальнейшему расщеплению, либо используются для внутриклеточных синтезов. В конечном итоге часть этих продуктов выводится через базальную или боковую плазматическую мембраны клетки и попадают в сосудистое русло. Предполагается существование отдельных транспортных механизмов: ферментонезависимого для свободных мономеров и ферментозависимого для мономеров, образовавшихся при гидролизе полимеров [Уголев А. М., 1978, 1985].

Все процессы трансмембранного электролитного обмена осуществляются с помощью ограниченного числа насосов и ионных транспортеров. Под насосами подразумеваются системы, в которых сочетается механизм энергизации с механизмом трансмембранного переноса. Источником энергии в этих процессах в большинстве случаев является АТФ. Переносчики (каналы) или транспортеры — это устройства, обеспечивающие специфический транспорт либо по электрохимическому градиенту, либо благодаря сопряжению с механизмом транспорта другого вещества. Движение этого вещества по градиенту концентрации служит источником энергии для сопряженного с ним процесса переноса другого вещества. Для такой вторичной энергизации, не связанной непосредственно с АТФ, обычно используются ионные градиенты Na^+ [Уголев А. М., 1985]. С помощью транспортеров в энтероцитах обеспечивается специализированный транспорт аминокислот, глюкозы, дипептидов и трипептидов, аскорбиновой кислоты, лактата, уроцила и других веществ. В энтероцитах Na^+ -зависимые транспортеры находятся на апикальной мембране, а натриевые насосы — на базо-латеральной. Некоторые вещества проходят через пласт клеток трансэпителиально, проникая через плотные контакты. Так, установлено, что через них в эпителий тонкой кишки транспортируются такие молекулярные зонды, как соли La^{3+} , Ba^{2+} , микропероксидаза (1,6—2 кД), цитохром С (13 кД), пероксидаза хрена (40 кД).

Таким образом, в кишке через пласт энтероцитов разными путями (с помощью эндоцитоза-пиноцитоза, транспорта при участии насосов и транспортеров, а также трансэпителиально) происходит перенос продуктов гидролиза пищевых веществ в интерстиций и далее в сосуды.

Энтероциты это полифункциональные клетки, и еще одна их функция — секреторная. Она заключается в отпочковывании от микроворсинок мелких везикул, выделяемых в просвет кишки и сохраняющих на своей поверхности весь набор гидролитических ферментов гликокаликса. Выходя в просвет кишки, эти ферменты могут участвовать как в полостном, так и в пристеночном пищеварении. При отпочковывании везикул от микроворсинок путем своеобразной микроапокринии (см. ниже), в просвет кишки попадает и некоторое количество цитозоля, содержащего цитоплазматические растворенные ферменты, липопротеины, акцепторные белки и другие растворенные вещества. После разрушения мембран этих везикул такие веще-

ства могут быть поглощены на мембранах энтероцитов. Итак, помимо всасывающей, энтероцитам присуща еще одна важная, хотя и малозаметная для морфолога функция — секреторная.

Слизистые, панетовские и энтероэндокринные клетки. Слизистые, или бокаловидные, клетки кишечника имеют форму бокала, у основания которого находится обычно сплющенное ядро (рис. 4.36). Они содержат многочисленные секреторные гранулы низкой электронной плотности, мембраны которых сливаются друг с другом в апикальной области клетки. Секрет бокаловидных клеток состоит преимущественно из гликопротеидов и их синтез связан с деятельностью как ГЭС, так и высокой активностью комплекса Гольджи, сильно развитого в этих клетках и локализованного над ядрами в виде чаши. Выделение слизистого секрета, по-видимому, идет непрерывно и реализуется по мерокринному типу.

Панетовские клетки располагаются только у самого основания крипт. Это крупные клетки с многочисленными дискретными, крупными, электронно-плотными гранулами секрета, содержащими фермент мураминадазу (лизоцим), обладающий бактерицидными свойствами. Секрет накапливается в апикальных частях клеток и выделяется мерокринным путем.

Энтероэндокринные клетки (энтериноциты) встречаются реже бокаловидных. Эти клетки имеют электронно-светлую цитоплазму, довольно крупные ядра, хорошо развитый ГЭС и комплекс Гольджи. Существует два вида энтериноцитов: закрытого и открытого типов. Первые не контактируют со свободной поверхностью эпителиального пласта, а вторые непосредственно соприкасаются с просветом кишки и имеют микроворсинки, обращенные в его просвет. Эти клетки имеют специфические секреторные гранулы диаметром

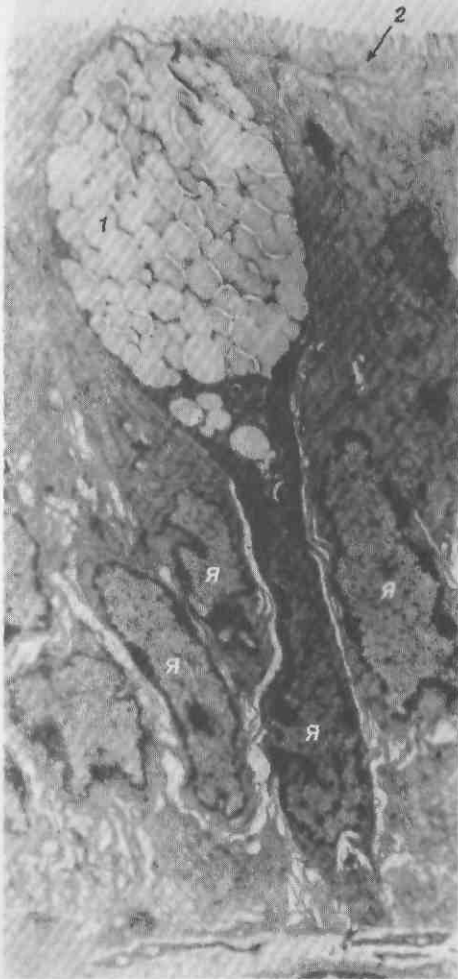


Рис. 4.36. Электронная микрофотография эпителия слизистой оболочки кишки:

1 — бокаловидная клетка с секреторными гранулами; 2 — энтероциты с микроворсинками; Я — ядра клеток (препарат В. А. Шахламова).
Ув. 10 000

120—320 нм, обладающие очень высокой электронной плотностью. В целом, в слизистой оболочке кишки и желудка выявлено более 20 типов энтероцитов, вырабатывающих разнообразные гормоны (энтерины). Энтероэндокринные клетки при светооптическом их изучении разделяют на две группы:

1. Энтерохромаффинные (аргентаффинные), которые окрашиваются азотнокислым серебром и бихроматом калия.
2. Аргирофильные, которые могут восстанавливать нитрат серебра только в присутствии восстановителя.

Иммуноцитохимическими методами удается идентифицировать значительно большее число типов энтероцитов. Эти клетки регулируют не только ход пищеварения (гидролиз и всасывание пищевых веществ), но и моторику органов пищеварения, аппетит, интенсивность ферментовыделительных функций и др. Особенно важным надо считать их действие на разнообразные процессы, не связанные непосредственно с пищеварением. В серии экспериментов показано, что энтерины оказывают действие на деятельность щитовидной железы, надпочечников, передней доли гипофиза, влияют на скорость мочеобразования, ферментный состав и свертываемость крови, величину кровяного давления, энергетический и пластический метаболизм, проницаемость и т. д. [Уголев А. М., 1978]. А. М. Уголев особо подчеркивал роль энтеринов в регуляции трофики тканей в самом широком смысле слова. Им было показано, что удаление двенадцатиперстной кишки, содержащей большое количество энтероцитов, ведет к развитию тотальных дистрофий и атрофий, в то время как сохранение дуоденальных гормонов обеспечивает нормальные условия для трофики различных органов не только пищеварительной системы.

Развитие, обновление и репаративная регенерация эпителия кишки. Эпителий кишки позвоночных имеет энтодермальное происхождение. В процессе развития внутренняя выстилка кишки приобретает пальцевидные выросты и углубления (ворсинки и крипты). В области крипт преимущественно располагаются малодифференцированные клетки, способные к делениям, а на ворсинках (в тонкой кишке) — специализированные клетки, не способные к митозу (рис. 4.37). Клетки крипт, делясь, перемещаются по направлению к ворсинке, а достигнув ее вершины, слущиваются. В среднем на обновление эпителия требуется у мыши 2,5—3 сут., а у человека — 5—6 сут. Эпителий в комплексе крипта—ворсинка представляет собой саморегулирующуюся систему, в которой убыль клеток восполняется пролиферацией малодифференцированных клеток. На дне крипт располагаются стволовые клетки, которые дивергентно дифференцируются по крайней мере в четырех направлениях с образованием энтероцитов (столбчатых, каемчатых клеток), бокаловидных, панетовских и энтероэндокринных клеток (см. рис. 4.37). В совокупности эти клетки образуют единый дифферон. В системе кишечного эпителия можно условно выделить несколько популяций (компартов). В каждом из них находится в среднем по 7—10 рядов клеток (отсчет идет по вертикали). На уровне 1—5-го рядов происходит коммитирование клеток-предшественников.

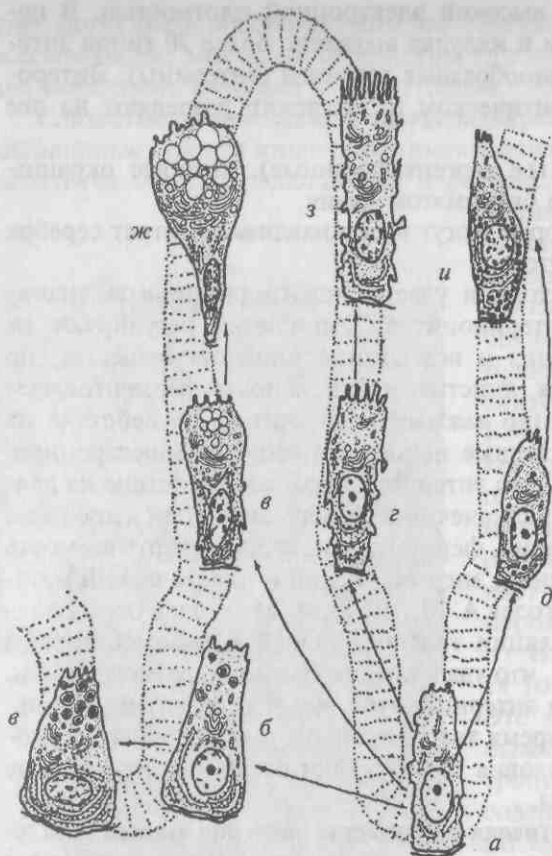


Рис. 4.37. Гистогенетические отношения между эпителиальными клетками слизистой оболочки кишки:

а — стволовая клетка; *б—д* — малодифференцированные клетки-предшественники: *б* — панетовских; *в* — слизистых; *г* — всасывающих; *д* — энтероэндокринных; *ж—и* — зрелые клетки; *ж* — бокаловидная; *з* — каемчатая, всасывающая; *и* — эндокринная (по А. А. Заварзину, 1985, с изменениями)

плодного периода. Бокаловидные клетки дифференцируются на 5-й неделе развития, а энтероциты — на 6-й неделе (появляются ЕС-, S- и G-клетки). Происхождение энтероэндокринных клеток в литературе обсуждается. Современные данные позволяют считать более достоверным представление об образовании энтероцитов из стволовых клеток, общих для всех эпителиоцитов слизистой оболочки кишечника.

Сходный с онтогенетическим механизм лежит в основе репаративной регенерации кишечного эпителия. При повреждении эпителия слизистой

В зависимости от направления дифференцировки разные клетки-предшественники делятся в крипте разное число раз. Энтероциты вступают в дифференцирующуюся популяцию после 4-го митоза, слизистые клетки становятся различимыми после 3-го деления предшественников на уровне 10—15-го рядов. Предшественники энтероэндокринных клеток вступают в деление всего дважды, причем 2-е деление происходит на уровне 4—6-го рядов. Панетовские клетки дифференцируются сразу из разделившихся стволовых клеток. Они не мигрируют к вершине ворсинки и всегда сохраняются на дне крипты.

Изучение эмбрионального гистогенеза эпителия кишечного типа у человека показало, что у 4-недельного эмбриона эпителиоциты еще не дифференцированы и характеризуются высокой пролиферативной активностью. Дифференцировка начинается на 6—12-й неделе развития. Появляются столбчатые клетки с формирующимися микроворсинками, но гликокаликс возникает к концу эмбрионального и началу

оболочки, вызванном тем или иным воздействием, происходит наполнение на место разрушенного эпителия клеток со стороны крипт. Эти клетки сначала имеют уплощенную форму и способны к митозам. Они закрывают пластом поврежденный участок ворсинки и в дальнейшем, превращаясь в кубические, начинают дифференцироваться. При более глубоком повреждении слизистой оболочки, когда разрушаются и ворсинки и крипты, регенерация идет со стороны сохранившихся участков слизистой также путем наполнения клеток, их деления и дифференцировки, но при этом архитектура поверхности слизистой нарушается и появления ворсинок и крипт может не происходить, например, при язвенных поражениях.

Эпителий серозных оболочек

Эпителий серозных оболочек — мезотелий — является наиболее характерным представителем эпителиев целомического типа. Мезотелий — однослойный плоский эпителий, выстилающий брюшную, плевральную и перикардальную полости.

Развитие плевры и брюшины, в том числе и мезотелия, начинается после расщепления вентрального отдела мезодермы на париетальный и висцеральный листки спланхнотома и осуществляется на протяжении зачаткового и тканевого периодов их дифференцировки. Специализация зачаткового материала спланхнотома в тканевые структуры осуществляется постепенно, асинхронно и морфологически проявляется: изменением формы и размера клеток, уменьшением ядерно-цитоплазмических отношений, перестройкой субмикроскопической организации клеток (изменением количества свободных рибосом, увеличением и усложнением структуры ГЭС, комплекса Гольджи и митохондрий, увеличением содержания пиноцитозных пузырьков, развитием микровилл на апикальной поверхности клеток) и усложнением межклеточных связей. Дифференцировка клеток зачатка в мезотелиальные клетки осуществляется асинхронно, о чем свидетельствуют одновременно присутствующие в выстилке серозных полостей элементы, находящиеся на различных стадиях развития. Преимущественное содержание в цитоплазме мезотелиальных клеток на ранних этапах дифференцировки свободных рибосом говорит о преобладании в их метаболизме белкового синтеза, связанного с пластической функцией клеток. В дальнейшем идет нарастание количества мембранных структур, в том числе и пиноцитозных пузырьков, число которых особенно резко увеличивается в первый месяц после рождения, когда идет быстрый рост организма и начинают активно функционировать органы, покрытые серозными оболочками.

Кроме того, следует отметить, что зачатковая и тканевая дифференцировка мезотелия в разных участках серозных оболочек осуществляется одновременно. Быстрее этот процесс идет в выстилке вторичной полости

тела в участках, которые возникают из вентральных отделов париетального и висцерального отделов спланхнотома. Это объясняется тем, что именно в этих участках наблюдается усиленный рост обоих его листков, обусловленный активным перемещением клеточных пластов вследствие развития туловищной складки, отделяющей тело зародыша от внезародышевого материала. Становление мезотелия в процессе его дифференцировки из материала зачатков спланхнотома сопровождается, с одной стороны, развитием в цитоплазме органелл общего назначения, а с другой — появлением специфических признаков, характерных для мезотелия и являющихся показателем его морфофункциональной специализации. К ним относятся: появление вертикальной полярности в строении мезотелиального пласта (развитие микроворсинок, расположение десмосом и пиноцитозных пузырьков) резкое уплощение его клеток, расположение основной массы органелл в ядро-содержащей части и постепенное снижение митотической активности его клеток. К концу эмбриогенеза мезотелий приобретает характерные для него черты строения, однако его развитие продолжается и в постэмбриональном периоде. Он отличается от мезотелия взрослых организмов наличием митозов и большим содержанием малодифференцированных клеток. В постэмбриональном периоде (у мышей до 1,5 мес.) в соединительной ткани наиболее активно развивается промежуточное вещество, что, по-видимому, и объясняет наличие в покрывающем ее мезотелии митотически делящихся клеток. По мере приобретения соединительной тканью строения, свойственного ей у взрослых особей, и в мезотелии имеет место завершение тканевой специализации, ведущей к исчезновению митозов. Развитие мезотелия и подлежащей соединительной ткани из малодифференцированных клеток спланхнотома осуществляется неодновременно. В мезотелии специфическая тканевая дифференцировка опережает таковую в соединительной ткани.

Мезотелий животных и человека в общих чертах имеет сходное строение в различных участках серозных оболочек (плевра, перикард, эпикард, брюшина). Он образован одним слоем уплощенных полигональных клеток (мезотелиоцитов), высота которых зависит от степени их растяжения и от участков покрываемой ими серозной оболочки. Клетки мезотелия содержат в основном одно ядро, расположенное эксцентрично и различаются величиной ядра и цитоплазмы, ядерно-плазменными отношениями и ультраструктурой. Помимо одноядерных клеток встречаются дву- и многоядерные, количество которых неодинаково в различных серозных оболочках. Так, на поверхности селезенки чаще, чем в других участках брюшины, встречаются двуядерные клетки, а в мезотелии, выстилающем сердечную сумку, наблюдается большое количество многоядерных элементов.

Измерение площади ядер и определение количества ДНК в них показало, что, несмотря на имеющиеся значительные различия в их размере, 95—96% мезотелиальных клеток содержат диплоидные ядра и только 4—5% — полиплоидные. В мезотелии имеются клетки с высокими и низкими значениями ядерно-плазменных отношений, являющимся одним из

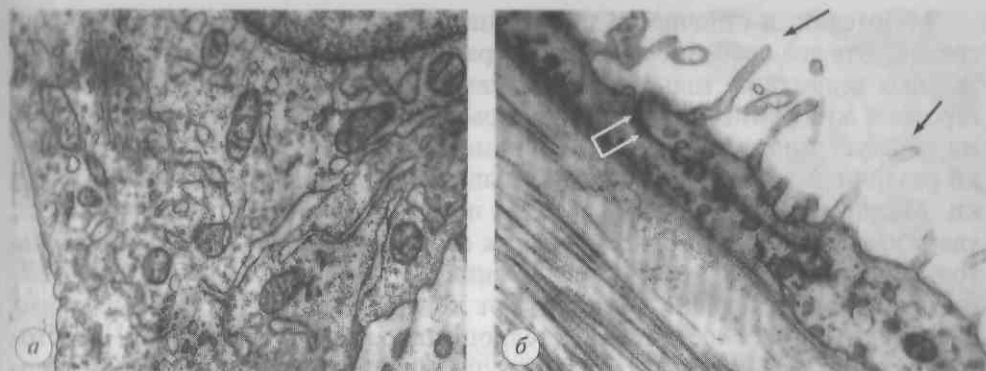


Рис. 4.38. Мезотелий париетальной брюшины белой мышцы.

Показаны ядросодержащий (а) и истонченный периферический (б) участки клетки. Электронные микрофотографии. Ув.: а — 28 000, б — 32 000. Микроворсинки (стрелки), плотное соединение (двойная стрелка)

показателей дифференцировки клеток. Различия в субмикроскопическом строении мезотелиальных клеток взрослых животных касаются распределения органелл и количества свободных рибосом. По этим показателям можно выделить две крайние группы клеток и переходные формы между ними. Большую часть клеток в составе пласта составляют элементы, в которых основная масса органелл располагается вокруг ядра и представлена умеренным количеством митохондрий, свободных рибосом, ГЭС, слабо развитым комплексом Гольджи. В периферических истонченных участках цитоплазмы органеллы единичны (рис. 4.38). Клетки с органеллами, довольно равномерно распределенными по всей цитоплазме и содержащие большее количество свободных рибосом, встречаются довольно редко. Расположение органелл вокруг ядра в большей части клеток указывает на локализацию в этих участках цитоплазмы основных синтетических процессов, что подтверждается и гистоавтордиографическими исследованиями. При этом следует отметить, что белковый обмен в клетках мезотелия замедлен. Помимо указанных органелл в мезотелиальных клетках наблюдаются пиноцитозные пузырьки.

Изучение их количества и распределения в различные периоды жизнедеятельности организма и при патологии, а также направления пиноцитоза в клетке от базальной части к апикальной показало, что он играет важную роль в жизнедеятельности мезотелиоцитов и поддержания постоянного качественного и количественного состава межтканевой жидкости в серозных полостях.

Изучение межклеточных контактов в мезотелии показывает, что упорядоченность распределения мезотелиоцитов в пласте по степени связанности наступает при контакте клетки с шестью окружающими соседними клетками. Смещение от этой величины вправо или влево говорит об ослаблении тканевой организации однослойных эпителиев.

Мезотелий, в отличие от других эпителиев, лишен контакта с внешней средой. Эта его особенность нашла отражение и в способе получения питательных веществ не только из подлежащей соединительной ткани, но и из серозной жидкости. На апикальной поверхности мезотелиоцитов цитоплазма образует многочисленные неравномерно распределенные микроворсинки различной длины. Последних меньше над ядродержащей частью клетки. Между микроворсинками и на их поверхности находится гликокаликс, удерживающий на поверхности клеток слой жидкости, способствующий не только взаимному скольжению внутренних органов при их функционировании, но и защищающий мезотелий от повреждения при трении серозных оболочек. Контакт соседних мезотелиоцитов осуществляется путем простого точечного касания, наложения цитоплазмы одной клетки на другую, иногда на значительном протяжении, сложных взаимных выпячиваний цитоплазмы.

В апикальной части соседние клетки соединены при помощи десмосом и плотных соединений (см. рис. 4.38, б). В мезотелии, покрывающем сальник, в области млечных пятен обнаружены стигматы, а на поверхности диафрагмы — стоматы, через которые постоянно циркулируют иммунокомпетентные клетки для обеспечения иммунного гомеостаза.

Топографические особенности в строении мезотелия брюшины взрослых обусловлены, с одной стороны, асинхронностью развития различных участков брюшины в эмбриогенезе, а с другой — особенностями функционирования органов, покрываемых брюшиной, и касаются размера клеток и их ядер, ядерно-плазменных отношений, количества дву- и многоядерных элементов, ультраструктуры. Так, на поверхности печени мезотелий представлен самыми крупными (плоскостной размер) клетками с мелкими ядрами и низкими значениями ядерно-плазменных отношений. В мезотелии именно этого участка брюшины тканевая дифференцировка зачаткового материала начинается раньше, чем в других ее отделах. Наиболее крупные ядра — в клетках мезотелия на вентральной и боковой поверхностях стенки брюшной полости. Эти клетки имеют и более высокие значения ядерно-плазменных отношений. Двухядерные клетки чаще встречаются в мезотелии висцеральной брюшины, чем париетальной. Многоядерных клеток в мезотелии больше в тех случаях, когда серозное покрытие органа больше всего подвергается растяжению и трению.

Мезотелий способен к декомплексированию и отпадению клеток в полость тела. При этом десмосомы разрушаются, клетки округляются, утрачивается связь с базальной мембраной. В нормальных условиях 4—6% от общего числа мезотелиальных клеток оказываются взвешенными в полостной (перитонеальной) жидкости. Мезотелиальная выстилка создает благоприятные условия для скольжения соприкасающихся органов друг относительно друга. Присутствие мезотелия на поверхности органа препятствует образованию спаек. При повреждении мезотелия разросшаяся на его месте соединительная ткань прорастает в примыкающие друг к другу органы и прочно спаивает их вместе.

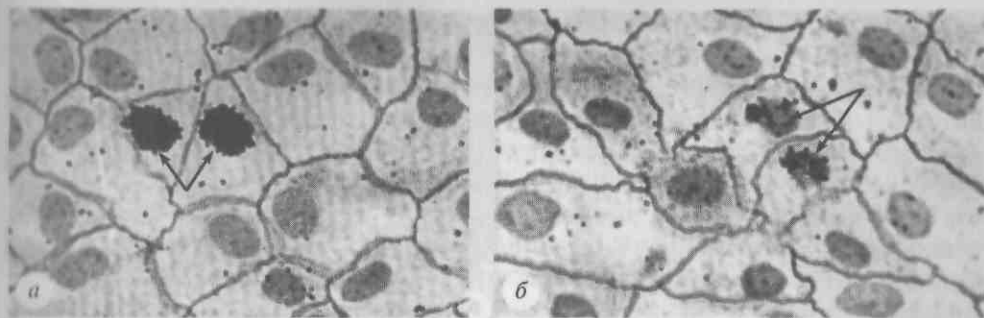


Рис. 4.39. Мезотелий париетальной брюшины белых мышей через 24 ч после однократного введения меченного по тритию тимидина.

Показаны дочерние клетки, возникшие в результате деления материнской клетки (стрелки). Окраска: импрегнация серебром и гематоксилин Ясвоина. Ув. 400

Мезотелий обладает высокой способностью к физиологической регенерации (рис. 4.39). Стареющие мезотелиальные клетки вакуолизируются, подвергаются жировой дегенерации, декомплексируются и опадают в полость тела, но базальная пластинка не повреждается и на место отпавших клеток напозают соседние. Деление клеток обычно происходит несколько отступя от места отпадения мезотелиоцитов (мозаичная форма регенерации). Какие из мезотелиальных клеток обладают свойствами стволовых, остается неясным, но с помощью метода автордиографии было показано, что лишь небольшая часть клеток обеспечивает рост и обновление мезотелия.

При репаративной регенерации восстановление мезотелия осуществляется за счет сохранившегося на раневой поверхности и по ее краю жизнеспособного мезотелия, путем усиления процессов, имеющих место при физиологической регенерации и появлением многочисленных митозов, ДНК-синтезирующих клеток (рис. 4.40), как одно-, так и многоядерных. Репаративная регенерация мезотелия отличается высокой скоростью течения восстановительных процессов. Даже при обширном и глубоком повреждении целостность покрова париетальной брюшины восстанавливается в течение 10 сут.

Возможность столь быстрой репарации основана на участии в пролиферативном процессе не одной популяции клеток, а всего мезотелиального пласта. В мезотелии значительная часть клеток потенциально способна к самовоспроизведению. Эта способность реализуется в мезотелии при воздействии на него различных экстремальных факторов интенсификацией механизмов, характерных для физиологической регенерации, и путем митотического деления значительной части клеток мезотелия. При обширном повреждении брюшины, когда на ее поверхности наблюдаются значительные участки, лишенные мезотелия, в сохранивших жизнеспособность клетках на первых этапах регенерации имеет место интенсивный рост всей клетки (ядра и цитоплазмы), который сопровождается уменьшением ядерно-ци-

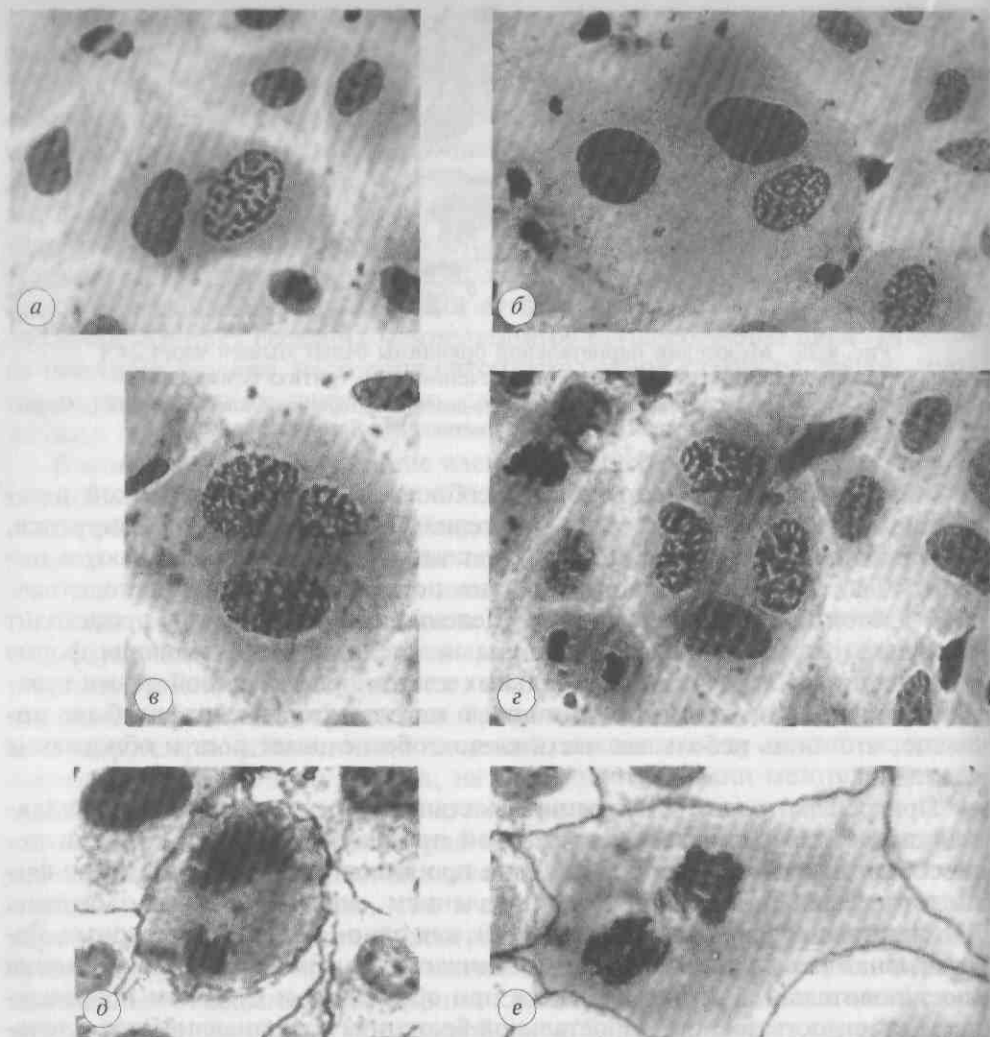


Рис. 4.40. Мезотелий париетальной брюшины через два дня после повреждения. Показаны синхронный (*а, б, в*) и асинхронный (*а, б, в, г*) митозы 2-, 3- и 4-ядерных клеток на стадии профазы (*а, б, в, г*), метафазы (*д*) и анафазы (*е*). Окраска: гематоксилин Ясвоина. Ув. 400

топлазменных отношений. Митозы встречаются редко. Содержание последних нарастает в последующие стадии регенерации, когда на раневой поверхности видны значительные участки, перекрытые мезотелиальным регенератом.

Таким образом, в основе физиологической и репаративной регенерации эпителия серозных оболочек (мезотелия) лежат одни и те же механизмы, но различающиеся степенью их выраженности.

Эпителий сосудистого сплетения

Эпителий сосудистого сплетения головного мозга человека имеет нейральное происхождение (является производным нервной трубки) и может быть отнесен к эпителиям эпендимо-глиального гистогенетического типа. В соответствии с морфологической классификацией он является однослойным кубическим. Несмотря на общий источник развития с эпендимой желудочков, эпителий сосудистого сплетения имеет существенные морфологические и функциональные отличия от эпендимы (см. главу 9) и рассматривается как самостоятельная ткань.

В ходе пренатального гистогенеза в конце 7-й недели эпителий появляется как часть закладки сосудистого сплетения. Характерной его особенностью в течение всего плодного периода является накопление значительных масс гликогена в базальной части клеток (рис. 4.41, *а*). В это время клетки имеют призматическую форму, а в апикальной их части формируется большое количество микроворсинок и ресничек (рис. 4.41, *б*). Постепенно высота клеток уменьшается и они приобретают кубическую форму. Вскоре после рождения ребенка массы гликогена из цитоплазмы эпителиоцитов исчезают

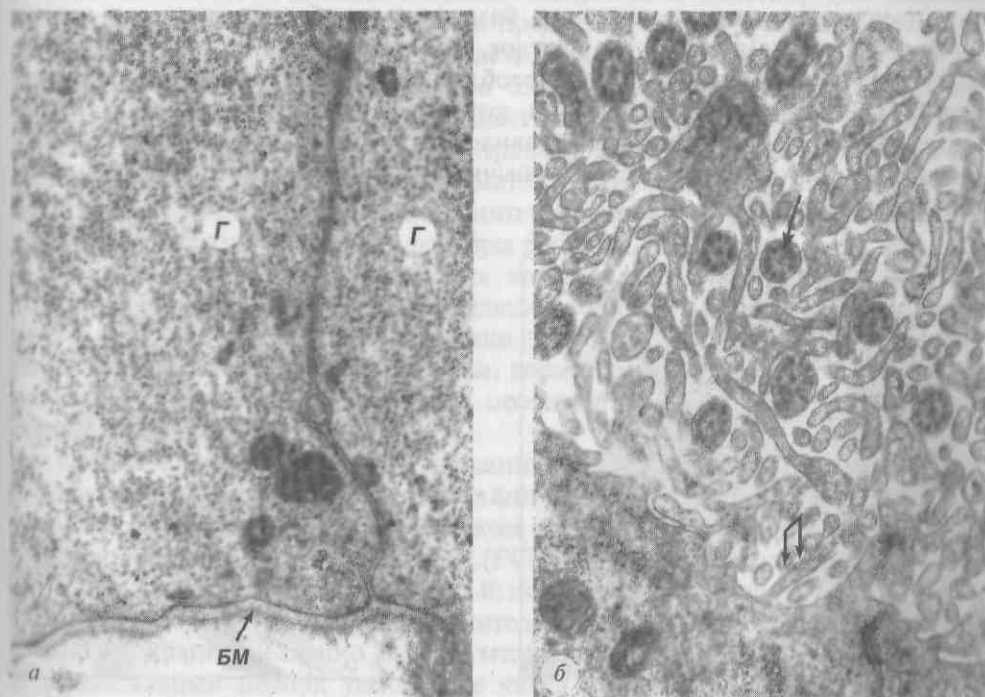


Рис. 4.41. Ультраструктура базального (*а*) и апикального (*б*) участков эпителиоцитов сосудистого сплетения конечного мозга 8-недельного эмбриона человека: БМ — базальная мембрана (стрелка); Г — гранулы гликогена; стрелка — ресничка; двойная стрелка — микроворсинки. Ув.: *а* — 10 000; *б* — 7000

клетки приобретают черты строения, характерные для зрелой ткани (рис. 4.42, а).

У взрослого человека эпителий сосудистого сплетения представлен более чем 100 млн клеток, имеющими высоту около 15 мкм. На апикальной поверхности эпителиоцитов располагается большое количество микроворсинок и несколько ресничек, сгруппированных в виде пучка, базальные щельца которых погружены глубоко в цитоплазму. Клетки соединены между собой плотными и щелевыми контактами, интердигитациями и десмосомами. Базальная часть плазмолеммы складчатая, что, по всей видимости, связано с необходимостью увеличения площади поверхности для обеспечения транспорта вещества.

Эпителий имеет базальную мембрану, которая отделяет его от подлежащей соединительной ткани и выполняет барьерную функцию. Наличие базальной мембраны, наряду с другими особенностями строения, характерными для эпителиальных тканей, можно рассматривать как убедительное свидетельство в пользу того, что эпителий сосудистого сплетения действительно является самостоятельной тканью, а не специализированной формой эндими. Эндими не имеет базальной мембраны как в обычных условиях, так и при опухолевом росте, тогда как клетки опухолей, происходящих из эпителия сосудистого сплетения, базальную мембрану имеют.

Ядро эпителиоцита обычно круглое, имеет диаметр 4—6 мкм и занимает центральную часть клетки. В нем преобладает эухроматин. В ядре присутствует 1—3 ядрышка (см. рис. 4.42, а), которые обычно находятся в контакте с карриолеммой). Ядрышки, как правило, округлые, имеют ровную поверхность и компактную структуру. В обычных условиях ядро содержит диплоидное количество ДНК.

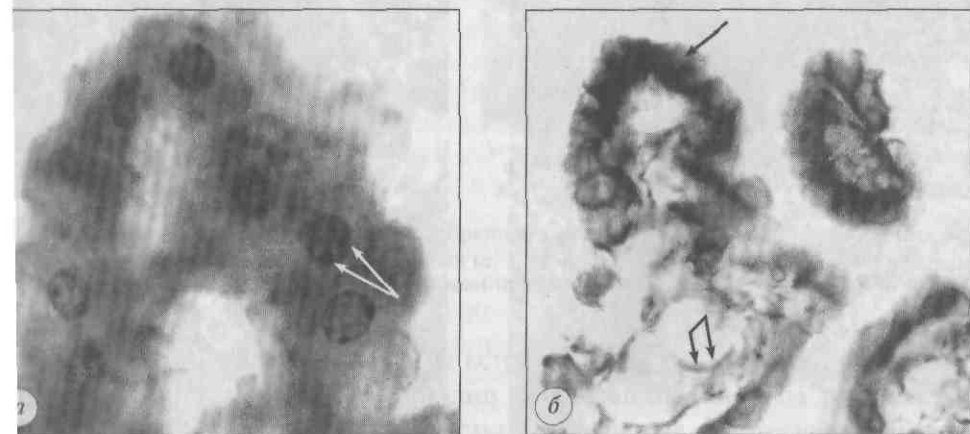


Рис. 4.42. Однослойный кубический эпителий ворсинки сосудистого сплетения конечного мозга человека:

обработка: а — импрегнация азотнокислым серебром для выявления ядрышек (стрелки) с докраской ровым синим; б — иммуноцитохимическое выявление виментина в эпителиоцитах (стрелка) и в клетках стромы ворсинки (двойная стрелка). Ув.: а — 1000; б — 400

Цитоплазма эпителиоцитов содержит органеллы общего значения, среди которых выделяется хорошо развитая ГЭС и множество небольших митохондрий. Пиноцитозные пузырьки в основном сосредоточены вблизи апикальной плазмолеммы. Комплекс Гольджи расположен в околоядерной области. ГЭС занимает преимущественно апикальную часть цитоплазмы. Имеются микротрубочки и промежуточные филаменты. Среди последних преобладают кератиновые и виментиновые. Виментиновые филаменты распределены в цитоплазме неравномерно. Обычно они сосредоточены около ядра клетки, в базальной части и в области межклеточных соединений (рис. 4.42, б). Лишь в отдельных участках эпителия встречаются небольшие группы клеток, содержащие глиальный фибриллярный кислый белок (GFAP). У людей в возрастной группе свыше 40 лет в цитоплазме эпителиоцитов нередко обнаруживаются пигментные (липофусцин, гемосидерин) включения, которые имеют округлую форму и состоят из отдельных субъединиц, иногда они по форме напоминают кольцо (кольцо Бионди).

Через эпителий транспортируется большая часть компонентов cerebro-спинальной жидкости (ЦСЖ). Селективность транспорта обеспечивается цитоплазматическими транспортными белками и ферментными системами. Часть веществ, поступающих в полость желудочков, синтезируется самими эпителиоцитами. Главным белковым продуктом, секретируемым эпителиоцитами сосудистого сплетения человека, является транстиретин (преальбумин — Мм. 54 980 дальтон). Помимо сосудистого сплетения транстиретин синтезируется в печени, откуда попадает в кровь, где участвует в транспорте витамина А и тироксина. Однако транстиретин, находящийся в составе плазмы крови, не проходит через гемато-ликворный барьер. Кроме преальбумина эпителиоциты способны синтезировать и секретировать в ЦСЖ нейротрофические факторы и факторы роста.

Эпителий сосудистого сплетения является одним из элементов гемато-ликворного барьера и служит мишенью многообразных нервных и гуморальных воздействий. Поэтому клетки эпителия имеют множество рецепторов к различным нейромедиаторам, гормонам и биологически активным веществам (серотонину, гистамину, пролактину, предсердному натрийуретическому фактору и др.).

Способность эпителия к регенерации изучена недостаточно. У человека в физиологических условиях в эпителии сплетения не удается обнаружить митозов, а при иммуноцитохимическом исследовании экспрессии ядерного антигена пролиферирующих клеток (PCNA) не определяются клетки, проходящие S-фазу клеточного цикла. В исследовании, выполненном на животных, показано, что популяция эпителиоцитов сосудистого сплетения обновляется крайне медленно (в 5 раз медленнее популяции эпендимоцитов). В пренатальный период увеличение числа эпителиоцитов обеспечивается пролиферирующими камбиальными элементами, расположенными у основания сосудистого сплетения, вблизи границы с эпендимой. Сохраняются ли камбиальные элементы в этой зоне в постнатальный период онтогенеза, неизвестно.

Ангиодермальный эпителий. Эндотелий

Термин «эндотелий» (Эн) (от *греч.* *endon* — внутри + *thele* — сосок) предложен в 1865 г. W. His как дополнительный к термину «эпителий». До 30-х годов XX века им обозначали выстилку сердца, кровеносных и лимфатических сосудов, серозных, синовиальных и мозговых оболочек, задней камеры глаза, респираторных путей. В настоящее время термин «эндотелий» (синоним — «сосудистый эндотелий») применяется только для обозначения внутренней клеточной выстилки кровеносного и лимфатического русла. Встречающееся в медицинской литературе его использование для обозначения других структур («Эн роговицы», «синовиальный Эн») нельзя признать корректным. В организме взрослого человека содержится 10^{12} — 10^{13} эндотелиоцитов суммарной массой 1—2 кг; общая площадь выстилки сосудов — около 700—100 м².

Наиболее обоснованной представляется точка зрения Н. Г. Хлопина (1946) о том, что Эн является тканью эпителиоморфного типа. Для Эн, как и для типичных эпителиев, характерны пограничное положение, отсутствие межклеточного вещества, наличие сходной по строению БМ (содержит коллаген IV типа и ламинин α -4), полярность строения клеток, наличие системы межклеточных контактов, формирующих непрерывный клеточный пласт; общность механизмов роста в культуре и при репаративной регенерации.

Общепризнанна теория возникновения Эн из кровяных островков внезародышевой и зародышевой мезенхимы (рис. 4.43). С помощью маркеров показано, что мезенхимальные клетки с гемангиобластическими потенциальными выселяются из мезодермы спланхнотома (преимущественно соматоплевральная мезодерма). Клетки периферических отделов кровяных островков дают начало эндотелиальному, а центральных — гемопоэтическому дифференционам. Стволовые эндотелиальные клетки (эндотелиобласты) за счет взаимных контактов отграничивают межклеточные каналы и щели, по которым теремещается интерстициальная жидкость. Процесс дифференцировки эндотелиобластов в примордиальный Эн характеризуется значительным уплотнением клеток, вытягиванием их вдоль оси развивающегося протокапилляра и формированием системы межклеточных контактов; цитоплазма таких эндотелиоцитов (Эц) бедна органеллами, содержит немногочисленные микопиноцитозные везикулы (МпВ), БМ отсутствует. При этом происходит последовательная экспрессия генов, приводящая к появлению на цитолемме специфических белков-маркеров. Наиболее важным для инициации программы последующей дифференцировки Эц и развития сосудистой системы является появление высокоспецифических рецепторов к фактору роста (ФР) Эн (VEGF) — тирозинкиназ Flk-1 и Flt-1, а также специфических адгезивных молекул, обеспечивающих межклеточные соединения (Vc-cadherin). В этот период формируются внутриклеточные сигнальные пути, через которые реализуется действие на Эн факторов микроокружения и осуществляются межклеточные взаимодействия внутри пласта. Рост протокапилляра

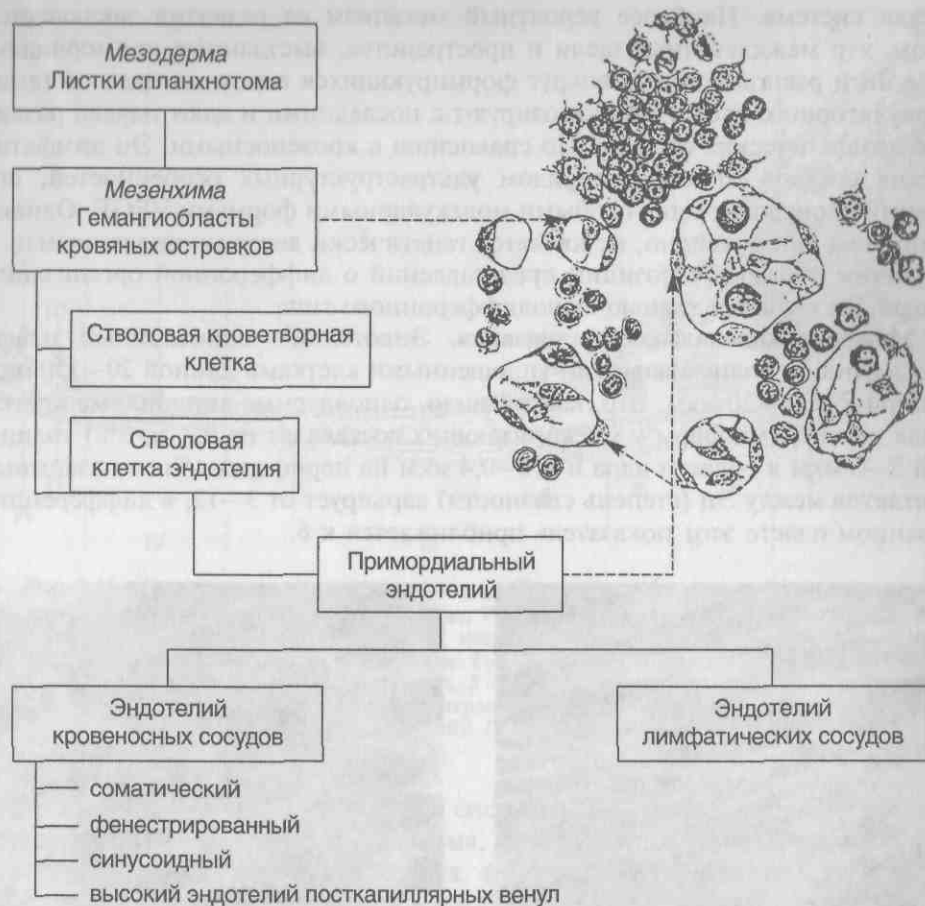


Рис. 4.43. Гистогенез сосудистого эндотелия. Образование кровяных островков (по A. Maximow. Bindegewebe und Blutbildende Gewebe// Handbuch der Mikroskopischen Anatomie des Menschen/ Herausgegeben von W. Mollendorff.— Berlin: Verlag von J. Springer, 1927.— S. 238.— Abb. 3)

ров и удлинение интерстициальных щелей обеспечивается миграцией и митотическим размножением примордиальных Эц.

В ходе дифференцировки первичной сети протокапилляров на отделы органоспецифического сосудистого русла (вторичный ангиогенез) происходит дальнейшая цитодифференцировка Эц, приводящая к появлению специализированных форм Эн (соматического, фенестрированного, синусоидного типов, высокий Эн посткапиллярных венул). Эти формы не являются генетически детерминированными: под влиянием различных факторов вид Эн может локально изменяться, в культуре отмечается тенденция к утере Эц своих специфических особенностей.

В тесной связи с развитием кровеносных сосудов формируется лимфати-

еская система. Наиболее вероятный механизм ее развития заключается в том, что межклеточные щели и пространства, выстланные примордиальным Эн и расположенные вокруг формирующихся венозных отделов гемодиректорного русла, анастомозируют с последними и дают начало развитию лимфатических сосудов. По сравнению с кровеносными, Эц лимфатических сосудов отличаются рядом ультраструктурных особенностей, его развитие контролируется особыми молекулярными формами VEGF. Однако и этот вид Эн, очевидно, не является генетически детерминированным.

Таким образом, с позиций представлений о дифферонной организации тканей Эн является тканью монодифферонного типа.

Морфофункциональная организация. Эндотелий — однослойный пласт, образованный полигональными уплощенными клетками длиной 20—150 мкм и шириной 10—20 мкм. Это, как правило, одноядерные диплоидные клетки (доля двуядерных форм у млекопитающих составляет от 0,2 до 5%) толщиной 3—5 мкм в области ядра и 0,1—0,4 мкм на периферии. Число взаимных контактов между Эц (степень связности) варьирует от 3—12, в дифференцированном пласте этот показатель приближается к 6.

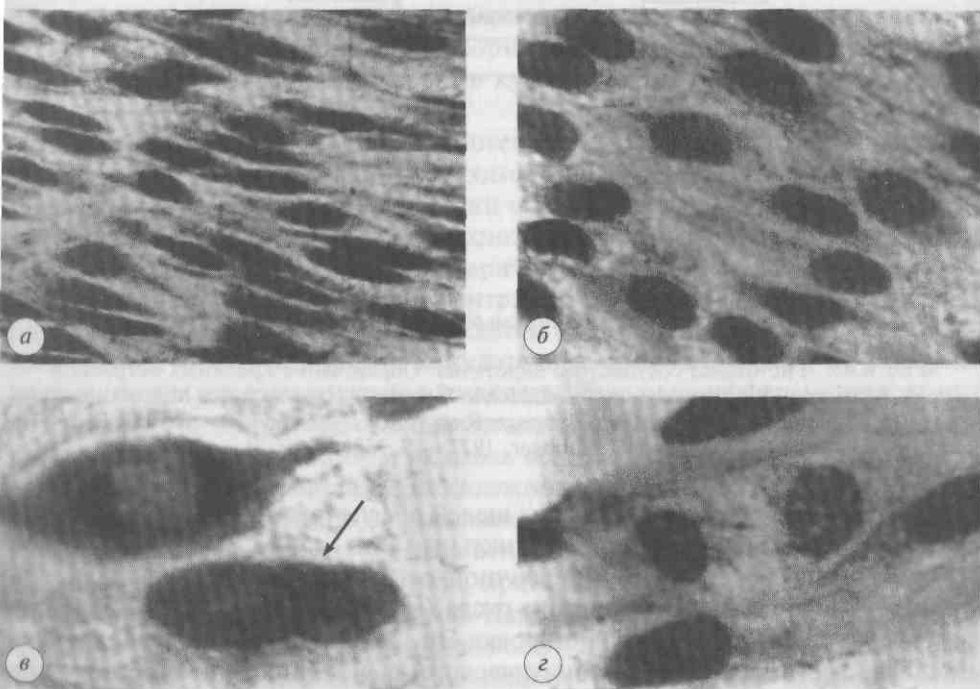


Рис. 4.44. Полиморфизм сосудистого эндотелия. Эндотелий аорты новорожденных (а) и взрослых (б) крыс: митотически делящийся и двуядерный (стрелка) эндотелиоцит (в), ацитокINETический митоз эндотелиоцита (z). Пленочные препараты. Фиксация по Буэну. Окраска: железный гематоксилин по Гейденгайну. Ув.: 630 (а, б); 1350 (в, z)

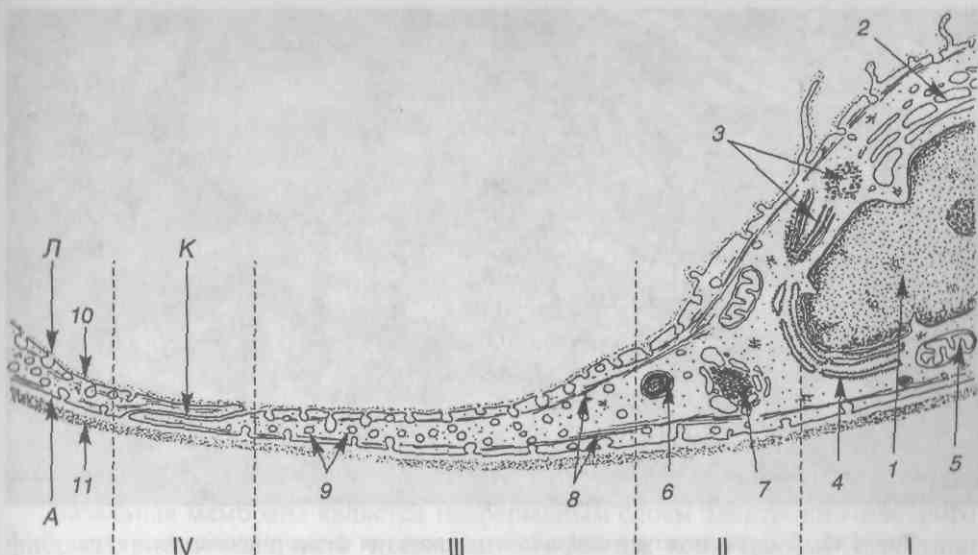


Рис. 4.45. Строение эндотелиоцита (схема). Структурно-функциональные зоны:

I — ядерная; II — органелл; III — периферическая; IV — контактная (вертикальные штриховые линии — условные границы зон). Поверхности клетки: Л — люминальная; А — аблюминальная; К — контактная. Ультраструктурные компоненты: 1 — ядро; 2 — комплекс Гольджи; 3 — клеточный центр; 4 — гранулярная эндоплазматическая сеть; 5 — митохондрия; 6 — лизосома; 7 — тельце Вейбеля—Паладе; 8 — элементы цитоскелета; 9 — микропиноцитозные везикулы; 10 — гликокаликс (параплазмолеммальный слой); 11 — базальная мембрана

В различных участках сосудистой системы Эц находятся в неодинаковых условиях гемодинамики и метаболизма, вследствие чего они отличаются по ориентации относительно оси сосуда, форме, размерам, свойствам ядра и цитоплазмы и т. д. (рис. 4.44). Это свойство Эц выделено Н. А. Шевченко (1967) и обозначается как полиморфизм, или гетероморфизм.

Электронно-микроскопически в каждом Эц выделяют четыре структурно-функциональные зоны (ядерную, органелл, периферическую и контактную) и три стороны поверхности (люминальную, аблюминальную и контактную). Ядро находится в центральной (ядерной) зоне, содержит, как правило, одно ядрышко (рис. 4.45). Форма ядер овальная или лопастная с многочисленными инвагинациями кариолеммы в зависимости от растяжения сосудистой стенки. Комплекс Гольджи расположен над ядром, состоит из уплощенных мешочков и цистерн, крупных вакуолей и мелких везикул; рядом находится клеточный центр. В зоне органелл сконцентрированы элементы ГЭС, митохондрии со светлым матриксом и малым числом крист. Эц (чаще артериальных сегментов) содержат осмиофильные гетерогенные структуры — специфические тельца Вейбеля—Паладе, являющиеся, очевидно, производными комплекса Гольджи. В периферической зоне, в основном, локализованы специализированные транспортные структуры: МпВ, трансэндотелиальные каналы, фенестры, поры-люки. МпВ — наиболее ха-



Рис. 4.46. Ультраструктура сосудистого эндотелия фенестрированного типа. Околошитовидная железа крысы. Периферическая зона эндотелиоцита с фенестрами (стрелки). Ув. 20 000

рактерная структура Эц, занимающая до 30—40% объема цитоплазмы. В 70% встречаются прикрепленные МпВ, закрытые однослойной диафрагмой, реже — открытые инвагинации плазмолеммы и свободные МпВ. Окаймленные МпВ обеспечивают транспорт веществ, рецепторно связывающихся с поверхностью Эц; неокаймленные МпВ специализируются на переносе анионных белков. При слиянии МпВ образуются временные трансэндотелиальные каналы. Фенестры и поры участвуют в трансэндотелиальном переносе веществ преимущественно конвекционным способом. Фенестры (рис. 4.46) — редуцированные трансэндотелиальные каналы диаметром от 30 до 80 нм, закрытые однослойной диафрагмой. Они локализируются кластерами в истонченных до 0,1 мкм частях Эц и занимают до 20% площади поверхности. Поры являются сквозными отверстиями истонченных участков Эц, непосредственно соединяющими просвет сосуда с перизэндотелиальным пространством. Их размеры обеспечивают прохождение растворов с микро- и макромолекулами и клеток крови.

Цитоскелет Эц представлен комплексом белков (тубулин, актин, виментин и др.), обеспечивающих поддержание формы, подвижность и контактное торможение. Состоит из варьирующих по распределению и ориентации микротрубочек, микрофиламентов, якорных фибрилл, соединяющих фибриллярные элементы цитоплазмы с цитолеммой и ядерной оболочкой.

Люминальная поверхность включает три слоя: параплазмолеммальный (гликокаликс), плазмолемму и подмембранный (кортикальный); обеспечивает рецепцию и селекцию переносимых соединений, регуляцию транспортных свойств поверхности Эц, а также определяет изменение ее configura-

ции. Образует микровыросты, складки и микроворсинки, которые могут быть связаны с захватом материала из просвета сосуда или иметь реактивный характер.

Латеральные поверхности Эц (контактная зона) покрыты цементирующим веществом параплазмолеммального слоя и содержат специализированные межклеточные контакты — простые, сложные (интердигитационные), плотные и щелевые, на которые приходится до 10% объема эндотелия. Они являются интегрирующими структурами монослоя Эц в ткань, обеспечивают устойчивость пласта движению крови или лимфы и возможность транспорта веществ. Контакты — динамичные структуры, способные за счет ремоделирования цитоскелета изменять размеры межклеточных щелей в течение минут.

Аблюминальная поверхность Эц формирует контакты с перидитами, гладкими мышечными клетками и фибриллярными структурами соединительной ткани.

Базальная мембрана является непрерывным слоем электронно-плотного фибриллярного материала толщиной 30—300 нм и по своему строению близка к БМ однослойных эпителиев. Имеет сетевидную структуру с порами пента- или гексагональной формы, образована коллагеном (преимущественно IV типа), гликопротеинами (фибронектин и ламинин), гепаринсульфатосодержащими протеогликанами. БМ служит полупроницаемым барьером, а также электростатическим фильтром, пропускающим молекулы в зависимости от заряда; является ведущим фактором, определяющим форму, взаимное расположение и морфогенетические реакции Эц (активное прикрепление, контактное торможение движений, реакции стабилизации).

Специализированные формы эндотелия имеют следующие особенности строения: а) *эндотелий соматического (закрытого) типа* связан плотными, щелевыми контактами, реже десмосомами, толщина периферических участков Эц составляет 0,1—0,8 мкм, содержат многочисленные МпВ, БМ непрерывна; локализованы в гемососудах желез внешней секреции, органов центральной нервной системы, легких, тимуса, селезенки, а также в магистральных сосудах; б) *эндотелий фенестрированного (перфорированного, пористого, висцерального) типа* характеризуется тонким (80 нм) Эц со сквозными диафрагмированными порами, малой плотностью МпВ, непрерывной БМ; находится в гемокapиллярах почечных телец, слизистой пищеварительного тракта, сосудистых сплетений мозга; в) *синусоидный (большой пористый, крупнокоричневый) тип эндотелия* отличается крупными межклеточными и трансцеллюлярными каналами до 0,5—3 мкм, находятся в составе гемососудов печени, селезенки (обеспечивают миграцию клеток крови), костного мозга, коры надпочечных желез; г) *высокий эндотелий посткапиллярных венул (ретикулярного, звездчатого типа)* специфичен для лимфоидных органов и состоит из высоких отростчатых клеток, обеспечивающих миграцию лимфоцитов; д) *эндотелий лимфатического русла* по сравнению с эндофилией кровеносных сосудов более тонкий, БМ прерывиста или отсутствует, Эц

содержат увеличенное количество лизосом и крупных везикул, фиксированы к подлежащим структурам якорными (стропными) филаментами.

Пограничное положение эндотелия между кровью и рабочими элементами органов обуславливает выполнение трех основных задач: а) обеспечение непрерывного обмена веществ; б) поддержание тромборезистентности люминальной поверхности Эц; в) участие в синтезе и метаболизме различных биологически активных веществ. В микроциркуляторном русле преобладает обменная, а в магистральных сосудах — метаболическая и синтетическая функции.

Обменная функция реализуется через механизмы трансэндотелиального транспорта. Он осуществляется как интерцеллюлярно — через межклеточные контакты (размер транспортируемых частиц < 10 нм) или межклеточные щели (размер транспортируемых частиц > 100 нм), так и трансцеллюлярно — диффузией (газы, ионы, липиды, вода), через МПВ и трансэндотелиальные каналы (размер частиц < 100 нм), а также через фенестры и поры (размер частиц < 90 нм).

Тромборезистентность люминальной поверхности пласта обеспечивается сбалансированной продукцией Эц как прокоагулянтов (компонентов VI фактора свертывания крови, тромбоксан B_2), так и антикоагулянтов и фибринолитиков (простаглицлин, активатор плазминогена, антитромбин III), посредством которых регулируется агрегатное состояние пристеночного слоя плазмы.

Синтетическая и метаболическая функции включают: а) синтез и метаболизм вазоактивных веществ (эндотелинов, простаглицлинов E_2 и F_2 , эндотелиального релаксирующего фактора); захват и инактивацию ацетилхолина, катехоламинов, гистамина и гепарина; б) выработку стимуляторов (ФР сосудистого эндотелия [VEGF], основной ФР фибробластов [bFGF], ФР тромбоцитов [PDGF], инсулиноподобный ФР [IGF-1]) и ингибиторов (трансформирующий ФР [TGF β], интерлейкин-1) клеточной пролиферации — основного цитологического механизма ангиогенеза; д) секрецию цитокинов, регулирующих кроветворение, пролиферацию и дифференцировку Т- и В-лимфоцитов; е) синтез компонентов БМ.

На значительную часть раздражителей (гипоксия, гипер- и гиподинамия, гемодинамические воздействия, механическое и электрическое раздражение, фармакологические агенты) Эц реагируют однотипно. Эта реакция обратима и проявляется образованием цитоплазматических структур типа пузырьков и вакуолей, а также сокращением Эц. При этом в результате ремоделирования цитоскелета изменяется форма клеток и ядер, на поверхности Эц появляются складки, микроворсинки и выросты, происходит расхождение межэндотелиальных контактов с образованием сквозных щелей.

Физиологическая и репаративная регенерация. Эц являются обратимыми постмитотическими клетками, находящимися в периоде G_0/G_1 клеточного цикла и способными при определенных условиях перейти к размножению. Малодифференцированных камбиальных клеток в составе пласта не выявлено. Количество пролиферирующих Эц зависит от типа сосуда: по нашим

данным, суточный пролиферативный пул у взрослых крыс составляет в магистральных сосудах 0,5—1%, в артериолах и венулах — 3—4%, в гемокапиллярах — 7,8%. Физиологическая гибель выражена слабо (0,3—0,9% всех Эц), и развивается преимущественно по механизму апоптоза, контролируется как внутритканевыми механизмами, так и локальными условиями гемодинамики и метаболизма: усиленная гибель отмечается в зонах ответвлений сосудов, наиболее подверженных действию повреждающих гемодинамических факторов. Делящиеся клетки распределены в эндотелиальном пласте диффузно, но с некоторым преобладанием в зонах делителей кровотока. Эти участки нельзя считать камбиальными, поскольку Эц из них не мигрируют в другие зоны пласта. Наиболее выраженная пролиферация Эц обнаружена преимущественно в вечерние и ночные часы.

Репаративная регенерация осуществляется путем миграции и пролиферации Эц в составе пласта. Мелкие дефекты, захватывающие несколько клеток, закрываются только за счет расплывания клеток в течение 48 ч. При повреждениях большего размера наполнение пласта на край раны обусловлено в первую очередь усилением пролиферации. Одновременно возрастает содержание двуядерных клеток и полиморфизм пласта. Эц делятся не только у краев раны, но и (в меньшей степени) — в отдалении от нее. Сроки и выраженность процессов репарации неодинаковы после различных по механизму, объему и времени суток нанесения повреждения, условий гемодинамики и типа сосуда. Так, темпы реэндотелизации существенно выше вдоль сосуда, чем в поперечном направлении. Скорость наполнения пласта в венах больше (до 1 мм/сут.), чем в артериях (0,5 мм/сут.). Процессы регенерации эндотелия нарушаются при гиперхолестеринемии, гипертензии, старении, повторных повреждениях.

Ведущим цитологическим механизмом постнатального роста и регенерации эндотелий является митотическое деление диплоидных клеток (см. рис. 4.44, *в*), двуядерные формы образуются также только в результате ацитокинетического митоза (см. рис. 4.44, *г*).

Возрастные изменения. Эндотелий новорожденных характеризуется выраженной полиферацией, мелкими размерами и низкой степенью связности (4—5). В цитоплазме Эц хорошо развиты ГЭС, комплекс Гольджи, МпВ немногочисленны. Такие незрелые Эц относятся к синтетическому фенотипу (рис. 4.47, *а*) и обеспечивают синтез элементов субэндотелия, собственных структурных и фибриллярных белков. В раннем постнатальном развитии выражены процессы гипертрофии клеток, приводящие к установлению их дефинитивных размеров, формирования оптимальной тканевой организации пласта (степень связности = 6). Накопление многочисленных МпВ отражает трансформацию Эц в везикулярно-транспортный фенотип.

Особенностями старения эндотелия являются возрастание полиморфизма и увеличение частоты полиплоидных (многоядерных) Эц. Так, в аорте человека к 35—40 годам содержание полиплоидных Эц клеток составляет около 30%. Последнее, очевидно, отражает возрастную редукцию способ-

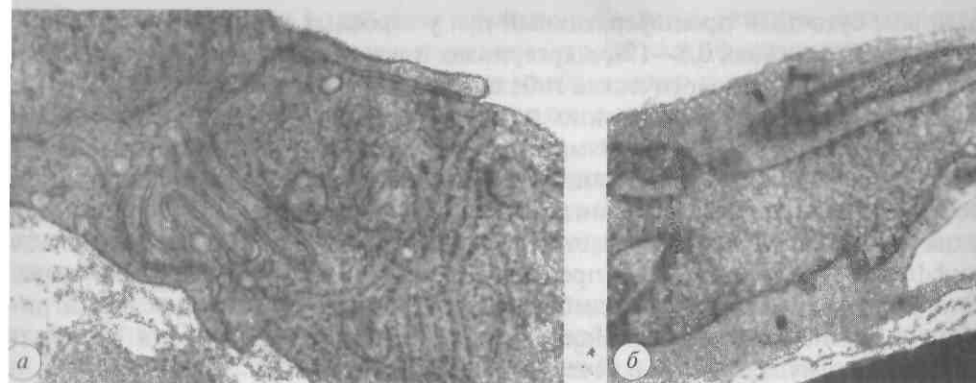


Рис. 4.47. Ультраструктура сосудистого эндотелия синтетического (а — новорожденные) и транспортно-везикулярного (б — старые животные) типов. Грудная аорта крысы. Ув.: 20 000 (а) и 10 000 (б)

ности Эц к делению, связанную с реализацией значительной части генетически детерминированного пролиферативного потенциала ткани (в культуре — около 80 циклов репродукции). На люминальной поверхности повышается количество кратерообразных структур и форменных элементов крови. На фоне резкого истончения Эц на аблюминальной поверхности появляются базальные выросты, ядра приобретают фестончатый вид (рис. 4.47, б), расширяется перинуклеарное пространство. В цитоплазме увеличивается число лизосом и миелоноподобных структур, падает степень связности, усиливается клеточная гибель, что приводит к очаговым нарушениям целостности пласта. БМ утолщается и приобретает слоистый вид.

Эпителий паренхимы внутренних органов

Весьма разнообразны по структуре и функциональному назначению эпителии, объединенные в группу эпителиев паренхимы внутренних органов. Среда, с которой контактируют апикальные поверхности эпителиальных клеток паренхимы, в значительной степени является продуктом их собственной жизнедеятельности, и состав этой среды достаточно стабилен, поэтому возникновение адаптивных изменений, связанных с изменчивостью внешней среды, у таких эпителиев практически нет. Вместе с тем дифференцировки апикальной поверхности в эпителиоцитах паренхимы бывают нередко хорошо выражены. Однако они отражают специфику функционирования эпителиа. Характеристика таких эпителиев будет дана при изложении материалов о соответствующих органах. Остановимся лишь на характеристике эпителиев желез, как примере эпителиев паренхимы внутренних органов.

ЭПИТЕЛИЙ ЖЕЛЕЗ

Железы построены из паренхимы и стромы. Паренхима состоит из эпителия, а строма — из соединительной ткани (с сосудами и нервами). Железы по числу образующих паренхиму клеток, называемых glanduloцитами, делятся на одноклеточные, малоклеточные и многоклеточные. Примерами одноклеточных желез могут служить бокаловидные железы кишечника. Малоклеточные железы состоят из нескольких, нередко полиплоидных клеток и особенно часто встречаются у беспозвоночных и низших позвоночных животных (например, кожные слизистые железы амфибий). Многоклеточные железы — самый распространенный тип желез позвоночных. Железы (кроме одноклеточных) имеют концевые отделы и протоки.

По отношению к эпителиальному пласту железы бывают эндо- и экзоэпителиальными. Первые находятся в толще эпителия, а вторые — смещены вглубь соединительной ткани и связаны с эпителиальным пластом лишь своими выводными протоками.

Железы разделяют на простые и сложные. Простые имеют неразветвленный выводной проток, а сложные — разветвленный. По форме концевых (секреторных) отделов железы могут быть альвеолярными (когда этот отдел имеет форму пузырька) и трубчатыми (с удлинненным концевым отделом). Бывают трубчато-альвеолярные железы с секреторными отделами промежуточной формы. Трубчато-альвеолярными называют также железы, у которых концевые отделы имеют как трубчатую, так и альвеолярную формы.

Концевые отделы синтезируют секреты, а протоки обеспечивают их транспорт. В некоторых железах протоковые клетки, так же как и клетки концевых каналов, вовлекаются в секреторный процесс, выделяя в просвет (а в ряде случаев и в интерстиций) собственный секреторный материал. Так, в подчелюстных железах многих животных и человека протоковые клетки выделяют ряд биологически активных веществ как в просвет, так и в окружающий интерстиций и сосуды. Клетки протоков регулируют окончательный состав и консистенцию секрета, выделяемого железой.

В зависимости от места, куда выделяется секрет железы, их разделяют на экзо-, эндо- и паракринные. Экзокринные железы выводят секрет (экзосекрет) через протоки на поверхность тела или слизистых оболочек (экзосекреция). Эндокринные железы лишены протоков и выделяют секреты (гормоны, или инкреты) в кровь или лимфу. Паракринные железы выводят свои секреты в интерстиций. Эти железы (например энтериоциты) обеспечивают местную регуляцию метаболизма в рядом расположенных клетках, хотя этим их функции не ограничиваются.

Под секрецией следует понимать внутриклеточный процесс биосинтеза, накопления (в большинстве случаев), а затем выведения за пределы клетки веществ, имеющих часто строго специфическое значение для нормального функционирования организма. Секреция отличается от процессов рекреции и экскреции.

При рекреции из клетки выводятся вещества, которые не подверглись

химическим изменениям в процессе внутриклеточного метаболизма (вода, некоторые ионы или попавшие в клетку из интерстиция более сложные вещества, синтезированные в других местах). Примером рекреции может служить транспорт веществ в составе пиноцитозных пузырьков эндотелиоцитов, мезотелиоцитов или протоков слюнных желез, рекретирующих ряд гормонов и регуляторных пептидов.

В случае экскреции из клеток выводятся ненужные или даже вредные для организма вещества, являющиеся конечными продуктами процесса обмена (мочевина, мочевая кислота и др.). Ни рекреты, ни экскреты не имеют такого специфического действия, как секреторные продукты. В отличие от рекреции и экскреции, секреция всегда связана с синтетическими процессами, в результате которых из простых исходных продуктов, проникших в клетку или образующихся в ней при распаде более сложных веществ, создается секреторный продукт — вещество со специфическими биологическими свойствами. При этом секреты, вырабатываемые железистыми клетками, не являются структурными компонентами тканевых систем.

Секреты по химическому составу весьма разнообразны. Они имеют либо чисто белковую или пептидную природу (некоторые гормоны, ферменты), либо состоят из гликозаминогликанов и гликопротеинов (мукоидный секрет, слизь), либо сочетают липопротеины и гликопротеины (некоторые гормоны и так называемые гомориположительные гранулы нейросекреторных клеток). Секреты могут быть липидами (стероидные гормоны, жировые капли в железистых клетках молочных и слюнных желез), а также неорганическими веществами (соляная кислота, хлористый натрий и др.). Несмотря на такое разнообразие в химическом составе секретов в структурной организации секреторных клеток, в их физиологии и биохимии можно найти ряд общих черт. При образовании всех вышеназванных продуктов наблюдаются характерные стадии процесса секреции, завершающиеся выделением сформированных веществ за пределы клетки. Поэтому в современной литературе образование основного вещества соединительной ткани, медиаторов в синапсах и некоторых других продуктов рассматривают как секреторный акт. Тем не менее, вряд ли правильно считать фибробласты или типичные нейроны (но не нейросекреторные клетки) железистыми клетками, поскольку все они по своей структуре, происхождению и месторасположению в организме существенно отличаются от типичных гранулоцитов. Вместе с тем с цитологических позиций некоторые нежелезистые клетки, например, плазматические или тучные клетки принципиально не отличаются от секреторных.

КЛАССИФИКАЦИЯ ЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ ЖЕЛЕЗИСТЫХ КЛЕТОК ПО ТИПУ ВЫРАБАТЫВАЕМОГО ИМИ СЕКРЕТА

Белоксинтезирующие клетки. Для этих клеток характерно сильное развитие ЭС, комплекса Гольджи, а также секреторных гранул. Правда, в непрерывно секретирующих клетках, например гепатоцитах, секрет выводится без оформления в гранулы. Секреторные клетки такого типа, как прави-

ло, полярны и комплекс Гольджи располагается ближе к тому полюсу клетки, куда выводится секрет. Такой вид имеют, в частности, панкреатиты (рис. 4.48). В тех случаях, когда трудно решить, в каком направлении выводится секрет, локализация комплекса Гольджи помогает выяснению этого вопроса. Так, в слюнных трубках подчелюстных желез в отделах, которым приписывают как экзо-, так и эндокринные функции, комплекс Гольджи располагается и в апикальной и в базальной частях клеток.

Клетки, образующие слизь. Грандулоциты, вырабатывающие слизь, богаты гликопротеинами и гликозаминогликанами, характеризуются базальным расположением часто сплющенного ядра с конденсированным хроматином, сильным развитием комплекса Гольджи, обильным накоплением секрета в апикальной расширенной части клетки. Тесно расположенные цистерны ГЭС находятся в базальной части клетки и количество их значительно меньше, чем в белоксинтезирующих клетках. Часто такие клетки имеют бокаловидную форму (см. рис. 4.36).

Стероидпродуцирующие клетки. Гландулоциты, использующие для синтеза своего секрета липиды, например холестерин, часто бывают эндокринными. К таким клеткам относятся клетки коры надпочечников, фолликуляр-

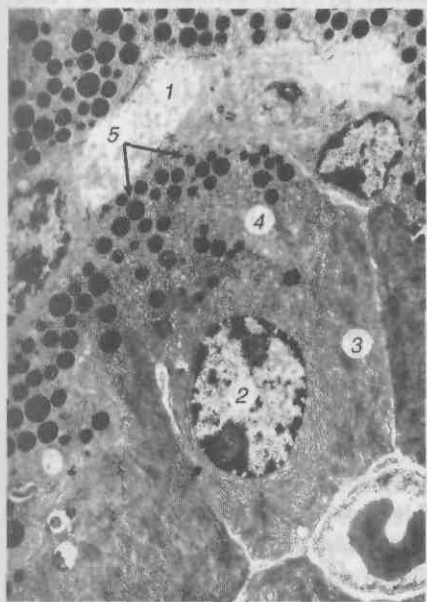


Рис. 4.48. Электронная микрофотография экзокринного панкреатоцита мыши:

1 — просвет ацинуса; 2 — ядро экзокринного панкреатоцита; 3 — сильно развитая ГЭС; 4 — зона КГ; 5 — секреторные гранулы (препарат Е. А. Шубниковой). Ув. 6000

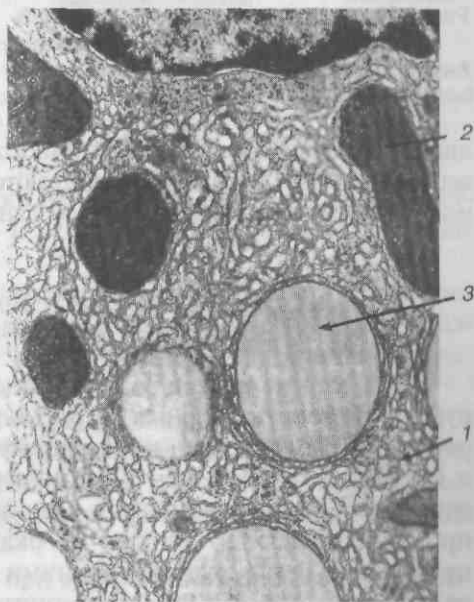


Рис. 4.49. Электронная микрофотография стероидпродуцирующей клетки пучковой зоны коры надпочечников. В цитоплазме множество канальцев гладкой эндоплазматической сети (1); 2 — митохондрии с трубчатыми и везикулярными кристами; 3 — липидные включения (препарат М. В. Шорниковой). Ув. 50 000

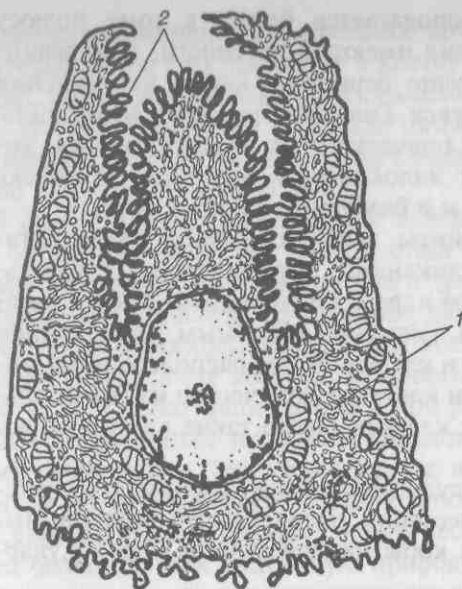


Рис. 4.50. Ультраструктура париетальной (обкладочной) клетки дна желудка:
1 — АЭС; 2 — микроворсинки, вдающиеся в просвет внутриклеточных канальцев

кислоты, переносится путем активного транспорта через плазмолемму и на поверхности микроворсинок, связываются с ионами хлора с образованием соляной кислоты, необходимой для создания кислой реакции в желудке.

КЛАССИФИКАЦИЯ ЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ ЖЕЛЕЗИСТЫХ КЛЕТОК ПО МЕХАНИЗМУ ЭКСТРУЗИИ

Секреторные клетки разделяют на два класса: конститутивные и регулируемые. В конститутивных (нерегулируемых) клетках синтезированный секрет не накапливается, не концентрируется в конденсирующих вакуолях и быстро, в течение 0,5—10 мин, переносится из комплекса Гольджи (или минуя его) к апикальной или базо-латеральной поверхности клетки в виде прозрачных мелких везикул, не окаймленных клатрином. Скорость этого процесса не регулируется внешними стимулами. Примером конститутивного типа клеток могут быть гепатоциты.

Регулируемые железистые клетки способны накапливать специфические белки в секреторных гранулах, окаймленных клатрином. Их содержимое в концентрированном виде может долго сохраняться и быстро выводиться в ответ на внешний стимул (например, на повышение содержания ионов Ca^{2+} или цАМФ). Некоторые клетки обладают обоими путями секреции.

ные клетки яичника, клетки желтого тела, клетки теки фолликула и др. Они характеризуются сильным развитием агранулярной (незернистой) эндоплазматической сети в виде тонких переплетающихся канальцев и обилием митохондрий с трубчатыми или везикулярной формы кристами (рис. 4.49). ГЭС и комплекс Гольджи в них развиты слабо.

Железистые клетки, синтезирующие соли и кислоты. Примером таких клеток служат обкладочные (париетальные) клетки желез дна желудка (рис. 4.50). Они содержат внутриклеточные канальцы, снабженные многочисленными микроворсинками, а в цитоплазме имеется большое количество митохондрий и тубуло-везикулярных структур, относимых к АЭС. Комплекс Гольджи развит слабо, а ГЭС практически не выявляется. В париетальных клетках ионы водорода, освобождающиеся из угольной

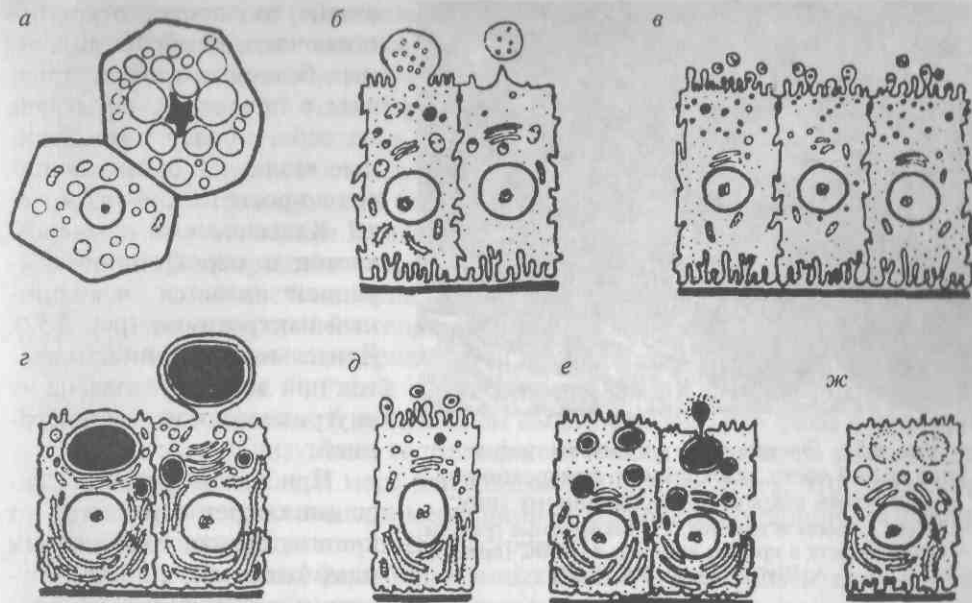


Рис. 4.51. Классификация железистых клеток по типу экстрюзии (схема):

а — голокринный; *б* — макроапокринный; *в* — микроапокринный; *г* — макролеммокринный; *д* — микролеммокринный; *е* — мерокринный (с выделением секрета через пору); *ж* — мерокринный (с выделением секрета диффузным путем)

Можно разделять секреторные клетки на поляризованные (в большинстве экзокринных и эндокринных желез) и неполяризованные (некоторые эндокринные клетки).

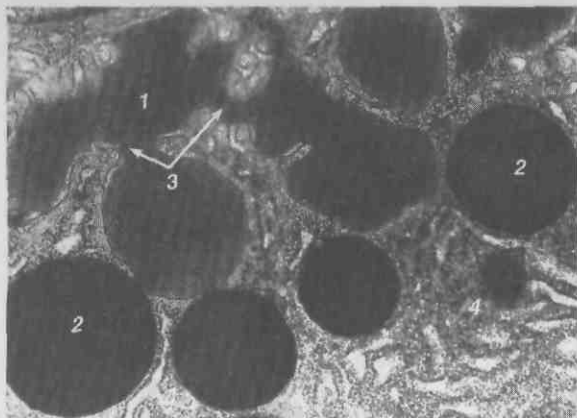
Наиболее детально изучены типы выведения секрета в регулируемых поляризованных клетках. По типу экстрюзии железистые клетки целесообразно разделять на четыре разновидности: с мерокринным, апокринным, леммокринным и голокринным способами выведения секрета (рис. 4.51).

В клетках с мерокринным типом секреции экстрюзия осуществляется в основном обратным пиноцитозом и отрыва плазмолеммы вместе с секретом не происходит. Мерокринный способ секреции разделяют на две разновидности: с диффузным отделением секрета и с выбросом путем экзоцитоза материала секреторных гранул.

Процесс экзоцитоза, наблюдаемый при мерокринной секреции, в настоящее время детально изучен. Он состоит из нескольких стадий (рис. 4.52):

- 1) распознавание специфических сайтов мембранной секреторной гранулы на плазмолемме клетки;
- 2) исчезновения в месте соприкосновения мембран белковых гранул;
- 3) образования гибридной мембраны, лишенной гранул;
- 4) появления отверстия, через которое выходит секрет.

Если зона слияния мембраны секреторной гранулы и плазмолеммы ве-



лика, то после открытия поры часть мембран, лишенных белковых глобул, попадает в просвет и, замыкаясь на себя, образует мембранные везикулы, оказывающиеся в просвете ацинуса железы. Классическим примером клеток с мерокринной секрецией является экзокринный панкреатоцит (рис. 4.52). Длительная сохранность клеток при этом обусловлена их внутриклеточной регенерацией.

При леммокринной секреции секрет отделяется от клетки, будучи окруженным плазмолеммой, а в ряде случаев и собственной оболочкой.

Рис. 4.52. Электронная микрофотография апикальной части экзокринного панкреатоцита с экстррузией секрета по мерокринному типу:
1 — секрет в просвете ацинуса; 2 — секреторные гранулы;
3 — выход секрета в просвет ацинуса; 4 — ГЭС (препарат Е. А. Шубниковой). Ув. 50 000

кой, но без следов цитоплазмы, как в случае секреции жировых продуктов молочной железой или при дегрануляции тучных клеток. При апокринной секреции происходит отделение апикальных частей клеток с разжиженным секреторным материалом, окруженным плазмолеммой. При голокринной секреции вся клетка преобразуется в секрет. При этом уже невозможно говорить о секреторном цикле, поскольку происходящие в клетках изменения необратимы и неповторяемы. Завершение процесса секреции в таких клетках является результатом цитодифференцировки (например, в сальных железах). Иногда апокринный способ экстррузии разделяют на макро- и микроапокринный. В последнем случае от клетки отделяются микроворсинки или их части, заполненные секретом. Такие клетки в световом микроскопе кажутся мерокринными, поскольку размер отделяющихся частиц гранулоцита находится за пределами видимости. Аналогично и леммокринный способ можно разграничивать на макро- и микролеммокринный.

При стимуляции секреции мерокринный способ экстррузии может сменяться на апокринный и даже голокринный. Голокринией может завершаться жизненный цикл долгоживущих гранулоцитов.

СЕКРЕТОРНЫЙ ЦИКЛ И ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ РЕГЕНЕРАЦИЯ ЖЕЛЕЗ

Секреторным циклом называют последовательные, закономерно повторяющиеся изменения железистых клеток, связанные с синтезом, созреванием, транспортом и выведением секрета, а также восстановлением клеток (в случае утраты в ходе секреции их структурных компонентов). Закономерная последовательность и специфичность работы каждой органеллы в сек-

реторном процессе (образовании каждой кванты секрета) обосновывает использование такого понятия, как «секреторный конвейер», когда каждая органелла выполняет определенную часть работы в заданной последовательности. Секреторный конвейер можно наблюдать *in vitro* и *in vivo*, например, при введении ^3H -лейцина (в инкубационную среду или в организм) в поджелудочной железе. Этот радиоактивный предшественник белка включается сначала в ГЭС панкреатита (через 5—7 мин). Затем синтезированный белок выявляется в комплексе Гольджи (через 7—17 мин), далее в прозимогеновых и зимогеновых гранулах (через 17—27 мин), а через 1—1,5 ч метка обнаруживается в просвете железы. Таким образом, в панкреатите в течение 1—1,5 ч проходит процесс секретобразования, оформления, хранения и экстрезии секреторного материала. Эти ставшие классическими данные были впервые получены G. Palade и его сотрудниками в 1964—1971 гг. и многократно подтверждены. В дальнейшем было показано, что фазы секреторного цикла, характеризующие состояние всей клетки в целом, не сменяют друг друга, а в значительной мере накладываются друг на друга, что бывает особенно сильно выражено при мерокринной секреции. Цикличность затрагивает, в основном, лишь процесс экстрезии.

Большая часть дифференцированных клеток и, в частности, клеток желез, подвергается обновлению. Существует два способа появления дифференцированных клеток: путем митотического деления дифференцированной клетки, дающей две дочерние клетки того же типа, либо путем образования новых клеток из недифференцированных (стволовых), что сопровождается изменением клеточного фенотипа. Простое удвоение наблюдается в долгоживущих популяциях (в гепатоцитах и панкреатитах). Физиологическое обновление в печени и паренхиматозных клетках поджелудочной железы идет медленно. Однако при резекции частей этих органов (или при других повреждениях) возможна стимуляция пролиферации дифференцированных клеток.

Обновление за счет стволовых клеток описано в молочных, слюнных и потовых железах, в которых малодифференцированные клетки обнаруживаются в их протоках. Однако в нормальных условиях доля пролиферирующих клеток в эпителии паренхимы таких желез очень мала в отличие от быстро обновляющихся эпителиев (например, кишечного или желудочного). Частичное удаление органа стимулирует вспышку пролиферации стволовых клеток.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Автандилов Г. Г. Сосудистые сплетения головного мозга.— Нальчик: Кабардино-Балкарское книжное издательство, 1962.
- Албертс Б., Брейд Д., Льюис Дж., Рэфф М., Робертс К., Уотсон Дж. Молекулярная биология клетки: пер. с англ.— Т. 1—3. М.: Мир, 1994.
- Алимов Г. А., Банин В. В., Бобрин И. И., Караганов Я. Л. и др. Сосудистый эндотелий/ Под ред. В. В. Куприянова, И. И. Бобрин, Я. Л. Караганова.— Киев: Здоров'я, 1986.
- Афанасьев Ю. И., Горячкина В. Л. Кожа и ее производные. Учебное пособие для студентов и слушателей ФПК.— М.: Изд. Московск. Мед. Академии им. И. М. Сеченова, 1996.

- Бажанов А. Н. Свойства и особенности пищеводного эпителия.— Алма-Ата: Изд. Наука Казахск. ССР, 1978.
- Банин В. В., Алимов Г. А. Эндотелий как метаболически активная ткань: синтетические и регуляторные функции// Морфология.— 1992.— Т. 102, вып. 2.— С. 10—35.
- Барон М. А. Реактивные структуры внутренних оболочек.— Л.: Медгиз, 1949.
- Бессонов Б. И., Буцук С. В. Физико-химические основы транспорта ионов натрия.— М.: Наука, 1991.
- Бобрлик И. И., Шевченко Е. А., Черкасов В. Г. Развитие кровеносных и лимфатических сосудов.— Киев: Здоровья, 1991.— 207 с.
- Борисов И. Н., Дунаев П. В., Бажанов А. Н. Филогенетические основы тканевой организации животных.— Новосибирск: Наука, 1986.
- Быков В. Л. Дендритные антиген-представляющие клетки слизистой оболочки полости рта в норме и при патологических состояниях// Арх. патол.— 1997. Т. 65.— Вып. 2.— С. 71—75.
- Быков В. Л. Клетки Лангерганса слизистых оболочек пищеварительного и репродуктивного трактов у лабораторных мышей и крыс// Морфология.— 1997.— Т. 112, вып. 5. С. 73—77.
- Быков В. Л. Частная гистология человека.— СПб.: СОТИС, 1997.
- Гансбургский А. Н., Павлов А. В. Проллиферативные свойства клеточных дифферонов сосудистой стенки// Морфология.— 1998.— Т. 113, вып. 2.— С. 66—70.
- Гансбургский А. Н., Павлов А. В. Цитологические механизмы постнатального роста эндотелия аорты// Онтогенез.— 1994.— Т. 25.— Вып. 3.— С. 33—39.
- Гемонов В. В., Череп О. Е. Органная специфика развития эпителиальной выстилки полости рта и пищевода// Морфология. 1997. Т. 112, вып. 5. С. 69—73.
- Гистология (введение в патологию). Ред. Э. Г. Улумбеков, Ю. А. Челышев.— М.: ГЭОТАР, 1997.
- Графова Г. Я. Цитоархитектоника эпидермиса и эпидермальные пролиферативные единицы (ЭПЕ). Архив анат.— 1982.— Т. 82. № 4.— С. 73—85.
- Дунина-Барковская А. Я. Плотные контакты: факты и модели// Биол. мембр.— 1997. Т. 14, № 5.— С. 453—475.
- Ефимов Е. А. Полнота посттравматической регенерации кожи у теплокровных (экспериментальное исследование). Дис. докт. биол. наук.— М., 1991. 38 с.
- Ефимов Е. А. Посттравматическая регенерация кожи.— М.: Медицина, 1975.— 168 с.
- Заварзин А. А. Основы сравнительной гистологии.— Л.: Изд. ЛГУ, 1985.
- Заварзин А. А. Основы частной цитологии и сравнительной гистологии многоклеточных животных.— Л.: Наука, 1976.— 410 с.
- Иванова В. Ф. Дискуссионные аспекты проблемы амитоза// Арх. анат.— 1982.— Т. 83, № 8.— С. 81—87.
- Иванова В. Ф. Эмбриональный и постэмбриональный гистогенез париетальной и висцеральной брыжины белых мышей// Арх. анат.— 1975.— Т. 68, № 6.— С. 45—53.
- Иванова В. Ф., Пузырев А. А. Автордиографическое изучение пролиферации мезотелия белых мышей в эксперименте// Арх. анат.— 1977.— Т. 72, № 2.— С. 10—17.
- Караганов Я. Л., Миронов В. А., Гусев С. А. О физиологическом значении и механизмах образования «стомат» в мезотелии брыжины// Арх. анат.— 1981.— Т. 80, № 4.— С. 85—94.
- Карлсон Б. М. Регенерация.— М.: Наука, 1986.
- Клеточные основы регенерации у млекопитающих. Ред. А. Г. Бабаева.— М., 1984.
- Клишов А. А. Гистогенез и регенерация тканей.— Л.: Медицина, 1984.
- Коржевский Д. Э. Тканевая организация и развитие сосудистого сплетения головного мозга человека// Морфология, 1998.— Т. 113, № 2.— С. 105—114.
- Коротко Г. Ф. Введение в физиологию желудочно-кишечного тракта.— Ташкент: Медицина Уз. ССР, 1987.

- Курпильнов В. В., Миронов В. А., Миронов А. А., Гурина О. Ю. Ангиогенез: Образование, рост и развитие кровеносных сосудов.— М.: НИО «Квартет», 1993.— 201 с.
- Курбанов Х. Структура и функции меланосом.— Ашхабад-ылым, 1985.
- Малюк В. И. Физиологическая регенерация сосудистой стенки.— Киев: Наукова думка, 1970.— 243 с.
- Михайлов И. Н. Структура и функции эпидермиса.— М.: Медицина, 1979.— 238 с.
- Морозов И. А., Лысков Ю. А., Питран Б. В., Хвыля С. И. Всасывание и секреция в тонкой кишке (субмикроскопические аспекты).— М.: Медицина, 1988.
- Персина И. С. Клетки Лангерганса — структура, функция и роль в патологии// Арх. в патол. 1985. Т. 47, № 2. С. 86—93.
- Ротман Д. Э. Как устроен аппарат Гольджи/ В мире науки.— 1985. № 11.— С. 24—36.
- Руководство по изучению кожного покрова млекопитающих/ Ред. В. Е. Соколов, Р. П. Женеvская.— М.: Наука, 1988.
- Сапожникова Л. Р. Современные представления о гистофизиологии и репаративной регенерации эндотелия крупных кровеносных сосудов// Арх. анат.— 1987.— Т. 92, вып. 1.— С. 80—88.
- Соколов В. Е., Степанова Л. В. Внеклеточный компартмент эпидермиса млекопитающих// Изв. АН СССР, сер. биол. 1990. № 4. с. 542—555.
- Степина О. И., Захарова О. С., Бобрышева Ю. В., Ренин В. С. Повреждения эндотелия и их роль в патологии сосудистой стенки// Роль эндотелия в физиологии и патологии сосудов: Итоги науки и техники. Сер. физиология человека и животных.— М.: ВИНТИ, 1989.— Т. 38.— С. 89—113.
- Степанова Л. В. Новое в исследовании кожи млекопитающих (кератин, водный барьер, десквамация). Актуальные проблемы морфологии и экологии высших позвоночных.— М., 1988.— Ч. 1.— С. 5—74.
- Уголев А. М. Эволюция пищеварения и принципы эволюции функций.— Л.: Наука, 1985.
- Уголев А. М. Энтериновая (кишечная гормональная) система.— Л.: Наука, 1978.— 315 с.
- Хем А., Кормак Д. Гистология: пер. с англ. Т. 2—5.— М.: Мир. 1983.
- Хлопин Н. Г. Общбиологические и экспериментальные основы гистологии.— М.: Изд. АН СССР, 1946.— 491 с.
- Хлопин Н. Г. Специфичность эндотелия, регенеративные возможности и взаимоотношения тканей сосудистой стенки// Арх. анат.— 1958.— Т. 35, вып. 1.— С. 13—27.
- Ченцов Ю. С. Общая цитология.— М.: Изд. МГУ, 1995.
- Шахламов В. А., Цамерян А. П. Очерки по ультраструктурной организации сосудов лимфатической системы.— Новосибирск: Наука, 1982.— 120 с.
- Шевченко Н. А. Эндотелий магистральных сосудов млекопитающих и его место в системе тканей// Арх. анат.— 1967.— Т. 53, вып. 12.— С. 3—18.
- Шубникова Е. А. Функциональная морфология тканей.— М.: Изд. МГУ, 1981.
- Шубникова Е. А. Эпителиальные ткани. Учебное пособие.— М.: Изд. МГУ, 1996.— 250 с.
- Шубникова Е. А., Коротько Г. Ф. Секрeция желез.— М.: Изд. МГУ, 1986.
- Щелкунов С. И. Строение брюшины и ее производных в нормальных и экспериментальных условиях// Арх. анат.— 1936.— Т. 15, № 1.— С. 71—103.
- Эдельсон Р. Л., Финк Д. М. Иммунологическая функция кожи// В мире науки.— М., 1985, № 8.— С. 16—23.
- Юрина Н. А., Радостина А. И. Кожа и ее производные (развитие, строение, функция).— М.: Изд. Рос. Университета дружбы народов, 1996.
- Яглов В. В. Актуальные проблемы биологии диффузной эндокринной системы// Арх. анат.— 1989.— Т. ХСVI, № 1.— С. 14—29.
- Weiber T. Die Langerhans-Zelle: Vorposten des Immunsystems in der Epidermis// Hautarzt. 1986.— Bd. 37, N 8.— S. 424—431.

- Biology of the integument. Ed. J. Bereiter-Hand, A. G. Matoltsy, K. S. Richards. V. 1—2. Berlin, Heidelberg, N. Y.: Springer, 1986.
- Bloom W., Fawcett D. W. A Textbook of Histology. 10 Ed. Philadelphia, London, Toronto. 1975. 1033 p.
- Briggaman R. A., Wheeler C. E. The epidermal-dermal junction// J. Invest. Dermatol. 1975. V. 65. N 1. P. 71—82.
- Cormack D. H. Essential Histology.— Philadelphia: J. D. Lippencott Co., 1993.
- Dejana E., Corada M., Lampugnani M. G. Endothelial cell-to-cell junctions// FASEB J.— 1995.— V. 9.— P. 910—918.
- Dohrmann G. J. The choroid plexus: a historical review// Brain Res.— 1970.— V. 18, N 2.— P. 197—218.
- Epidermal keratinocyte differentiation and fibrillogenesis. Frontiers of Matrix Biology. V. 9. Ed. M. Prunieras. Basel, Munchen. 1981.
- Garlanda C., Dejana E. Heterogeneity of endothelial cells. Specific markers// Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.— 1997.— V. 17.— P. 1193—1202.
- Gartner L. P., Hiatt J. L. Color Atlas of Histology. 2 nd. ed. Baltimore. Williams & Wilkins. 1994.
- Gould V. E., Moll R., Moll I., Lee J., Frank W. Neuroendocrine (Merkel) cells of the skin: hyperplasias, dysplasias and neoplasms// Lab. Invest. 1985.— V. 52. N 14.— P. 334—353.
- Hammar S. Langerhans cell. Pathol. Ann.— 1988.— V. 24.— Pt. 2.— P. 293—328.
- Hashimoto K., Dibella R. J., Shklar G. Electron microscopic studies of the normal human buccal mucose// J. Invest. Dermatol.— 1966.— V. 47.— P. 512—525.
- Hogan A., Burks A. W. Epidermal Langerhans cells and their function in the skin immune system// Ann. Alerg. Astma Immunol.— 1995.— V. 75.— P. 5—12.
- Holbrook K. A., Odland G. F. The fine structure of developing human epidermis: light, scanning and transmission electron microscopy of the periderm// J. Invest. Dermatol.— 1975.— V. 65.— P. 16—38.
- Inagami T., Naruse M., Hoover R. Endothelium as an endocrine organ// Annu. Rev. Physiol.— 1995.— V. 57.— P. 171—189.
- Ishii E., Watanade Sh. Biochemistry and biology of the Langerhans cell// Hematol. Oncol. Clin. North. Am.— 1987.— V. 1.— P. 99—118.
- Junqueira L. C., Carneiro J., Kelly R. O. Basic Histology. 7 ed. Prentice-Hall Intern. Inc.— 1992.— 518 p.
- Karsan A., Harlan J. M. Modulation of endothelial cell apoptosis: mechanisms and pathophysiological roles// J. Atheroscler. Thromb.— 1996.— V. 3.— P. 75—80.
- Membrane biophysics. Structure and function in epithelia. Symp. Held at Virginia Polytech. Inst. 21—21.1.1991. 316 p.
- Potten C. S. The epidermal proliferative unit: the possible role of the central basal cell// Cell Tissue Kinet.— 1974.— V. 7.— P. 77—88.
- Potten C. S., Allen T. D. The fine structure and kinetics of mouse epidermis after wounding// J. Cell Sci.— 1975.— V. 17.— P. 413—447.
- Potten C. S., Morris R. J. Epithelial stem cells in vivo// J. Cell. Sci.— 1988.— N 10. Suppl. P. 45—62.
- Risau W. Differentiation of endothelium// FASEB J.— 1995.— V. 9.— P. 926—933.
- Sengel Ph. Morphogenesis of skin. Cambridge: Univ. Press., 1976.
- The structure and function of skin./ Ed. W. Montagna, P. Parakkal.— N. Y., San Francisco, London: Acad. Press, 1994.
- Thorgeirsson G., Robertson A. L. The vascular endothelium — pathobiologic significance: A review// Am. J. Pathol.— 1978.— V. 93.— P. 803—848.
- Wilson D. J., Ponder B. A. Stem-cell organization in mouse small intestine// Proc. Roy. Soc. London. 1990.— V. 241.— P. 13—1.

КРОВЬ И ЛИМФА. КРОВЕТВОРЕНИЕ

Общая характеристика и состав крови

Кровь, лимфа, органы кроветворения, скопления лимфоидной ткани в некроветворных органах, а также клетки крови, выселившиеся в соединительные и эпителиальные ткани, составляют систему крови. В этой системе все элементы связаны генетически и функционально, благодаря чему в нормальных физиологических условиях поддерживается равновесие между количеством погибающих и образующихся клеток. Кровь обеспечивает постоянство внутренней среды организма (гомеостаз), выполняет дыхательную, трофическую, экскреторную, регуляторную и защитную функции.

Кровь состоит из плазмы и форменных элементов, состав которых в норме относительно постоянен. Масса крови у взрослого человека (5—5,5 л) составляет примерно 1/13 часть массы тела. Из этого количества 55—60% приходится на плазму и 40—45% на форменные элементы. При заболеваниях изменяются форма, размеры, количество, соотношение содержания форменных элементов и химические показатели крови. Поэтому состояние крови имеет важное значение для диагностики заболеваний, служит одним из показателей их развития и эффективности лечения.

Анализ крови включает изучение химического состава плазмы, количества эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов, содержания гемоглобина, резистентности эритроцитов, быстроты их осаждения. Количественное содержание форменных элементов отражается в гемограмме и в системе СИ рассчитывается на 1 л крови. Соотношение разных видов лейкоцитов называют лейкоцитарной формулой.

ПЛАЗМА

Плазма крови представляет собой сложную смесь белков, аминокислот, углеводов, жиров, солей, гормонов, ферментов, антител и растворенных газов. Она имеет слабую щелочную реакцию (рН 7,4), на 90—93% состоит из воды и на 7—10% из сухого вещества, из которого 6,6—8,5% приходится на белки. Белки плазмы обуславливают осмотическое давление, которое определяет обмен воды между кровью и тканями, поддерживают рН крови, обеспечивают ее вязкость, участвуют в свертывании крови, защитных реакциях, транспорте веществ и служат резервом аминокислот. В плазме всегда присутствуют тканеспецифические белки — ферменты, уровень которых

изменяется при заболеваниях и распаде клеток соответствующих тканей и органов. Биохимический анализ белков крови широко используется в медицинской практике. Свыше 100 разновидностей белков плазмы крови относят к двум фракциям: альбуминам (60%) и глобулинам (40%). Альбумины (молекулярная масса 59 кД) синтезируются в печени. Они поддерживают коллоидно-осмотическое давление крови, их молекулы, находясь в сосудах, привлекают из тканей воду и удерживают ее в кровотоке. При голодании или почечной недостаточности, приводящей к потере плазмой альбуминов и других белков, вода задерживается в тканях и развиваются отеки. Альбумины также способствуют растворению плохо растворимых в воде веществ, адсорбируют и переносят ряд соединений. Глобулины составляют более тяжелую фракцию белков (молекулярная масса от 80 кД до нескольких миллионов). Среди них γ -глобулины являются антителами и образуются В-лимфоцитами и плазматическими клетками, остальные глобулины синтезируются в печени. β -глобулины участвуют в связывании ионов железа, меди, цинка и др. Фибриноген и протромбин обеспечивают свертывание крови.

ФОРМЕННЫЕ ЭЛЕМЕНТЫ

Форменные элементы крови представлены клетками — лейкоцитами и постклеточными структурами — эритроцитами и тромбоцитами. Форменные элементы образуются в органах кроветворения. Большинство из них — дифференцированные, высокоспециализированные клетки, не способные к делению. Они имеют ограниченный срок жизни, погибают вне кровотока. Их популяции восстанавливаются из стволовых клеток через ряд стадий. Изучают форменные элементы крови в мазках, окрашенных специальными красителями, избирательно выявляющими ядра, цитоплазму и ее включения. Классическим методом окрашивания форменных элементов, который послужил основой для их классификации, является метод Д. Л. Романовского, предложенный в 1891 г. Он основан на способности форменных элементов воспринимать красители азур-II и эозин. Содержимое цитоплазмы форменных элементов (органеллы, включения) различно по физико-химическим свойствам, т. е. имеет либо кислые, либо основные свободные радикалы и соответственно окрашивается основными или кислыми красителями.

ПОСТКЛЕТОЧНЫЕ СТРУКТУРЫ КРОВИ

Эритроциты. Это наиболее многочисленная группа форменных элементов. Их количество составляет $4,0-5,0 \times 10^{12}/л$ у мужчин и $3,9-4,7 \times 10^{12}/л$ у женщин. Продолжительность жизни — от 109 до 125 суток. Зрелый эритроцит не имеет ядра и органелл. Цитоплазма заполнена пигментом гемоглобином, способным связываться нестойко с кислородом и углекислотой. Эти свойства обеспечивают эритроцитам функцию газообмена. Эритроциты на

своей клеточной поверхности могут адсорбировать антитела, гормоны и токсины.

В норме в кровотоке присутствует около 1% не вполне зрелых эритроцитов, сохранивших в цитоплазме небольшое количество рибонуклеопротеинов, обеспечивавших на более ранних стадиях развития синтез гемоглобина. При специальном окрашивании (крезилвиолетом) они видны как сетевидные структуры, поэтому такие клетки назвали ретикулоцитами. Ретикулоциты созревают в кровотоке до эритроцитов за 24—30 ч. Большинство эритроцитов (66%) имеют форму двояковогнутого диска. Однако возможны и другие формы: в виде колпачка — стоматоциты (18,5%), округлые клетки с шиповатыми выростами — эхиноциты (5,7%), округлые — сфероциты (4,2%) и некоторые другие. Изменение формы эритроцита по сравнению с самой распространенной называется *пойкилоцитозом*.

Диаметр большинства эритроцитов в окрашенных мазках составляет 7,2 мкм; это — нормоциты, менее 6 мкм — микроциты, а более крупные — от 9 до 12 мкм — макроциты. Появление в крови большого разнообразия эритроцитов по величине называется *анизоцитозом*.

По содержанию гемоглобина эритроциты также неодинаковы. Их подразделяют на нормохромные, гипохромные и гиперхромные. Способность к переносу кислорода зависит от количества в них гемоглобина. Уменьшение количества эритроцитов или их насыщенности гемоглобином называется *анемией* и приводит к нарушению окислительных процессов и развитию гипоксии — кислородному голоданию.

На строение и функции эритроцитов большое влияние оказывает осмотическое давление. В гипотоническом растворе эритроциты разбухают, гемоглобин из них выходит, и оболочка видна в виде «тени» (гемолиз). Гемолиз эритроцитов вызывают растворители жиров, например, липолитические ферменты змеиного яда, плазма чужой крови и др. В гипертоническом растворе вода уходит из эритроцитов и они сморщиваются.

Гемоглобин эритроцита, связанный с кислородом, — оксигемоглобин — придает розовую окраску кожным покровам, в частности, губам. Отдавший кислород дезоксигемоглобин имеет пурпурный цвет, поэтому при нарушении оксигенации в легких отмечают некоторое посинение губ (цианоз) и бледность кожи. Угарный газ прочно соединяется с гемоглобином, это соединение окрашивает губы в ярко-красный цвет.

Белково-липидная клеточная мембрана эритроцита снаружи имеет хорошо развитый гликокаликс, а изнутри — сеть филаментов из белка спектрина, формирующую своеобразный цитоскелет, который обеспечивает мембране прочность и гибкость. Гликокаликс образован олигосахарами, входящими в состав гликолипидов, гликофинголипидов и гликопротеидов мембран. Они являются антигенами крови — агглютиногенами (А, В, Н и другими). Агглютиногены А и В были описаны К. Ландштейнером в 1901 г., а в 1930 г. ему за эти исследования была присуждена Нобелевская премия, поскольку это открытие позволило решить проблему переливания крови. Как выяснилось, агглютиногены А и В способны связываться с ве-

ществами сыворотки крови — агглютинидами α и β . Агглютиногены эритроцитов и агглютинины сыворотки встречаются у людей в четырех сочетаниях. Распределение представлено в табл. 5.1.

Таблица 5.1.

Группы крови человека

Группы крови	Агглютиногены эритроцитов	Агглютинины сыворотки
I	0	α, β
II	A	β
III	B	α
IV	A, B	—

Если при переливании крови встречаются друг с другом одноименные агглютиногены и агглютинины, следует реакция связывания, гемолиз эритроцитов и смертельный исход. В 1940 г. К. Ландштейнер обнаружил еще один агглютиноген эритроцитов — Rh-фактор, который имеется у 85% людей и отсутствует у 15%. Смещение крови Rh^+ и Rh^- также приводит к гемолизу эритроцитов. Позднее описано еще 12 систем агглютиногенов эритроцитов, но они не являются жизненно определяющими при переливании крови.

Одним из интегральных белков плазмолеммы эритроцитов является гликофорин. Значительная часть молекулы из 16 олигосахаридных цепей расположена над мембраной, входя в состав гликокаликса (рис. 5.1). В состав олигосахаридных цепей гликофорина входят сиаловые кислоты, которые обеспечивают отрицательный заряд поверхности. Они появляются в плаз-

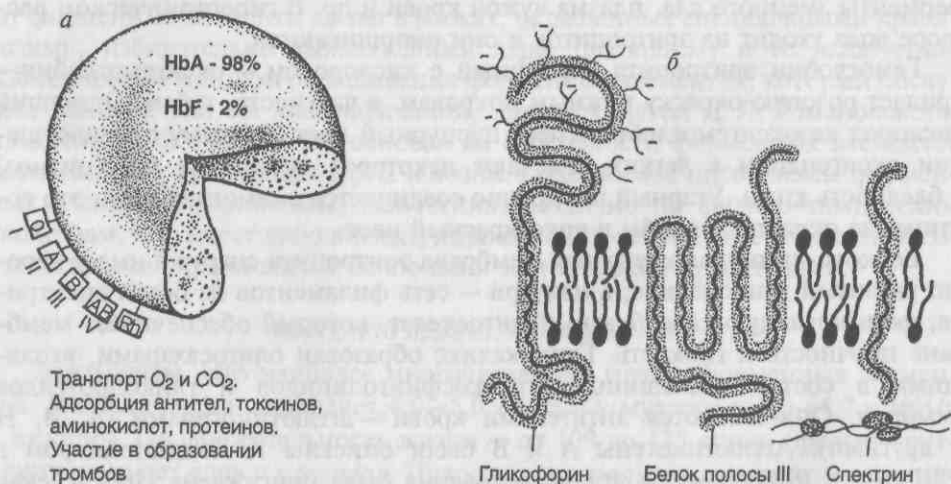


Рис. 5.1. а — эритроцит; б — схема возможного расположения белков в клеточной мембране эритроцита. А, В, АВ, Rh — антигены групповой совместности крови

молекулы только зрелых эритроцитов и служат своеобразным пропуском для выхода из костного мозга в кровотоки. Наличие отрицательного заряда имеет важное функциональное значение для эритроцита. Старые эритроциты его утрачивают, что, возможно, служит одним из сигналов выбраковки таких эритроцитов. Эритроциты движутся в сосудах, образуя стройные кольца, плоскость которых перпендикулярна оси сосуда. Чем ближе к стенке, тем меньше скорость движения. Разница в скорости вращает эритроцит. При вращении заряженного эритроцита возникает круговой ток, образующий

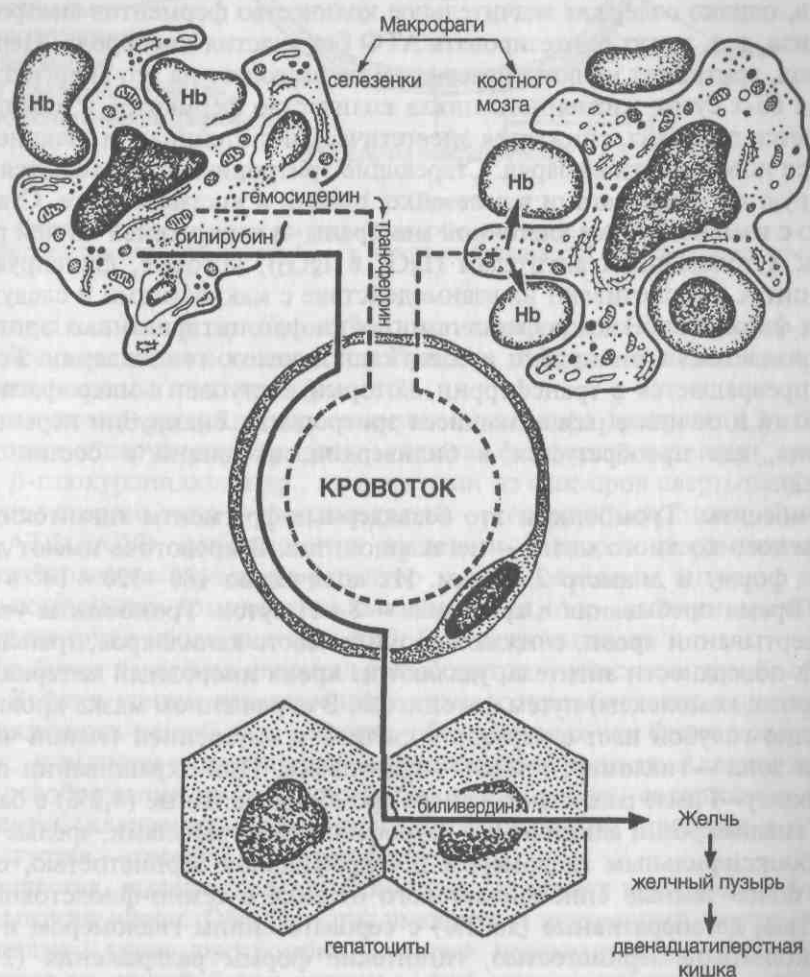


Рис. 5.2. Утилизация гемоглобина. В макрофагах селезенки гемоглобин фагоцитированных эритроцитов распадается на гемосидерин и билирубин. Гемосидерин превращается в трансферрин, который кровью заносится в красный костный мозг (ККМ). Макрофаги костного мозга, пропуская отростки в синусы, фагоцитируют трансферрин и передают его развивающимся эритроцитам

магнитное поле. Каждый эритроцит становится маленьким магнитом. Обращены они друг к другу одноименными зарядами, что приводит к отталкиванию соседа и устойчивости кольца. При разветвлении сосуда кольцо рассыпается и потом собирается вновь. Способностью эритроцитов к намагничиванию А. Л. Чижевский объяснял чувствительность системы крови к колебаниям магнитного поля Земли. В вытекающей из сосудов свежей крови можно видеть стопки склеенных эритроцитов — «монетные столбики», как проявление нарушения сил отталкивания в остатках колец.

Зрелые эритроциты не способны к синтезу нуклеиновых кислот и гемоглобина, однако содержат значительное количество ферментов анаэробного гликолиза, т. е. могут синтезировать АТФ без участия кислорода. Переноса кислород, эритроцит не потребляет его и не расходует на это энергию. Примерно с 60-х суток жизненного цикла количество ферментов в нем падает, нарушается гликолиз, снижается энергетический потенциал, и, наконец, изменяется поверхностный заряд. Стареющие эритроциты распознаются и фагоцитируются макрофагами в селезенке, печени и костном мозге. Старение связано с изменением их клеточной мембраны и экспрессией на ней рецепторов к аутологичным антителам (IgG₁ и IgG₂), которые, фиксируясь на эритроцитах, обеспечивают их взаимодействие с макрофагами и следующий за этим фагоцитоз. В макрофагах гемоглобин фагоцитированных эритроцитов распадается на билирубин и содержащий железо гемосидерин. Гемосидерин превращается в трансферрин, который поступает в макрофаги костного мозга и от них в развивающиеся эритроциты. Билирубин переносится в печень, где преобразуется в биливердин, входящий в состав желчи (рис. 5.2).

Тромбоциты. Тромбоциты это безъядерные фрагменты гигантских клеток красного костного мозга — мегакариоцитов. В кровотоке имеют диск-видную форму и диаметр 2—3 мкм. Их количество $180\text{--}320 \times 10^9$ в литре крови. Время пребывания в кровотоке — 8—11 суток. Тромбоциты участвуют в свертывании крови, снижают проницаемость капилляров, транспортируют на поверхности антитела, удаляют из крови инородный материал (молекулярные комплексы) путем фагоцитоза. В окрашенном мазке крови имеют бледно-голубой цвет с наружной светлой и внутренней темной частью. Светлая зона — гиаломер, темная — грануломер. При окрашивании по Романовскому—Гимзе различают 5 видов тромбоцитов: юные (4,2%) с базофильным гиаломером и единичными азурофильными гранулами, зрелые (88%) со слабооксифильным гиаломером и азурофильной зернистостью, старые (4,1%) более темные сине-фиолетового оттенка с темно-фиолетовой зернистостью, дегенеративные (до 2%) с серовато-синим гиаломером и серовато-фиолетовой зернистостью, гигантские формы раздражения (2%, до 4—6 мкм) с розовато-сиреневым гиаломером и фиолетовой зернистостью. При ультрамикроскопии гиаломер выглядит однородным тонкозернистым, содержит по периферии спираль из микротрубочек и актиновые микрофиламенты, имеет инвагинации плазмолеммы с гликокаликсом в виде внутренней системы канальцев. Полагают, что по ней транспортируются части-



Рис. 5.3. Тромбоцит:

HLA — антигены главного комплекса гистосовместимости I класса, A, B, Rh — антигены групповой совместимости крови. Рецепторы: Fc — к иммуноглобулинам; C3 — к компоненту комплемента

цы, ионы кальция и др. Кроме того, описана система электронно-плотных трубочек, связанная с комплексом Гольджи. Выявляются митохондрии, рибосомы, частицы гликогена (рис. 5.3).

Грануломер содержит лизосомоподобные альфа-гранулы (0,2—0,3 мкм), в которых обнаружены ферменты — кислая фосфатаза, катепсин, тромбокиназа, β-глюкуронидаза и др., а также один из факторов свертывания крови. Гранулы второго типа — плотные тельца — содержат серотонин, ионы кальция, АТФ, АДФ, фибриноген и до десяти факторов свертывания крови. На плазмолемме выявлены рецептор к Fc-фрагментам антител, рецептор к C3-компоненту комплемента плазмы крови, Атр—антиген тромбоцитов, антигены групп крови системы АВ0, Rh—резус антиген.

Наиболее известная функция тромбоцитов — участие в тромбообразовании. Дефект стенки кровеносного сосуда сопровождается выделением из поврежденных тканей ряда веществ, обозначаемых как фактор свертывания крови, и вызывает прилипание — адгезию тромбоцитов. Адгезия провоцирует освобождение из тромбоцитов плотных гранул, содержимое которых усиливает склеивание — агрегацию тромбоцитов, что приводит к образованию сгустка — тромба, блокирующего сосуд.

Вещества, выделяемые тромбоцитами, называют внутренним фактором свертывания крови. Оба фактора, внешний и внутренний, активируют белок плазмы крови протромбин, который переходит в тромбин. Тромбин действует на другой белок плазмы — фибриноген, из которого образуются нити фибрина. Этот процесс называется свертыванием — коагуляцией. В отличие от агрегации, коагуляция происходит в неподвижной крови. Тромбоциты прикрепляются к нитям фибрина, уменьшаются и становятся шиповидными. Сокращение отростков тромбоцитов приводит к затягива-

нию нитей фибрина внутрь тромба и уменьшению его объема — ретракции. В состав тромба могут включаться другие форменные элементы. В дальнейшем он замещается соединительной тканью — организуется.

Избыток тромбоцитов грозит тромбообразованием, недостаток — нарушением свертывания крови — кровотечением. Основная масса старых тромбоцитов фагоцитируется макрофагами в селезенке. При иммунных реакциях тромбоциты активируются и секретируют факторы роста и свертывания, вазоактивные амины и липиды, нейтральные и кислые гидролазы, принимающие участие в воспалении.

КЛЕТКИ КРОВИ

Лейкоциты — клетки крови, содержатся в количестве $4,9-9,0 \times 10^9$ /л. Все они имеют ядро, способны к самостоятельному движению, проявляют свои функции в тканях, куда мигрируют через стенку сосудов. В составе плазмолеммы имеются HLA-антигены (трансплантационные антигены, обуславливающие несовместимость тканей и реакций отторжения), рецепторы иммуноглобулинов (антител), рецепторы к С3-компоненту комплемента (защитные белки плазмы крови) и другие. Количество их в крови в норме относительно постоянно для каждого вида лейкоцита. По морфологическим и тинкториальным признакам лейкоциты делят на зернистые (гранулоциты) — нейтрофильные, эозинофильные и базофильные и незернистые (агранулоциты) — лимфоциты и моноциты.

Гранулоциты — нейтрофильные, эозинофильные, базофильные — это дифференцированные, специализированные клетки, содержат в цитоплазме гранулы, имеют дольчатое ядро, способны к фагоцитозу, но фагоцитируют, выйдя из кровотока в окружающие сосуд ткани. Разрушаясь, они выделяют ферменты и биологически активные вещества, оказывающие влияние на окружающие ткани и проницаемость капилляров. Их жизненный цикл складывается из возникновения и созревания в красном костном мозге, циркуляции в крови, участия в защитных реакциях и гибели в тканях.

Нейтрофильные гранулоциты (нейтрофилы) — самые многочисленные, составляют 47—72% от числа лейкоцитов. В крови находятся 8—12 ч, в тканях — 5—7 сут. По степени зрелости различают полиморфноядерные (ПМЯ) — 60—65%, палочкоядерные (П) — 1—6% и юные (Ю) — 0—0,5%. Показателем зрелости служит степень сегментации ядра. Ядро ПМЯ гранулоцита состоит из 2—5 сегментов, ядрышко не выявляется. Один из сегментов ядра имеет у женщин тельце Барра — половой хроматин — конденсированную X-хромосому в виде барабанной палочки. У женщин половой хроматин встречается в одном ПМЯ гранулоците из 38, у мужчин — в 1 из 500. В цитоплазме зрелых нейтрофилов органелл мало, немного митохондрий, слабо выражен комплекс Гольджи.

Количество гранул колеблется от 50 до 200. 80% составляют специфические гранулы, мелкие, окрашивающиеся в мазках в лиловый цвет. Поскольку в процессе развития нейтрофильных гранулоцитов эти гранулы появля-

Гранулы:

1. Первичные промиелоцитарные (азурофильные) 20%
D-50 нм
содержат:
миелопероксидазу,
протеолитические
ферменты
2. Вторичные миелоцитарные 80%
D-200 нм
содержат:
бактерицидные
белки (лизоцим
лактоферрин),
фагоцитин,
щелочную фосфатазу

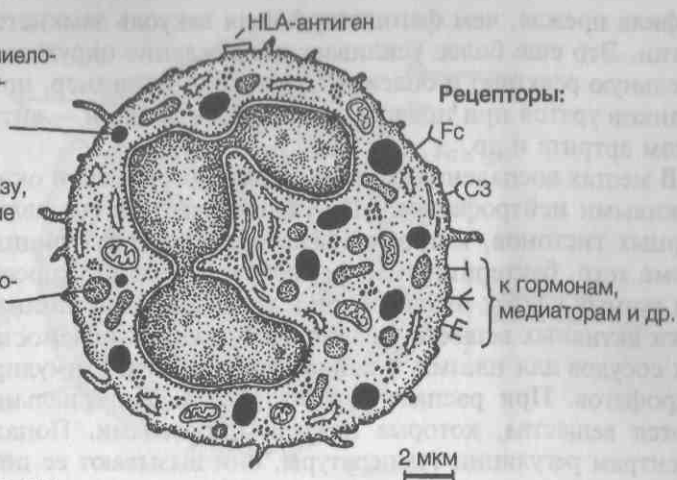


Рис. 5.4. Нейтрофильный гранулоцит:

HLA — антигены главного комплекса гистосовместимости I класса. Рецепторы: Fc — к иммуноглобулинам; C3 — к комплементу

ются довольно поздно (на стадии миелоцита), их называют вторичными или миелоцитарными. Они содержат щелочную фосфатазу, бактерицидные ферменты (лизоцим, лактоферрин), белок, связывающий витамин В₁₂, и коллагеназу. Второй тип гранул — азурофильные, лизосомоподобные, появляются на более ранней стадии (промиелоцита), поэтому их называют первичными, или промиелоцитарными. В них содержится миелопероксидаза, набор разнообразных гидролитических ферментов, катионные белки, лизоцим и кислые гликозаминогликаны.

Основная функция нейтрофильных гранулоцитов — это антибактериальная защита и участие в воспалительных реакциях. Их называют микрофагами. Наиболее активны они при кислых значениях pH. Плазмолемма, кроме HLA-антигенов, Fc-рецепторов к антителам и C3-рецепторов к C3 компоненту комплемента, имеет рецепторы к адренергическим и холинергическим агентам, гистамину, простагландинам, кортикостероидам и др. (рис. 5.4). Через Fc-рецептор антитела к микробам фиксируются на плазмолемме, связываясь с микробами, окутанными антителами. Через C3-рецептор осуществляется связывание с микробами, покрытыми белками комплемента. В обоих случаях такой контакт резко изменяет метаболизм нейтрофила и приводит к образованию и выбросу мощных биооксидантов (O₂⁻ и H₂O₂⁻), что называют респираторным взрывом. Одновременно начинается фагоцитоз. Фагосома сливается вначале со специфической гранулой. Ее содержимое умерщвляет бактерию. Затем фагосома сливается с азурофильной гранулой и тогда происходит разрушение бактерии под действием гидролитических ферментов. Процесс фагоцитоза иногда бывает настолько бурным, что лизосомные гидролитические ферменты выделяются из ней-

трофила прежде, чем фагоцитирующая вакуоль замкнется и отойдет вглубь клетки. Это еще более усиливает повреждение окружающих тканей, воспалительную реакцию и болевые ощущения, например, при фагоцитозе кристалликов уратов при подагре, комплексов антиген — антитело при ревматоидном артрите и др.

В местах воспаления бактерицидные ферменты и окислители выделяются живыми нейтрофилами. Погибшие нейтрофилы являются источниками ядерных гистонов, которые также обладают бактерицидными свойствами. Кроме того, бактерицидные ферменты и гистоны способствуют дегрануляции тучных клеток и базофилов и выделению гистамина и других биологически активных веществ, увеличивающих проницаемость стенки кровеносных сосудов для плазмы и лейкоцитов крови и стимулирующих активность макрофагов. При распаде нейтрофилов и бактериальных токсинов выделяются вещества, которые называли пирогенами. Попадая с током крови к центрам регуляции температуры, они вызывают ее повышение, и, кроме того, стимулируют в костном мозге образование новых нейтрофилов. Различные инфекции вызывают увеличение общего количества лейкоцитов в крови — лейкоцитоз. В этих случаях в кровь выходят и не вполне зрелые лейкоциты. Для нейтрофилов — это юные (метамиелоциты) и палочкоядерные формы. Они отличаются от зрелых формой ядра. Чем моложе клетка, тем менее сегментировано ядро. При увеличении количества незрелых форм говорят о сдвиге лейкоцитарной формулы влево. Свои основные функции — фагоцитоз бактерий и участие в воспалении — нейтрофилы проявляют вне сосудов — в тканях.

Базофильные гранулоциты (базофилы) — самые малочисленные, составляют 0,5—1% от числа лейкоцитов. Диаметр в мазке — 10—12 мкм. В кровотоке находятся 48 ч, в тканях погибают быстро. Ядро лопастное, органеллы малочисленны. Гранулы (в количестве около 400) метакроматичны, т. е. азуром II окрашиваются в фиолетовый цвет благодаря высокому содержанию кислых протеогликанов. Выделяют специфические и неспецифические азурофильные лизосомоподобные гранулы (рис. 5.5).

Специфические гранулы диаметром до 1,5 мкм содержат пероксидазу, гистамин, гепарин, медленно реагирующую субстанцию анафилаксии, АТФ, факторы хемотаксиса нейтрофилов и эозинофилов.

Гепарин препятствует свертыванию крови, предотвращает образование кровяного сгустка и фибрина. Гистамин повышает проницаемость базальной пластины и основного вещества соединительной ткани, чем способствует выходу плазмы и форменных элементов крови, развитию отека и воспаления. Медленно реагирующая субстанция анафилаксии вызывает стойкое сокращение мышечных клеток стенки бронхов, расширение и проницаемость стенки сосудов.

Базофилы крови по содержанию гранул и биологическому действию сходны с тучными клетками соединительной ткани. Те и другие имеют на плазмолемме рецепторы к иммуноглобулинам класса E, которые могут образовываться в организме в результате бурной иммунной реакции на раз-

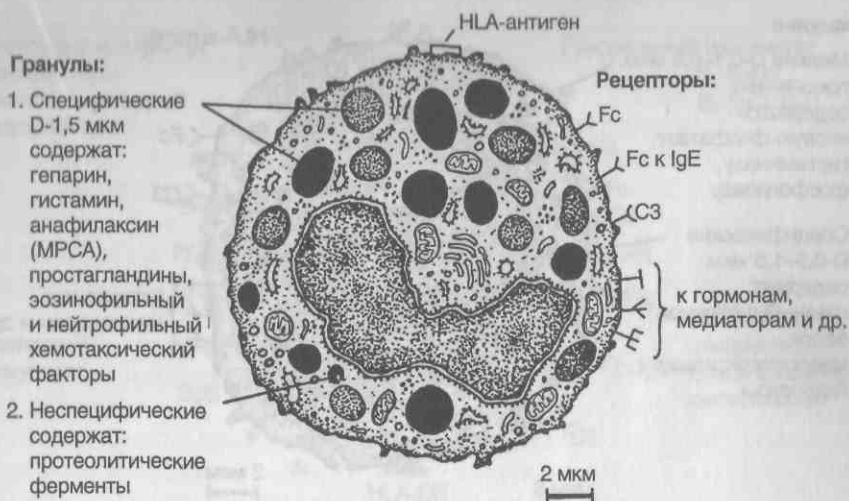


Рис. 5.5. Базофильный гранулоцит:

HLA — антигены главного комплекса гистосовместимости I класса. Рецепторы: Fc — к иммуноглобулинам; C3 — к комплементу; Fc к IgE — к иммуноглобулинам класса E

личные антигены — аллергены. IgE через рецепторы фиксируются на этих клетках и при повторном контакте с тем же аллергеном связываются с ним. В результате гранулы выходят из клеток. Проявлением этих воздействий могут быть мгновенные высыпания, волдыри, отеки и удушье — аллергические реакции немедленного типа, вплоть до анафилактического шока со смертельным исходом. Базофилы могут принимать участие в кожной реакции гиперчувствительности замедленного типа на введение антигенов разного происхождения, а также в образовании инфильтратов в других органах (дыхательных путях, почках). Как и другие гранулоциты, они способны к фагоцитозу и образованию биооксидантов ($H_2O_2^-$ и O_2^-). Основную функцию базофилов крови можно определить как регуляцию процессов свертывания крови и проницаемости сосудов, участие в иммунных реакциях.

Эозинофильные гранулоциты (эозинофилы) составляют 0,5—5% от числа лейкоцитов (рис. 5.6). Для эозинофилов характерны суточные колебания — максимальное количество в крови ночью, минимальное — утром. Диаметр их составляет 12—17 мкм. В крови эозинофилы находятся 7—12 ч, в тканях 8—12 сут. Несмотря на малое количество в крови, в тканях их довольно много: в костном мозге в 200, а в соединительной ткани в 500 раз больше. По степени зрелости в крови они, как и в случае нейтрофилов, могут быть сегментоядерные (2—5 сегментов), палочкоядерные и юные. Среди органелл заметно развиты митохондрии, рибосомы и комплекс Гольджи. Эозинофилы содержат до 200 специфических и неспецифических гранул.

Специфические гранулы (около $0,5-1,5 \times 0,3$ мкм) покрыты мембраной, могут содержать кристаллоид из главного основного белка с большим содержанием аргинина, окрашивающегося кислыми красителями. Главный

Гранулы:

1. Мелкие D-0,1—0,5 мкм, гомогенные содержат: кислотную фосфатазу, гистаминазу, фосфолипазу
2. Специфические D-0,5—1,5 мкм содержат: главный щелочной белок, миелопероксидазу, гидролазы

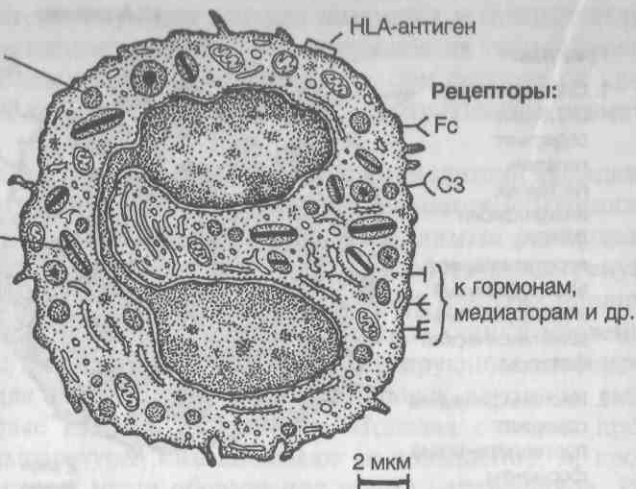


Рис. 5.6. Эозинофильный гранулоцит:

HLA — антигены главного комплекса гистосовместимости I класса. Рецепторы: Fc — к иммуноглобулинам; C3 — к комплексу

основной белок обладает способностью убивать бактерии, разрушать кутикулу паразитов и нейтрализовать гепарин. В них содержится также миелопероксидаза и ряд гидролитических ферментов. Гранулы второго типа более мелкие (0,1—0,5 мкм), гомогенные, в их составе определены арилсульфатаза, гистаминаза, кислотная фосфатаза. Гистаминаза разрушает гистамин, арилсульфатаза — медленно реагирующую субстанцию анафилаксии.

Эозинофилы обладают хемотаксисом по отношению к гистамину, лимфокинам (медиаторы лимфоцитов), комплексам антиген — антитело. Они способны фагоцитировать и накапливать гистамин, кроме того, выделяют фактор, тормозящий выброс гистамина базофилами и тучными клетками. Они последними перемещаются в очаги воспаления и способствуют устранению воспалительных реакций. Эозинофилы активно участвуют в противопаразитарной защите. При контакте с паразитами выделяют на их поверхность ферменты, катионные белки и биооксиданты, способные разрушать кутикулу. При аллергических реакциях, гельминтозах и других паразитарных болезнях их содержание в периферической крови повышается. Функции эозинофила можно определить как ограничение местных воспалительных реакций, противопаразитарную защиту, участие в обезвреживании ядов и токсинов.

Агранулоциты. К агранулоцитам относят лимфоциты и моноциты. Лимфоциты (рис. 5.7) составляют 19—37% лейкоцитов, и по размерам их делят на малые — 4,5—6 мкм в диаметре, средние 7—10 мкм и большие — 10 мкм и более. Размер лимфоцита обусловлен степенью его зрелости и состоянием иммунологической активности. Не вполне зрелые, а также активированные антигеном лимфоциты относятся к средним и большим. Малые лимфоциты

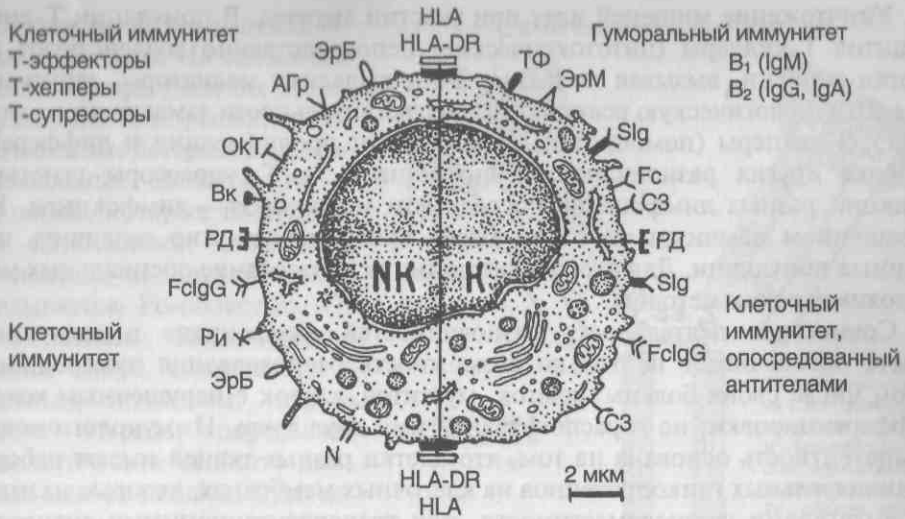


Рис. 5.7. Лимфоциты:

Популяции и субпопуляции отличаются совокупностью рецепторов и других компонентов клеточной оболочки, определяющих их участие в иммунных реакциях. Т-, В-, NK- и К-клетки — популяции лимфоцитов; HLA и HLA-DR — антигены главного комплекса гистосовместимости I и II класса соответственно. Рецепторы: ЭрБ — к эритроцитам барана; АГр — рецептор к антигенам; ОкТ — антигены к гибридным антителам; Вк — к вирусу кори; РД — к факторам роста и дифференцировки; Ри — к интерферону; Fc IgG — к иммуноглобулинам класса G; C3 — к C3 компоненту комплемента; Slg (M, D, G, A, E) — поверхностные иммуноглобулины, рецепторы к антигенам; ЭрМ — к эритроцитам мыши; ТФ — к медиаторам Т-лимфоцитов. N—NK антиген

имеют совсем немного цитоплазмы (на препаратах — в виде узкого базофильного ободка вокруг ядра). Хроматин плотно конденсирован. У средних и больших лимфоцитов ядро менее плотное. При ультрамикроскопии выявляют рибосомы, небольшое количество митохондрий, единичные профили ГЭС, комплекс Гольджи. Некоторые средние и большие лимфоциты имеют в цитоплазме мелкие гранулы, их относят к естественным киллерным клеткам. В ядрах всех лимфоцитов обнаружены ядрышки.

Главная функция лимфоцитов — это обеспечение иммунных реакций, защита от всего чужеродного, попадающего в организм или образующегося в нем. В основе этих реакций лежит способность лимфоцитов реагировать на чужеродные молекулы (антигены) при помощи рецепторов плазмолеммы. Совокупность этих рецепторов и других компонентов плазмолеммы определяет способ участия лимфоцитов в иммунных реакциях. По свойствам выделяют четыре основные группы клеток: Т-лимфоциты, В-лимфоциты, естественные киллерные клетки (ЕКК, или NK-клетки) и К-клетки. Т-лимфоциты, NK и К-клетки осуществляют клеточные формы иммунного ответа, при которых для уничтожения клетки-мишени нужен непосредственный контакт лимфоцита и клетки-мишени. В-лимфоциты и плазматические клетки ответственны за гуморальный иммунитет, они секретируют особые белки — антитела, поступающие в кровь и другие жидкости организ-

ма. Уничтожение мишеней идет при участии антител. В популяции Т-лимфоцитов Т-киллеры (цитотоксические) непосредственно воздействуют на клетки-мишени, вызывая их лизис; Т-гзт выделяют медиаторы, запускающие иммунологическую реакцию гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ), Т-хелперы (помощники) способствуют пролиферации и дифференцировке других разновидностей лимфоцитов, а Т-супрессоры угнетают функции разных лимфоцитов посредством медиаторов — лимфокинов. На окрашенном обычным способом мазке крови невозможно различить названные популяции. Для этого необходимо использование специальных иммунохимических методов.

Совместная деятельность разновидностей лимфоцитов в иммунном ответе обеспечивает не только возможность распознавания чужеродного, в том числе своих больных клеток, мутантов, клеток с нарушенным ходом дифференцировки, но и распознавание ими друг друга. Иммунологическая компетентность основана на том, что клетки разных тканей имеют наборы индивидуальных гликопротеинов на клеточных мембранах, которые называют антигенами гистосовместимости, или трансплантационными антигенами. Главные антигены гистосовместимости синтезируются в клетке под контролем комплекса генов иммунного ответа — главного комплекса гистосовместимости (ГКГ или на англ. МНС). У человека ГКГ расположен в коротком плече 6-й хромосомы. Поверхностные антигены ГКГ бывают двух классов. I класс (HLA—антигены) есть на всех соматических клетках, II класс (HLA-DR—антигены) на В-лимфоцитах, активизированных Т-лимфоцитах и антиген-представляющих клетках (макрофагах, дендритных, интердигитирующих).

Лимфоциты способны различать антигены ГКГ своих и чужих клеток. В основе распознавания лежит химическая реакция связывания молекул рецепторов лимфоцитов с молекулами антигенов. Эта реакция специфична. Каждому антигену соответствует только определенный рецептор и определенный лимфоцит.

Антигенспецифические рецепторы В-лимфоцитов — это антитела, или точнее, белки иммуноглобулины (Ig) преимущественно классов М и D. Их называют поверхностными иммуноглобулинами, обозначая SIg. Каждый В-лимфоцит имеет около 10^5 таких молекул-рецепторов. Когда к рецепторам присоединяется антиген, В-лимфоцит активируется, многократно делится, и его многочисленные потомки начинают секретировать растворимые антитела с одинаковыми антиген-связывающими участками к данному конкретному антигену. Антитела поступают в тканевую жидкость, лимфу, кровь. Потомки активированного В-лимфоцита заканчивают свою дифференцировку, преобразуясь через плазмобласт в плазматическую клетку, которые интенсивно секретируют антитела.

Каждая молекула антитела (рис. 5.8) состоит из двух идентичных тяжелых (H) полипептидных цепей и двух идентичных легких (L). Тяжелые цепи имеют V-образную форму, легкие расположены параллельно тяжелым, но только в области ветвей. На концах ветвей находятся антигенсвязывающие участки,

образованные частями как Н-так и L-цепей. На связывающих антиген участках молекулы антитела расположены антигенные детерминанты вариабельных областей Н- и L-цепей, которые называются идиотипами. Основание молекулы из двух Н-цепей называется Fc-областью. От нее зависит, какие другие белки будут связываться с данным антителом, что, в свою очередь, определяет биологические свойства данного класса антител. Существует пять классов антител: IgA, IgD, IgE, IgG, IgM, имеющие различные Н-цепи: α , β , ϵ , γ , μ . L-цепи бывают двух типов: χ и λ . С любым классом Н-цепей могут быть связаны L-цепи любого типа. Различные сочетания Н- и

L-цепей обеспечивают миллионы разновидностей антител с уникальными участками — идиотипами — для связывания антигенов. Антитела инактивируют вирусы, бактериальные токсины, оседая на микроорганизмах, фиксируют на них особые белки плазмы крови — систему комплемента, в результате чего микробы погибают. Белки системы комплемента в этом случае встраиваются в клеточную оболочку и формируют ионные каналы, пропускающие воду, что приводит к набуханию и гибели клетки-мишени. Фиксация антител на микроорганизмах способствует поглощению их фагоцитами и уничтожению НК-клетками и К-клетками. Помимо уникальных для каждого В-лимфоцита иммуноглобулиновых рецепторов имеются Fc-рецепторы с единой для всех В-лимфоцитов специфичностью и C3-рецепторы к комплементу. Важным поверхностным компонентом, как уже говорилось, являются антигены HLA-DR (Ia — у мыши), обеспечивающие взаимодействие с активированными Т-лимфоцитами. В-лимфоциты человека имеют рецепторы и к эритроцитам мыши, так что образуют с ними розетки, что используется для их выявления. Определены также рецепторы к цитокинам, митогенам и др., а также дифференцировочные антигены, входящие в характеристики популяции и субпопуляций.

Антигенспецифические рецепторы Т-лимфоцитов являются гликопротеидами, построенными из двух полипептидных цепей (альфа и бета), имеющих сходные размеры и организацию. К каждой из них присоединено по

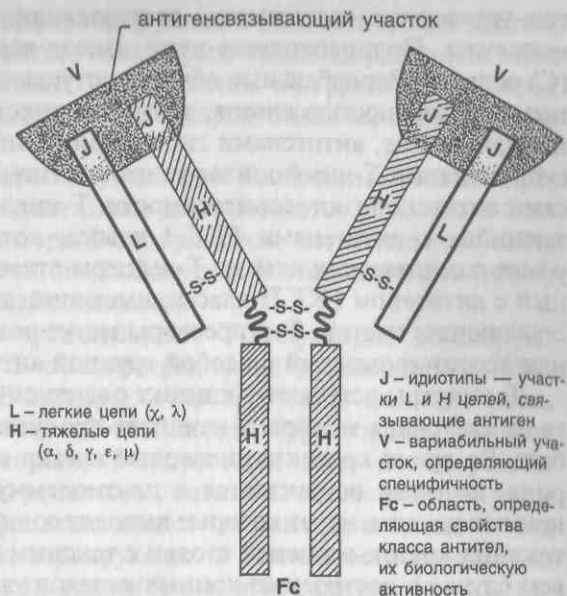


Рис. 5.8. Схема типичной молекулы антитела (иммуноглобулина), состоящей из двух идентичных тяжелых (H) и двух идентичных легких (L) цепей

три углеводных компонента, составляющих в целом до трети всей массы молекулы. Полипептидные цепи имеют переменную (V) и константную (C) области. Переменные области вступают в контакт с антигеном, связанным с поверхностью клеток, точнее с гликопротеинами клеточной мембраны или, иначе, антигенами гистосовместимости (продуктами ГКГ). Разные субпопуляции Т-лимфоцитов узнают антиген в ассоциации с разными классами антигенов гистосовместимости. Т-киллеры реагируют на антиген, связанный с антигенами ГКГ I класса, которые, как сказано ранее, есть у всех соматических клеток. Т-хелперы отвечают на антиген, ассоциированный с антигеном ГКГ II класса, имеющийся у лимфоцитов и антиген-представляющих клеток. Т-супрессоры могут реагировать на антиген в растворе или ассоциированный с особой группой антигенов ГКГ II класса.

Т-киллеры вступают в контакт с клеткой-мишенью, в результате которого ее клеточная мембрана начинает пропускать внутрь воду, и клетка погибает. Во время контакта киллерные клетки выделяют гранулы белка перфорины, который встраивается в плазмолемму клетки-мишени и формирует ионные каналы, через которые выходят соли и входит вода. Механизм уничтожения клеток-мишеней сходен с таковым при гуморальном ответе: в первом случае в построении ионных каналов участвуют белки комплемента, во втором — перфорин. Полагают, что так убивают клетки-мишени не только Т-киллеры, но ЕКК и К-клетки. ЕКК для проявления киллерной активности не нуждаются в предварительном воздействии антигенов. Они осуществляют противоопухолевую защиту, реагируют на белки клеточной дифференцировки. К-клетки убивают клетки-мишени, если на клеточных оболочках последних предварительно осели антитела, к которым К-клетки имеют рецепторы. Все виды киллерных клеток принимают участие в отторжении трансплантатов.

В некоторых случаях на месте локализации антигена развивается реакция гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ), в результате которой разрушаются собственные клетки, пораженные микроорганизмами. Т-киллеры в данном случае называют Т-эффекторами ГЗТ (Т-гзт). При развитии реакции ГЗТ антиген поглощается макрофагами, затем частично обработанный экспрессируется на его мембране и распознается Т-гзт. Последний секретирует медиаторы — хемотаксические факторы, привлекающие моноциты, макрофаги и гранулоциты. В результате возникает местное воспаление.

Т-хелперы и Т-супрессоры относят к регуляторам иммунных реакций. Т-хелперы необходимы большинству В- и Т-лимфоцитов для осуществления ответа на антиген. Получив информацию об антигене, Т-хелперы выделяют ряд медиаторов, в частности, хелперный фактор для дифференцировки и включения синтеза антител в В-лимфоцитах, интерлейкин-2, активирующий Т-киллеры, фактор, ингибирующий миграцию макрофагов (ФИМ). Роль Т-хелперов наглядно выступает при заболевании СПИД. Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) проникает в Т-хелперы, поражая их, через специфические рецепторы. При заражении вирусом Т-хелпера его клон не может дать нормальное количество клеток. В-лимфоциты лишаются необходи-

ных хелперных факторов и не дифференцируются в плазматические клетки. Нарушается гуморальный иммунитет. Макрофаги также поражаются этим вирусом, но в меньших количествах. Тем не менее они фиксируют вирус на плазмолемме и при взаимодействиях с лимфоцитами заражают новые клетки.

Некоторые антигены, благодаря тому, что они построены особым образом и содержат повторяющиеся однотипные детерминанты, способные блокировать одновременно все рецепторы В-лимфоцитов, могут стимулировать их дифференцировку в плазмциты без Т-хелперов. В этом случае антигены и ответ на них называют тимуснезависимыми.

Среди Т-хелперов выделяют субпопуляции: Т-индукторы, активирующие вспомогательные А-клетки, Т-амплифаеры, активирующие пролиферацию разных Т-лимфоцитов, Т-В-хелперы, секретирующие факторы роста и дифференцировки В-лимфоцитов, и Т-индукторы эффекторных Т-клеток (Т-В-хелперов, Т-гзт, Т-супрессоров). Т-супрессоры тоже неоднородны. Т-лимфоциты человека имеют Fc-рецепторы, антигены гистосовместимости HLA-DR и P 25 (маркер Т-лимфоцитов, аналог тета-антигена мышей), ряд дифференцировочных антигенов, варьирующих в зависимости от степени дифференцировки и субпопуляций, рецепторы к эритроцитам барана, рецепторы к моноклональным антителам, что используется для их идентификации.

Регуляция клеточных взаимодействий при запуске и остановке иммунных реакций очень сложна. При этом необходимо распознавание клетками-участницами не только антигенов, но и друг друга. Так, окончание гуморального ответа на антиген отчасти обусловлено связыванием его секретируемыми антителами, в результате чего антиген перестает присоединяться к рецепторам новых В-лимфоцитов и активация их прекращается. Наряду с этим, вероятно, работает и другой механизм, получивший название иммунологической сети, модель которой предложена Н. Эрне в 1974 г. Согласно этой модели, рецептор В-лимфоцита, являясь антителом, или иммуноглобулином, имеет свой набор антигенных детерминант — идиотипов. Полагают, что в организме против каждого собственного идиотипа вырабатываются антитела, следовательно против каждого рецептора есть антирецептор. При попадании в организм антигена А размножается клон анти-А, или идиотип А. Этот клон тоже начнет размножаться, а остановит его новый клон-антиидиотип против антиидиотипа А и т. д. Антиидиотип всегда супрессор. Считается, что рецепторы супрессоров — антиидиотипы. Размеры такой идиотипической сети могут быть огромны, так как каждый лимфоцит, взаимодействующий с анти-А-лимфоцитом, может сходным образом реагировать и с другими лимфоцитами. Взаимодействие между идиотипами и антиидиотипами, возможно, является основным механизмом иммунного ответа.

Продолжительность жизни лимфоцитов значительно варьирует в зависимости от популяции и участия в иммунном ответе от нескольких дней до десятков лет. В течение всей жизни они успевают побывать в разных кровяных органах, тканях и рециркулируют из крови в лимфу. Один лим-

фоцит за свою жизнь может проходить до 1 млн км. Эти клетки способны к самостоятельному движению, и прижизненные съемки позволяют видеть, как они обследуют каждый встречный на пути объект — клетку, волокно и др., выполняя свою цензорную функцию. Показательно и распределение лимфоцитов в организме человека. Из 1500 г лимфоцитов 100 г находится в костном мозге, 100 г в лимфоидных органах, 3 г в кровотоке и 1300 г в соединительных тканях, где разворачиваются иммунные реакции.

В крови человека преобладают Т-лимфоциты. На протяжении от 7 до 80 лет их доля среди всех лимфоцитов снижается в среднем от 70 до 55%, содержание В-лимфоцитов повышается от 25 до 30%, а ЕКК и К-клеток (0-лимфоцитов) изменяется от 5 до 15%.

Миллиарды лимфоцитов, включающие миллионы различных клонов, осуществляя функцию иммунологического надзора, участвуют в обеспечении нормального внутриутробного развития, нормальной дифференцировки и функционирования тканевых систем, отторжения трансплантатов и других антигенов, направленного на поддержание гомеостаза, защиты от возбудителей инфекционных болезней и опухолей.

Моноциты составляют 3—11% от числа лейкоцитов крови, способны к самостоятельному движению. В кровотоке моноциты циркулируют 12—32 ч, затем выселяются в ткани. Продолжительность их жизни в тканях — в пределах 1 мес. Клетки в мазке округлы, около 20 мкм в диаметре, ядро овальное или бобовидное с 1—2 ядрышками. Хроматин в ядре менее компактизован, чем в ядрах малых лимфоцитов. Цитоплазма обширна, слабо базофильна. В ней имеется очень мелкая немногочисленная неспецифическая азурофильная зернистость. Для мононуклеарных фагоцитов характерны цитоплазматические ферменты: неспецифическая эстераза, лизоцим, пероксидаза и поверхностный фермент 5-нуклеотидаза. При ультрамикроскопии выявляются лизосомы, фаголизосомы, остаточные тельца, пиноцитозные пузырьки и профили ГЭС (рис. 5.9).

Макрофаги всех органов развиваются из моноцитов, выселившихся туда из кровотока. На основании этого сформулировано представление о мононуклеарной фагоцитарной системе, объединяющей моноциты крови и макрофаги различных органов. К ней относятся макрофаги альвеол легкого, костного мозга, лимфатических узлов, селезенки, серозных полостей, соединительной ткани, звездчатые макрофаги печени, микроглия, остеокласты, синовиальные А-клетки, внутриэпидермальные макрофаги и др.

Созревание моноцита в макрофаг сопровождается увеличением размеров, содержания лизосом, митохондрий, формированием рецепторов к иммуноглобулинам (антителам), повышением активности белкового синтеза, фагоцитарной активности, приобретением способности к слиянию с образованием гигантских форм. Макрофаги фагоцитируют бактерии, комплексы антиген—антитело, отмирающие клетки, инородные частицы и т. д. Фагоцитоз может быть непосредственным или опосредованным антителами. В последнем случае антигены, окутанные антителами или компонентами комплекса через соответствующие рецепторы макрофага (Fc и C3, соответст-

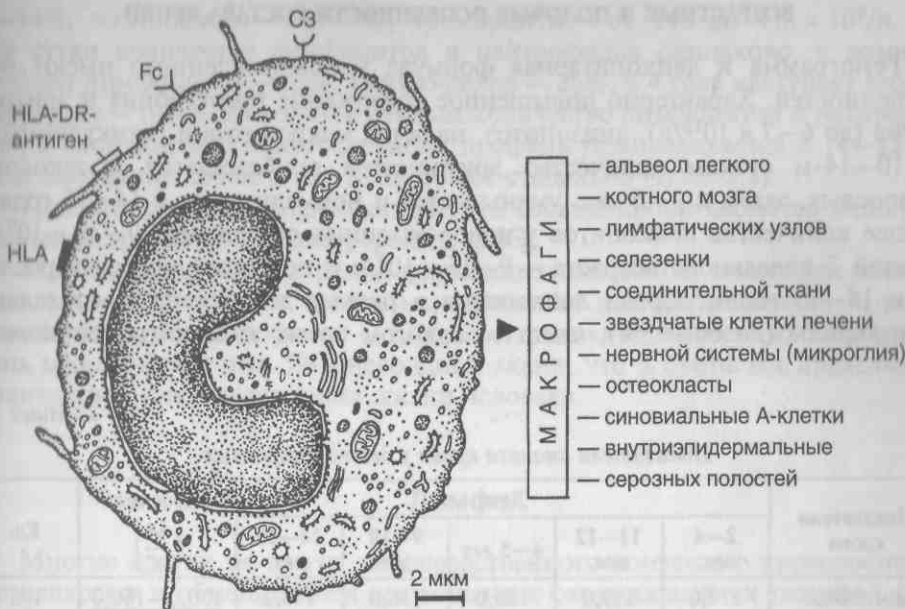


Рис. 5.9. Моноцит:

HLA и HLA-DR — антигены главного комплекса гистосовместимости I и II класса.
 Рецепторы: Fc — к иммуноглобулинам, C3 — к комплекменту

венно), фиксируются на нем, что провоцирует их поглощение. Макрофаги имеют на своей поверхности антигены ГКГ II класса — HLA-DR-антигены (Ia — у мышей). Распад поглощенных антигенов в некоторых случаях идет в макрофаге не до конца. Фрагменты антигена объединяются с HLA-DR-антигенами и в таком виде могут длительное время находиться на поверхности макрофага. Фагоцитоз, переработка антигена и его экспрессия в комплексе с HLA-антигенами называется процессингом, или процессированием антигена. Как было сказано выше, только такой антиген распознается Т-лимфоцитами. Процессировать антигены способны все макрофаги, независимо от локализации, дендритные клетки и эпителиоретикулоциты тимуса. Их называют аксессуарными, или А-клетками. Кроме фагоцитоза и антиген-представляющей функции макрофаги выделяют множество различных продуктов, влияющих на кроветворение и активность лейкоцитов, развитие и течение воспалительных реакций (КСФ, интерлейкин-1, хемотаксические факторы нейтрофилов, простагландин E₂, лизоцим, коллагеназу, компоненты комплемента, фибронектин, супероксид, пероксид водорода и др.).

Стволовые клетки крови (СКК). Циркулирующие в периферической крови СКК составляют 0,1% общего количества клеток крови. Они сходны по виду с лимфоцитами, их диаметр равен 8—10 мкм. Ядро имеет 1—2 ядрышка. Цитоплазма без включений, содержит рибосомы и небольшое количество митохондрий.

ВОЗРАСТНЫЕ И ПОЛОВЫЕ ОСОБЕННОСТИ СОСТАВА КРОВИ

Гемограмма и лейкоцитарная формула у новорожденного имеют ряд особенностей. Характерно повышенное содержание гемоглобина и эритроцитов (до $6-7 \times 10^{12}/л$), анизоцитоз, наличие макроцитов и ретикулоцитов. К 10—14-м суткам количество эритроцитов приближается к таковому у взрослых, затем к 3—6 мес. уменьшается и нормализуется к 14—15 годам. Общее количество лейкоцитов у новорожденных составляет $10-30 \times 10^9/л$, у детей 2-недельного возраста — $9-15 \times 10^9/л$ и достигает нормы взрослого к 14—15 годам. Среди лейкоцитов в первые дни жизни преобладают нейтрофилы (до 60—65%), часто со сдвигом влево, моноциты составляют

Таблица 5.2

Показатели анализа крови у детей и взрослых

Показатели крови	Дети					Взрослые: ($\frac{М}{Ж}$)	Ед.
	2—4 нед.	11—12 мес.	4—5 лет	9—10 лет	14—16 лет		
Гемоглобин	170,0	129,0	136,0	136,0	146,2	$\frac{130,0-160,0}{120,0-140,0}$	г/л
Эритроциты	5,3	4,7	4,9	4,9	5,0	$\frac{4,0-5,0}{3,9-4,7}$	$\times 10^{12}/л$
Цветовой показатель	0,8—1,0					0,85—1,05	
Среднее содержание гемоглобина в одном эритроците	30—35					30—35	пг
Ретикулоциты	—	—	—	—	—	2—10	%
Тромбоциты	200,0—300,0					180,0—320,0	$\times 10^9/л$
Лейкоциты:	10,3	10,5	10,2	8,6	7,7	4,9—9,0	$\times 10^9/л$
нейтрофилы	26,0	32,0	45,5	51,5	60,5	47—72	%
эозинофилы	3,0	1,5	1,0	2,0	2,0	0,5—5	%
базофилы	0,5	0,5	0,5	0,25	0,5	2,0—5,5	$\times 10^9/л$
лимфоциты	58,0	54,5	44,5	38,5	28,0	0,5—1	%
моноциты	12,0	11,5	9,0	8,0	9,0	0—0,065	$\times 10^9/л$
						19—37	%
						1,2—3,0	$\times 10^9/л$
						3—11	%
						0,09—0,60	$\times 10^9/л$
Скорость оседания эритроцитов (СОЭ)	6	7	8	10	8	$\frac{2-10}{2-15}$	мм/ч

Примечание: М — показатели у мужчин (в числителе); Ж — у женщин (в знаменателе).

8—14%, эозинофилы — 0,5—3%, тромбоциты — от 143 до 413×10^9 /л. На 4-е сутки количество лимфоцитов и нейтрофилов одинаково, в возрасте 1—2 лет лимфоцитов — 65%, нейтрофилов — 25%, в 4 года наступает второй перекрест — опять становится равным количество лимфоцитов и нейтрофилов, а окончательно нейтрофильным профиль устанавливается к 14—15 годам. Состояние крови с 16—18 до 60 лет стабильно (табл. 5.2).

Половые различия морфологического состава крови касаются лишь показателей эритроидного дифферона и СОЭ.

Минимальная концентрация форменных элементов, способная обеспечить функционирование организма, составляет для эритроцитов 1/4, а для тромбоцитов и нейтрофилов — 1/10 от нормальных значений. Такой уровень может обеспечить 5% миелоидной ткани, что и считается предельным количеством для поддержания жизни человека.

Лимфа

Многие клетки не имеют непосредственного контакта с кровеносными капиллярами и обмениваются веществами с окружающей их тканевой (интерстициальной) жидкостью. Необходимое постоянство ее состава и объема поддерживается как кровеносной, так и лимфатической системами. Тканевая жидкость образуется в результате выхода составных частей плазмы из кровотока в связи с различиями гидростатического давления. Из тканевой жидкости вместе с продуктами метаболизма поступает в венозный отдел и лимфатические капилляры. Лимфатические капилляры называют корнями лимфатической системы, в них образуется лимфа. В лимфатические капилляры из тканей попадают белки, вода и растворенные в ней кристаллоиды, инородные частицы, бактерии и др. Количество лимфы у человека в лимфатических сосудах около 2 л. Лимфа состоит из лимфоплазмы и форменных элементов. Лимфоплазма близка по составу к плазме крови, но отличается более низким содержанием белка (60% от количества в плазме), меньшей вязкостью, более низким коллоидно-осмотическим давлением. Из белков преобладают альбумины, есть иммуноглобулины, фибриноген и протромбин. Лимфа способна свертываться. Однако защитных белков в лимфе меньше, чем в крови, поэтому она является хорошей средой для размножения и распространения возбудителей инфекций и опухолевых клеток.

90% форменных элементов лимфы составляют лимфоциты. Количество белка и клеточный состав лимфы на протяжении ее пути от лимфатических капилляров до грудного лимфатического протока неодинаковы. Выделяют: 1) лимфатическую лимфу — в лимфатических капиллярах и периферических сосудах до лимфатических узлов; 2) промежуточную — в лимфатических сосудах после узлов; 3) центральную — в грудном и правом лимфатическом протоках. Состав оттекающей от тканей лимфы отражает особенности обмена в органе. В лимфе, вышедшей из лимфатических узлов, много иммуноглобулинов.

Кроветворение

Зрелые форменные элементы крови имеют ограниченный срок жизни. Поддержание относительно постоянного их количества в крови обеспечивается поступлением новых форменных элементов, развивающихся из стволовых полипотентных клеток крови в органах кроветворения и иммуногенеза, и представляет собой физиологическую регенерацию крови. Становление кроветворения в процессе эмбрионального развития — сложный многоступенчатый процесс, в который вовлекается ряд органов, вначале внезародышевых, затем зародышевых. Начинается кроветворение одновременно в стенке желточного мешка, хорионе и далее перемещается в печень, селезенку, красный костный мозг, тимус, лимфатические узлы. После рождения в красном костном мозге образуются эритроциты, гранулоциты, моноциты, В-лимфоциты, предшественники Т-лимфоцитов, естественные киллеры (NK) и К-клетки. В тимусе формируются Т-лимфоциты; в селезенке, лимфатических узлах, лимфатических узелках пищеварительного тракта и дыхательных путей осуществляется антигензависимая полиферация и дифференцировка субпопуляций лимфоцитов. Кроветворение в эмбриональном периоде называют эмбриональным гемоцитопозом, а после рождения — постэмбриональным.

ЭМБРИОНАЛЬНЫЙ ГЕМОЦИТОПОЗ

Для эмбрионального гемоцитопоза человека характерна смена локализации в ряде внезародышевых и зародышевых органов. По ведущей роли того или иного органа выделяют три периода: мезобластический, пе-



Рис. 5.10. Участие отдельных органов в кроветворении в разные периоды жизни плода и новорожденного (по Erslev, Weiss, 1940)



Рис. 5.11. Этапы и органы эмбрионального кроветворения

чечный и медуллярный, которые перекрывают друг друга во времени (рис. 5.10).

В мезобластический период ведущими являются внезародышевые ткани и органы — стенка желточного мешка, мезодерма хориона и стебля, кроветворение в которых начинается в конце второй недели эмбриогенеза человека. Стволовые клетки крови мезобластического периода относят к первой генерации. По желточной и аллантаисной венам они поступают в циркуляцию и заселяют закладку печени. Гемоцитопоэз в печени начинается на 5—6-й неделях эмбриогенеза, достигает максимума к 5 мес. и прекращается к рождению. В течение этого периода изменяются количественные и качественные показатели кроветворения. Кроветворение во внезародышевых органах прекращается к 9-й неделе. Стволовые кроветворные клетки первой генерации в печени дают вторую генерацию, которая далее будет заселять костный мозг, селезенку и лимфатические узлы.

Медуллярный период начинается с 10-й недели. К рождению устанавливается окончательная специализация этих органов в отношении продукции определенных кроветворных клеток в постнатальной жизни. Стволовые клетки, образовавшиеся в результате деления в костном мозге, относят к третьей генерации (рис. 5.11).

В 1977 г. была выдвинута гипотеза о возрастных пластах стволовых клеток [Воробьев А. И., Бриллиант М. Д., 1985], предполагающая качественное различие стволовых клеток в разные периоды жизни человека. Согласно

этой гипотезе, возрастная смена мест основного кроветворения в эмбриогенезе представляет собой не перемещение одинаковых стволовых клеток из одной области в другую, а пролиферацию на новом месте иной стволовой группы клеток. Возможно, что стволовые клетки разных поколений сохраняются всю жизнь. Эта гипотеза объясняет морфофункциональные различия эритроцитов плода, новорожденного и взрослого, а также разнообразие форм лейкозов. Гипотеза не исключает роли микроокружения в отборе стволовых клеток для дальнейшей дифференцировки.

Кроветворение во внезародышевых органах. У человека и других млекопитающих кроветворные клетки впервые появляются во внезародышевой мезенхиме стенки желточного мешка, хорионе и связующего эмбрион с хорионом стебля (ножки).

Стенка желточного мешка состоит из внутреннего слоя энтодермальных призматических клеток и наружного слоя мезотелиальных уплощенных клеток, между которыми расположены мезенхимные клетки. Согласно классическим исследованиям А. А. Максимова (1909, 1927), у зародыша человека на 13—16-е сутки эмбрионального развития под энтодермой появляются плотные скопления мезенхимных клеток — кровяные островки. К 18—19-м суткам центральные клетки островков округляются и превращаются в кроветворные клетки. Периферические клетки уплощаются и становятся эндотелиоцитами возникающих таким образом кровеносных сосудов. В это время можно видеть островки, лежащие свободно в мезенхиме и частично или полностью покрытые эндотелиоцитами. Следовательно, первые клетки крови появляются как вне сосудов, так и внутри них. По мере разрастания сосудистой сети интраваскулярное кроветворение становится ведущим. Методом селезеночных колоний и в культурах на агаре было показано, что клетки кровяных островков способны давать колонии кроветворных клеток в селезенке облученных мышей, т. е. являются колониеобразующими единицами — КОЕ-с.

Аналогичные процессы происходят в мезенхиме стебля и хориона. В мезенхиме разных участков тела зародыша также возникают кровеносные сосуды в виде полых трубочек, а снаружи от них — скопления кроветворных клеток, как правило, одного кроветворного ростка. Далее сосуды зародыша объединяются с внезародышевыми в единую систему и в них появляются клетки крови, среди которых преобладают крупные первичные эритропоэтические клетки, содержащие ядра. Выделяют самые крупные бласты (диаметром 25 мкм) с базофильной цитоплазмой, проэритробласты с полихроматофильной цитоплазмой (20 мкм), эритробласты, ортохромные с эксцентричным ядром, сходные с мегалобластами при пернициозной анемии (18 мкм), ортохромные эритробласты с пикнотичным эксцентричным ядром и безъядерные эритробласты (7—9 мкм). Все эритробласты этого периода называют мегалобластами (базофильными, полихроматофильными, оксифильными, соответственно), а сам процесс — мегалобластическим кроветворением. Синтезируемый в эритроидных клетках гемоглобин эмбриональ-

ного типа отличается высокой степенью связывания с кислородом и не встречается в эритроидных клетках после 12-й недели развития.

В крови эмбрионов на 7—8-й неделях развития появляются мегалоциты (крупные гипохромные эритроциты), а также эритробласты и эритроциты дефинитивного типа (нормобласты и нормоциты). К 12-й неделе количество их резко нарастает (от 0,2 до 74%), а мегалобласты практически исчезают. Гранулоциты обнаруживаются в крови эмбрионов 4—5 недель развития, лимфоциты — 6 недель, моноциты и активированные макрофаги — 8 недель. Клетки гранулоцитарного, моноцитарного, лимфоцитарного и мегакариоцитарного рядов малочисленны (до нескольких процентов от общего числа клеток).

Несмотря на то что появление кровяных островков в стенке желточного мешка и других упомянутых выше внезародышевых органах общепризнано, вопрос о первоисточнике стволовых кроветворных клеток нельзя считать окончательно решенным. Так, при изучении гемопоэза в желточном мешке у 4—11-недельных эмбрионов человека описаны кровяные островки в энтодерме. Существует мнение и о том, что стволовые клетки крови возникают у эмбриона в области первичной почки.

Становление кроветворения в печени. Печень закладывается на 3—4-й неделях эмбриогенеза как выпячивание энтодермы вентральной стенки первичной кишки, состоящее из эпителиальных и мезенхимных клеток. В сосудистую систему закладки привносятся стволовые клетки первой генерации. Внутри сосудов печени вначале образуются преимущественно примитивные эритробластические клетки (мегалобласты). На 4—5-й неделях между гепатоцитами появляются клетки-предшественники размером несколько более 10 мкм с базофильной цитоплазмой и эксцентричным ядром, лимфоидные клетки, эритробласты и макрофаги. С 7-й недели число примитивных эритробластических клеток уменьшается и преобладающими становятся дефинитивные эритроциты (нормоциты), составляя в 9—15 нед. развития плода 95% всех кроветворных клеток печени. Гемоглобин эмбрионального типа меняется на фетальный. Одновременно нарастает и становится ведущим экстравакулярное кроветворение.

Гранулоцитопозез остается низким в течение первых 15 недель. Некоторое увеличение числа гранулоцитов наблюдается после 12-й недели, причем они преимущественно локализуются в соединительной ткани портальных зон печени. Мегакариоциты определяются в печени с 5-й недели, лимфоциты — с 7-й недели. В эмбриональной печени содержатся стволовые и коммитированные клетки-предшественники миелоидного и лимфоидного рядов, способные давать колонии в селезенке облученных животных и заселять лимфоидные органы. В печени начинается образование В-лимфоцитов. Пре-В-лимфоциты определяют по содержанию цитоплазматических Ig, В-лимфоциты — по мембранным (поверхностным) Ig. Последние выявляются в печени эмбриона человека на 8—9-й неделях. Обнаружены также и Т-лимфоциты. Макрофаги появляются в значительных количествах с са-

мого начала кроветворения в печени, но с 6-й недели количество их уменьшается.

К клеткам микроокружения относят макрофаги, гепатоциты, перисинусоидальные липоциты (клетки Ито), эндотелиоциты, звездчатые макрофаги и pit-клетки.

Становление кроветворения в костном мозге. Формирование костного мозга тесно связано с образованием костей. Впервые костный мозг появляется на 7—8-й неделе эмбриогенеза в ключице, далее на 9—10-й неделях в трубчатых костях и несколько позже (на 18—19-й неделях) в ребрах, телах позвонков и грудине. Соответственно начало гемоцитопоэза растягивается от 10-й до 22-й недели. Гемоцитопоэз в костном мозге является результатом заселения стромы стволовыми клетками — потомками печеночных стволовых кроветворных клеток.

Начиная с самых ранних этапов функционирования и во все последующие периоды онтогенеза костный мозг содержит полипотентные стволовые клетки третьей генерации, выявляемые по способности репопулировать кроветворные органы облученных реципиентов. До 14-й недели в нем образуются примитивные эритробласты, затем происходит смена на нормобластический эритропоэз. Идет также гранулоцитопоэз, мегакариоцитопоэз, моноцитопоэз и лимфоцитопоэз. Дифференцировка пре-В-лимфоцитов происходит примерно так же, как в эмбриональной печени. Некоторые отличия состоят в том, что в костном мозге стадия пре-В-лимфоцитов на сутки короче, и на поверхности клеток экспрессируются некоторые белки, отсутствующие у пре-В-лимфоцитов печени. Пре-Т-лимфоциты мигрируют в тимус, где продолжают свою дифференцировку в Т-лимфоциты.

Становление кроветворения в тимусе. Эпителиальная закладка тимуса у человека формируется на 4—6-й неделе внутриутробного развития. Эпителиоретикулоциты коркового вещества развиваются из эктодермы 3-го жаберного кармана, а эпителиоретикулоциты субкапсулярной зоны и мозгового вещества из энтодермы 3-го глоточного кармана. Мезенхима дает начало капсуле и соединительнотканым перегородкам. Встречающиеся в тимусе нейроэндокринные клетки происходят из нервного гребня.

Начиная с 7—8-й недели зачаток тимуса с периферии заселяется стволовыми кроветворными клетками из желточного мешка, а позднее (11—12-я неделя) из печени и костного мозга. Под влиянием тимусного микроокружения они дифференцируются в Т-лимфоциты, причем Т-хелперы и Т-киллеры/супрессоры появляются как независимые популяции и, возможно, из самостоятельных предшественников. В течение непродолжительного времени встречаются очаги миелоидного кроветворения. С 16-й недели в тимусе хорошо заметно корковое и мозговое вещество, и с 20-й недели он приобретает строение, характерное для тимуса новорожденного. Лимфоциты в корковом веществе отличаются высоким уровнем пролиферации, гибели и миграции. В нем происходит отбор и выбраковка Т-лимфоцитов, реактивных к своим тканям. Из образующихся лимфоцитов только 5% покидает

тимус. Из них 70% имеют характеристики Т-хелперов и 30% — Т-киллеров/супрессоров.

Становление кроветворения в селезенке. Селезенка закладывается на 5—6-й неделе эмбриогенеза из мезенхимы дорсальной брюжейки в виде сети мезенхимных клеток, окруженных тонкой капсулой. Среди клеток появляется система щелей, на основе которых формируются кровеносные сосуды. На 7—8-й неделе в них обнаруживаются примитивные эритробласты, дефинитивные эритробласты, макрофаги и гранулоциты. Лимфоциты появляются на 11-й неделе, на 13-й неделе выявляются В-лимфоциты с иммуноглобулиновыми рецепторами. С 12-й недели размер селезенки увеличивается, в пульпе идет дифференцировка ретикулярных клеток, появляются аргирофильные волокна и очаги миелоидного кроветворения. Лимфопоэз выражен слабо. Белая пульпа формируется на 15-й неделе. Локализация Т- и В-лимфоцитопоэза стабилизируется к 20—21-й неделе. Как универсальный кроветворный орган селезенка функционирует до 6 мес. эмбриогенеза. На 7-м месяце миелопоэз угасает, а лимфоцитопоэз усиливается. К рождению человека остается только лимфоцитопоэз.

Становление кроветворения в лимфатических узлах. Образование лимфатических узлов значительно варьирует по срокам в зависимости от их локализации и тесно связано с развитием кровеносной и лимфатической сосудистых систем. Ряд узлов закладывается на основе расширений лимфатических сосудов — лимфатических мешков, стенки которых вместе с окружающей мезенхимой вырастают внутрь, разделяя просвет мешка на систему лимфатических щелей. Узлы, развивающиеся позднее, формируются на основе сплетений лимфатических сосудов. Лимфатические щели и сосуды становятся синусами, а ретикулярная строма возникает из мезенхимных клеток. Большинство лимфоузлов закладывается на 9—10-й неделе, однако приводятся вариации от 5-й до 26-й неделе и даже после рождения. На ранних стадиях развития в лимфоузлах встречаются клетки эритроидного и гранулоцитарных рядов, но в дальнейшем они исчезают. Заселение лимфоцитами и макрофагами начинается на 12—13-й неделе. Миграция Т- и В-лимфоцитов в лимфатические узлы, как и в другие периферические кроветворные органы, обусловлена их способностью избирательного узнавания и связывания с эндотелием посткапиллярных венул этих органов. С 16—17-й недели выявляется корковое и мозговое вещество и лимфоидные узелки, как правило, без герминативных центров. К 22-й неделе лимфоциты составляют 96% всех гемопоэтических клеток. К концу эмбриогенеза в лимфоузлах сформированы все структурные элементы: корковое вещество с лимфоидными узелками, мозговые тяжи, синусы, Т- и В-зоны. Центры размножения и плазматические клетки появляются после рождения.

Становление лимфоцитопоэза единой иммунной системы слизистых оболочек (ЕИССО). ЕИССО включает в себя лимфоциты, ассоциированные со слизистой оболочкой пищеварительного тракта, бронхов, мочеполовых путей, молочных желез, выводных протоков слюнных желез и осуществляет локальный иммунитет. В зависимости от органных особенностей лимфоци-

ты могут распределяться диффузно, в виде одиночных узелков или их скоплений. В пищеварительной системе — это миндалины, аппендикс, одиночные и групповые узелки в стенке кишечной трубки. Закладка разных миндалин варьирует на протяжении 12—14-й недели эмбриогенеза в следующей последовательности: небные, глоточная, язычная. Заселение лимфоцитами глоточной миндалины начинается с 16-й недели, а с 17-й недели появляются первые мелкие лимфатические узелки и первые Т- и В-лимфоциты. На протяжении 18—23-й недель устанавливаются тесные взаимоотношения между лимфоидной и эпителиальной тканями, определяются пути миграции лимфоцитов из органа и значительно увеличивается их число. В 24—40 нед. формируются структурно-функциональные единицы (эпителиолимфоны) и устанавливаются соотношения Т- и В-лимфоцитов, характерные для новорожденных.

Аппендикс закладывается на 7—8-й неделе внутриутробного развития. Первые лимфоциты появляются в его стенке в 16 нед., лимфатические узелки — в 7 нед. Выраженные купола над узелками определяются на 24—25-й неделе развития.

Как в глоточной миндалине, так и в аппендиксе с 17-й недели эмбриогенеза имеет место гетерогенность Т- и В-лимфоцитов, которые инфильтрируют эпителиальный покров, а также мигрируют через лимфатические сосуды в кровяное русло. Среди Т-лимфоцитов определяются активные Т-клетки, осуществляющие клеточные формы иммунного ответа на аллоантигены, Т-лимфоциты, несущие рецепторы к аутологичным эритроцитам, Т-лимфоциты цитотоксические/супрессоры. В-лимфоциты представлены клетками с рецепторами к антигенам эритроцитов мыши, несущими IgM и IgD. В эмбриональном кишечнике человека Т-киллеры/супрессоры встречаются в эпителии, а Т-хелперы — в собственной пластинке слизистой оболочки.

В крови плода наиболее интенсивные изменения наблюдаются на 4—12-й и 28—40-й неделях развития. До 12-й недели в сосудистом русле идет мегалобластический эритропоэз. В этот период циркулируют моноциты и макрофаги, фагоцитирующие отдельные эритроидные клетки и их ядра. С 13-й недели число ядросодержащих эритроидных клеток начинает снижаться, а концентрация дефинитивных эритроидных клеток возрастает. Наибольшее содержание ядросодержащих эритроидных клеток отмечается в 24—25 нед. Этому предшествует появление эритробластических островков в костном мозге. На протяжении первых 7 суток постнатальной жизни ядросодержащие эритроидные клетки исчезают.

Первые гранулоциты и их предшественники определяются в крови эмбриона 4—5 нед. развития. До 20-й недели они составляют в миелограмме 4—7% всех клеток. По-видимому, в крови в этот период циркулируют гранулоциты, образованные в печени, селезенке и лимфатических узлах. На 21—23-й неделе активизируется гранулоцитопоэз в костном мозге и в крови количество клеток — предшественников гранулоцитов убывает в 10 раз, а зрелых — увеличивается в 3 раза и более.

Лимфоциты определяются в крови с 6-й недели развития. В первой по-

ловине внутриутробного развития их количество нарастает и к 21—23-й неделе составляет 56—60% от всех лейкоцитов, что совпадает с активностью развития лимфоидных органов в этот период. На 24—25-й неделе этот показатель снижается до 27%, затем опять увеличивается до 43—48% на 28—30-й неделе и вновь падает к рождению до 33—35%.

До 26 недель абсолютное большинство лимфоцитов представлено 0-клетками (вероятно, предшественниками Т-, В-лимфоцитов и цитотоксическими). С 8-й недели появляются большие гранулярные лимфоциты (NK-клетки) и К-клетки, составляя 2—13% всех лимфоцитов. Т- и В-лимфоциты выявляются в крови с 13-й недели развития. Содержание Т-лимфоцитов с 13-й до 40-й недели увеличивается с 13% до 60%, что обусловлено их дифференцировкой в тимусе плода. Относительное содержание В-лимфоцитов не имеет выраженной возрастной динамики, достигая максимальных значений (28%) на 21—23-й и 28—30-й неделях. Первый пик связан с миграцией В-лимфоцитов из костного мозга, второй — с началом продукции их в селезенке.

ПОСТЭМБРИОНАЛЬНЫЙ ГЕМОЦИТОПОЭЗ. ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ РЕГЕНЕРАЦИЯ КРОВИ

Постэмбриональный гемоцитопоэз является физиологической регенерацией крови, которая восполняет естественную убыль утративших способность к делению дифференцированных форменных элементов крови. Подсчитано, что за 70 лет жизни в кроветворных органах продуцируется около 275 кг лимфоцитов, 460 кг эритроцитов, 5400 кг гранулоцитов и 40 кг тромбоцитов. Гемоцитопоэз совершается в кроветворных органах в специализированных тканях — миелоидной и лимфоидной. Миелоидная ткань представлена в костном мозге, лимфоидная — находится в тимусе, селезенке и лимфатических узлах и др. Миелоидная ткань — основное место поселения стволовых кроветворных клеток и стволовых клеток соединительной ткани. В ней образуются эритроциты, гранулоциты, тромбоциты, моноциты (миелопоэз), а также В-лимфоциты, естественные киллеры (NK-клетки), К-клетки и предшественники Т-лимфоцитов (антигеннезависимый лимфоцитопоэз). В лимфоидной ткани идет образование клонов лимфоцитов, отобранных антигенов, и завершается их дифференцировка в эффекторные клетки (антигензависимый лимфоцитопоэз).

СТВОЛОВАЯ КРОВЕТВОРНАЯ КЛЕТКА

Под стволовой кроветворной клеткой (СКК) крови понимается родоначальная клетка, способная к развитию в различные виды зрелых. Она способна к самоподдержанию, т. е. производству себе подобных клеток, не обязательно после деления вступающих в дифференцировку. Представление о наличии стволовой клетки было сформулировано в 1908 г. А. А. Максимовым.

Достоверные доказательства и развитие этих представлений были получены Till J. E. и McCulloch E. A. в 1961 г., занимавшимися изучением влияния лучистой энергии на организм. Суть их исследований состояла в том, что мышам, облученным смертельной дозой радиации, внутривенно вводили взвесь клеток костного мозга от здоровых мышей той же линии. Донорские костномозговые клетки предварительно особым образом метили — вызывали небольшие хромосомные аномалии, не мешающие нормальному развитию и служащие маркерами их потомков.

Мыши, получавшие донорские костномозговые клетки, выздоравливали, а на поверхности их селезенки были замечены вздутия, или узелки. В них были обнаружены скопления развивающихся эритроцитов, гранулоцитов и мегакариоцитов с хромосомной меткой донора. Почти все делящиеся клетки в каждом узелке имели один и тот же хромосомный маркер, т. е. были потомками одной клетки. Узелки назвали колониями, а донорские клетки, давшие начало колониям, — колониеобразующими единицами (КОЕ-с). Дальнейшие исследования показали, что потомство одной КОЕ-с, или клон, может достигать нескольких миллионов клеток. Таким образом, методы селезеночных колоний и хромосомных маркеров позволили доказать, что клетки в одной колонии развиваются из единого предшественника и что из такой клетки могут развиваться разные форменные элементы крови, иными словами, КОЕ-с обладает свойствами стволовой полипотентной клетки.

Однако факты, полученные позднее при использовании новых методов исследования (клеточный сортинг, длительное культивирование клеток костного мозга на подслое стромальных клеток, клонирование кроветворных клеток *in vitro* в полужидкой культуральной среде), изменили представление о тождестве СКК и КОЕ-с. Оказалось, что популяция КОЕ-с представлена клетками, вступившими уже на путь развития и неоднородными по возрасту. Было показано, что чем моложе клетка, тем больше ее возможности к пролиферации и самоподдержанию, тем позднее она образует колонии в селезенке и устойчивее к цитостатическим препаратам. КОЕ-с, образующие ранние колонии, не способны к самоподдержанию и из них образуется только один вид клеток крови. К настоящему времени выделены более ранние клетки, предшественники КОЕ-с (пре-КОЕ-с). Они устойчивы к цитостатикам, при трансплантации облученному реципиенту заселяют его костный мозг, пролиферируют там и дают популяцию КОЕ-с, мигрирующих в селезенку. СКК относительно редко делятся, в среднем 1 раз за 10 сут. Поэтому они более радиорезистентны, чем их потомки.

Самые ранние кроветворные клетки обладают очень высоким пролиферативным потенциалом, значительным самоподдержанием и способностью давать потомство многим направлениям дифференцировки. С возрастом общее число СКК не меняется. Гетерогенность популяций кроветворных предшественников затрудняет истинную оценку количества СКК. Полагают, что в красном костном мозге на 10^5 клеток приходится 50 стволовых, в кровотоке значительно меньше — 1—4.

Процесс развития стволовых клеток в зрелые форменные элементы крови складывается из пролиферации, дифференцировки и созревания. На путях дифференцировки происходят качественные изменения экспрессии генов, выражением чего, прежде всего, является белковый синтез, поэтому каждый этап характеризуется своим набором белков клеточной дифференцировки. Так, в созревающих эритроцитах накапливается гемоглобин, в гранулоцитах — специфические гранулы, изменяется клеточная поверхность, появляется способность к амебоидному движению и фагоцитозу.

Стволовые клетки, вступившие на путь дифференцировки, называют коммитированными. Сам процесс коммитирования заключается в уменьшении способности клеток к самоподдержанию и полипотентности и определении направления дифференцировки, что приводит к образованию дифферонов.

РЕГУЛЯЦИЯ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ КЛЕТОК

Выбор клетками популяции своего пути, т. е. самоподдержания популяции или вступление в дифференцировку в каком-либо направлении, объясняется несколькими теоретическими моделями. Одна из них — модель смены клонов — предполагает, что большинство, если не все предшественники кроветворных клеток, не обладают способностью к самоподдержанию. Процесс дифференцировки этих клеток полностью определен и сопряжен с пролиферацией. Чем больше делений проходит клетка, тем более она дифференцирована. В течение жизни особи число СКК должно уменьшаться. Внешние факторы изменяют темпы пролиферации и тем самым регулируют гемопоэз.

Согласно другой — стохастической модели — СКК после деления может дать две дочерние клетки, идентичные себе, либо вступающие в дифференцировку. Вероятность того и другого случайна, и не зависит от запроса организма. Случайна и судьба всех последующих клеток вплоть до стадии унипотентного предшественника. Однако, в отличие от СКК, развитие коммитированных клеток подчиняется регулирующим факторам, но не путем прямого воздействия на отдельную клетку, а через случайное сочетание чувствительности к этим факторам у клеток всей популяции. Стохастическая модель пользуется большим признанием.

Существуют также модели гемопоэтического индуктивного микроокружения и гуморальная, смысл которых очевиден из их названий.

Коммитированные клетки, часто называемые клетками-предшественниками, приобретают чувствительность (через соответствующие рецепторы) к регуляторам гемопоэза, которые можно разделить на гуморальные факторы и факторы кроветворного микроокружения. К гуморальным относятся различные ростовые факторы, кейлоны, гормоны, метаболиты. Из ростовых факторов наиболее изучены эритропоэтин и колониестимулирующие факторы (КСФ), имеющие в основном гликопротеиновую природу.

Эритропоэтин образуется в разных органах, главным образом, в поч-

ках — мезангиальными клетками и в печени — звездчатыми макрофагами; он индуцирует эритроидную дифференцировку. КСФ образуются макрофагами, лимфоцитами, эндотелиальными клетками, фибробластами и адипоцитами костного мозга. В образовании КСФ гранулоцитов и макрофагов участвуют и СКК. Наиболее изучены у человека шесть миелоидных КСФ, поддерживающих рост различных колоний в культурах и влияющих на функциональные свойства зрелых гранулоцитов и макрофагов. Это КСФ макрофагов, КСФ гранулоцитов, КСФ гранулоцитов и макрофагов — интерлейкин-3, или мульти-КСФ, интерлейкин-4, стимулирующий образование Т- и В-лимфоцитов и тучных клеток, интерлейкин-5 — фактор созревания эозинофилов и роста В-лимфоцитов, интерлейкин-1 и 2 — факторы роста и созревания В- и Т-лимфоцитов. Эксперименты по изучению влияния ростовых факторов на дифференцировку кроветворных клеток в тканевых культурах привели к мысли о том, что, по-видимому, для каждого вида коммитированных клеток-предшественников нужен специфический гликопротеиновый фактор, без которого клетка погибнет. Кроме того, подобные исследования показали, что дифференцировка коммитированных клеток зависит от концентрации ростового фактора. Так, клетка КОЕ-ГнМ (предшественник нейтрофилов и макрофагов) при высокой концентрации КСФ гранулоцитов и макрофагов развивается в нейтрофильные гранулоциты, при низкой — в макрофаги.

Наряду со стимуляторами дифференцировки кроветворных клеток функционируют и ингибиторы. К ним относятся липопротеины, блокирующие действие КСФ — лактоферрин, простагландины, интерферон и продукты зрелых клеток — кейлоны. Наиболее чувствительны к кейлонам коммитированные клетки, однако по мере дифференцировки их чувствительность падает. Кейлоны обладают высокой биологической активностью, их содержание в организме очень низкое; для получения 100 мкг гранулоцитарного кейлона необходимо иметь 1000 кг гранулоцитов.

Гормоны также оказывают влияние на гемопоэз. Известно, что гормоны щитовидной железы, некоторые стероидные гормоны и гормон роста стимулируют эритропоэз. Глюкокортикоиды подавляют ранние клетки-предшественники. На процесс дифференцировки и созревания клеток оказывают влияние различные метаболиты — кислород, железо, калий, кальций, витамины. Например, эритропоэз зависит от снабжения тканей кислородом, наличия железосодержащих соединений, необходимых для синтеза гемоглобина, и витамина В₁₂. Недостаток витамина В₁₂ приводит к нарушению синхронизации синтеза гемоглобина и делений в клетках эритроидного ряда, что приводит к появлению в кровотоке ядерных эритроцитов — мегалобластов.

Вторую группу регуляторов гемопоэза составляют факторы кроветворного микроокружения. Под микроокружением понимают совокупность локальных условий, необходимых и достаточных для поддержания и дифференцировки кроветворных клеток. Микроокружение состоит из самих кроветворных клеток, эндотелия сосудов, стромальных механоцитов (ретику-

лярных клеток, фибробластов), макрофагов, основного вещества, волокон. В каждом кроветворном органе и даже в разных его участках механоциты гетерогенны, стромальная сеть неоднородна, т. е. микроокружение компартиментализовано, имеет разный набор медиаторов (цитокинов) и уровень их презентации. Микроокружение создает определенную структурную организацию, без чего гемопоэтические клетки не развиваются. Созревающие кроветворные клетки для деления должны прикрепляться к волокнам и быть организованы в пространстве. Микроокружение оказывает регулирующее влияние на гемопоэтические клетки через контакты и посредством цитокинов, действующих на генный аппарат кроветворных клеток, стимулируя или угнетая их пролиферацию и дифференцировку, включая и выключая гены, управляет синтезом рецепторов и других структур на поверхности развивающихся клеток, синтезом специфических белков, других структур, являющихся показателями степени дифференцировки. Компоненты основного вещества (фибронектин, протеогликаны и др.) могут связывать гемопоэтические факторы роста и представлять их гемопоэтическим клеткам. Активность цитокинов, таким образом, зависит от презентации их внеклеточным матриксом.

В связи с той ролью, которую играет микроокружение кроветворного органа на пролиферацию и дифференцировку гемопоэтических клеток, целесообразно в данной главе рассмотреть морфофункциональную организацию ведущего кроветворного органа — красного костного мозга.

Костный мозг

Костный мозг располагается в плоских и трубчатых костях между костными трабекулами губчатого вещества. Суммарный его вес составляет 3,5—6% от веса тела. Костный мозг образован стромальными и гемопоэтическими клетками, клетками системы мононуклеарных фагоцитов, основным веществом и волокнами. В нем проходят кровеносные сосуды и нервы. Различают красный и желтый костный мозг. Названия даны по преобладанию в первом эритроцитов, во втором — жировых клеток (адипоцитов).

КРАСНЫЙ КОСТНЫЙ МОЗГ

Принято считать, что структурной основой (стромой) костного мозга является ретикулярная ткань, представленная ретикулярными клетками и образуемыми ими ретикулярными волокнами. К стромальным элементам кроме ретикулярных клеток (фибробластов костного мозга) относят остеогенные, адвентициальные, жировые (адипоциты), эндотелиальные клетки и макрофаги.

Полагают, что все эти клетки кроме макрофагов развиваются из единого источника — стромальной стволовой клетки. Однако морфологический эк-

вивалент данной стволовой клетки еще не определен и модели гистогенеза стромальных клеток костного мозга практически не разработаны. При выращивании *in vitro* стромальные костномозговые клетки формируют колонии — клоны фибробластных клеток. Клоногенные стромальные элементы называют КОЕ-Ф. Они способны к самоподдержанию и дифференцировке в разные клеточные типы (фибробласты, ретикулярные, жировые и остеогенные клетки).

Из клеток системы мононуклеарных фагоцитов в костном мозге выделяют макрофаги, особые макрофаги эритробластических островков и остеокласты.

КЛЕТКИ МИКРООКРУЖЕНИЯ И МЕЖКЛЕТОЧНОЕ ВЕЩЕСТВО

Ретикулярные клетки фибробластического типа (фибробласты костного мозга) у человека и млекопитающих — относительно крупные отростчатые клетки неправильной формы. Степень развития органелл вариабельна и зависит от функционального состояния. В мазке костного мозга они обычно теряют отростчатую форму и становятся округлыми. При обычных морфологических методах исследования в световом микроскопе их трудно отличить от других механоцитов и клеток системы мононуклеарных фагоцитов. Идентификация требует использования специальных методов. Они выполняют механическую функцию, секретируют компоненты основного вещества — преколлаген, гликозаминогликаны, проэластин и микрофибриллярный белок, участвуют в создании кроветворного микроокружения, специфичного для определенных направлений развивающихся гемопоэтических клеток, выделяя ростовые факторы (КСФ или интерлейкины). Возможно, они неоднородны в функциональном отношении. У человека описаны два типа ретикулярных клеток. Одни из них образуют сеть в костномозговых лакунах в областях с развивающимися эритроидными клетками, другие — вблизи эндоста и периваскулярных зонах и находятся в тесных контактах с гемопоэтическими бластными клетками.

Остеогенные клетки. Остеогенные клетки входят в состав периоста и эндоста. Строение эндоста значительно варьирует в зависимости от процессов костной перестройки, обусловленной возрастом и областью кости. На сформированной поверхности кости в его составе выделяют два вида остеогенных клеток: покрывающие кость и чешуевидные клетки «костномозгового мешка». Первые — имеют отростки, проникающие в костный матрикс, и рассматриваются как неактивные остеобласты, вторые — ограничивают эндост от костного мозга. При резорбции кости эндост как бы разрывается остеокластами, растворяющими кость и образующими лакуны. В зонах формирования кости эндост содержит слой активных остеобластов и несколько слоев преостеобластов. Остеобласты обычно имеют удлинненную форму, овальное эксцентрично расположенное ядро с ядрышком и цитоплазму с хорошо развитой ГЭС, что отличает их от покрывающих кость клеток и клеток костномозгового мешка. Их диаметр равен 20—25 мкм. В области

эндоста обнаружена наибольшая концентрация стволовых кроветворных клеток, причем скорость их пролиферации выше, чем в участках, удаленных от эндоста. Отмечены тесные контакты между эндостальными и гемопоэтическими клетками.

Повышенная пролиферативная активность кроветворных клеток может быть обусловлена межклеточными связями с клетками эндоста и повышенным содержанием кальция, характерным для этой области. Остеогенные клетки воздействуют на родоначальные гемопоэтические клетки, провоцируя их расселение в местах своего расположения с последующей пролиферацией и дифференцировкой. Показана их способность вырабатывать КСФ.

Адвентициальные клетки. Адвентициальные клетки являются менее дифференцированной разновидностью клеток фибробластического ряда. Они сопровождают кровеносные сосуды и покрывают до 60% наружной поверхности синусоидных капилляров. Ядро этих клеток неправильной формы, цитоплазма объемнее, чем у ретикулярных клеток и содержит микрофиламенты. Под влиянием эндотоксинов бактерий и гемопоэтинов (эритропоэтина) адвентициальные клетки способны сокращаться, в результате чего площадь соприкосновения клеток крови с эндотелием сосудов возрастает, возрастает и миграция их в кровоток.

Адипоциты. Адипоциты являются постоянными стромальными элементами костного мозга. Объем жировых клеток в подвздошной кости у людей 20—40 лет составляет около 30%. Это крупные округлые клетки, диаметром до 120 мкм. Ядро овальное или вытянутое с конденсированным по периферии хроматином. В цитоплазме, кроме жировых включений, имеется АЭС, свободные рибосомы, крупные митохондрии. Молодые адипоциты имеют развитую цитоплазму с большим количеством органелл и множественными микрофиламентами. Развивающиеся эритроидные клетки чаще контактируют с ретикулярными клетками и макрофагами, гранулоциты — с ретикулярными и молодыми адипоцитами. Зрелые адипоциты рассматриваются как энергетические депо, легко теряющие липиды для обеспечения гемопоэтических клеток, причем их развитие и исчезновение обусловлено факторами, контролирующими гемопоэз. Голодание не приводит к мобилизации жира в адипоцитах костного мозга, тогда как жировая ткань другой локализации претерпевает значительные изменения, связанные с потерей липидов. Адипоциты способны вырабатывать КСФ.

Эндотелиоциты. Эндотелиоциты, образующие стенки синусоидных капилляров, непосредственно контактируют с гемопоэтическими и стромальными клетками, т. к. базальная мембрана эндотелия на значительном протяжении не определяется. Клетки — уплощенной формы, имеют истонченную цитоплазму, контуры ядер неровные, органеллы малочисленны, имеются пиноцитозные пузырьки, окаймленные пузырьки, лизосомы. Эндотелиальные клетки сосудов красного костного мозга синтезируют коллаген IV типа, гемопоэтины и КСФ. В культурах костномозговых клеток они являются основной частью подложки, поддерживающей гемопоэз. Полагают, что посредством контактов они определяют зрелость кроветворных клеток

(по составу их клеточной мембраны), пропуская в кровоток только зрелые клетки. Для клеток миелоидного ряда опознавательным знаком служат гликопротеины плазмолеммы. Зрелые клетки мигрируют в кровоток через цитоплазму эндотелиальных клеток сквозь формирующиеся в момент миграции поры, которые потом закрываются. Эндотелиоциты и все стромальные клетки костного мозга способны к сократительным движениям, которые способствуют выталкиванию клеток крови в синусы. Все они выделяют ростовые факторы и фибронектин, обеспечивающий прикрепление, прилипание клеток друг к другу и субстрату.

Макрофаги. Макрофаги многочисленны в костном мозге и развиваются из моноцитов. По-видимому, они неоднородны по структурным и функциональным свойствам. Отличительным их признаком является обилие лизосом и фагосом, обеспечивающих фагоцитоз. Кроме того, макрофаги секретируют ряд веществ, оказывающих регулирующее действие на другие клетки (эритропоэтин, КСФ, интерлейкин-1, простагландины, интерферон и др.), гидролитические ферменты и бактерицидные вещества.

В качестве клеток кроветворного микроокружения раньше других были описаны макрофаги эритробластических островков (рис. 5.12). При помощи своих отростков, проникающих через стенки синусов, они улавливают из кровотока железосодержащие соединения (трансферрин) и передают его развивающимся эритроидным клеткам. Скопления эритроидных клеток вокруг макрофагов называют эритробластическими островками. В эритробластах, контактирующих с такими макрофагами, обнаружены пиноцитозные пузырьки с ферритином.

Макрофаги другого типа имеют длинные цитоплазматические отростки, которые тесно контактируют с лимфоидными клетками, либо СКК.

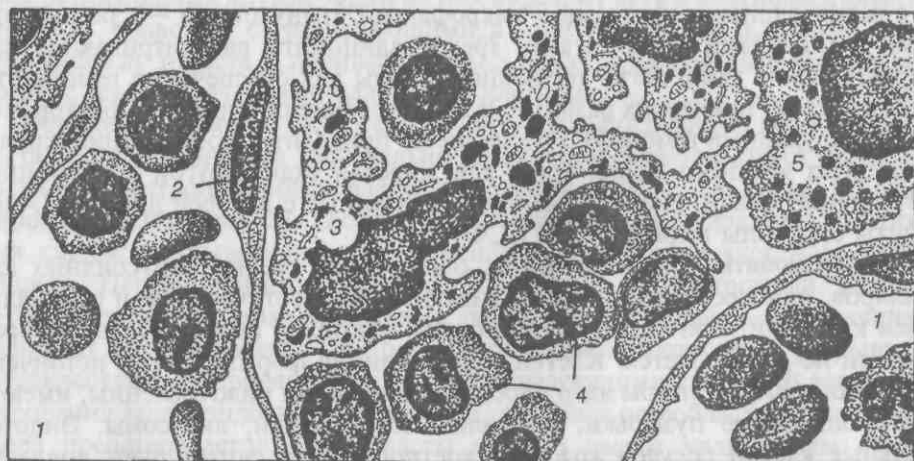


Рис. 5.12. Костный мозг:

1 — просвет синусоидного капилляра; 2 — эндотелиальная клетка; 3 — макрофаг-«кормилец»; 4 — эритробласты; 5 — нейтрофильный миелоцит

Остеокласты. В сформированных костях они располагаются со стороны эндоста в зонах резорбции кости. Это крупные до 100 мкм клетки, содержат 5—100 ядер с ядрышками. В цитоплазме находятся многочисленные митохондрии, комплекс Гольджи, вакуоли, плотные гранулы, лизосомы. Поверхность, обращенная к костному матриксу, имеет множество тонких ветвящихся отростков, образующих гофрированную каемку. Здесь секретируются ферменты, разрушающие кость. Пространство между костью и гофрированной каймой остеокласта заполнено минеральными кристаллами и компонентами разрушенного коллагенового матрикса. 85% остеокластов имеют прямой контакт с эндотелиальными клетками сосудов костного мозга, находящихся в зоне резорбции. Образуются остеокласты путем слияния макрофагов.

Стромальные элементы костного мозга содержат коллаген I, III, IV типов, гликопротеины, протеогликаны и множество других белков. Важнейшим компонентом является гликопротеин фибронектин, который, кроме обеспечения связывания клеток, является ростовым фактором и участвует в презентации цитокинов кроветворным клеткам.

Ретикулярные волокна совместно со стромальными клетками выполняют опорную функцию для клеток костного мозга, организуя их в пространстве. Они состоят из коллагена, покрытого снаружи гликопротеином и протеогликанами.

ГЕМОПОЭТИЧЕСКИЕ КЛЕТКИ

Количество гемопоэтических клеток значительно превышает число всех остальных клеток костного мозга, составляя 60—85%. Гемопоэтические клетки по степени зрелости включают: 1) стволовые полипотентные кроветворные клетки; 2) родоначальные (полустволовые, частично детерминированные) кроветворные клетки, утратившие способность к самоподдержанию, олигопотентные, монопотентные; 3) кроветворные клетки-предшественники, имеющие четкие признаки превращения в одну из зрелых форм клеток крови; 4) зрелые функционирующие клетки.

Систематизация гемопоэтических клеток проводилась, начиная с работ А. А. Максимова и его современников и продолжая до сегодняшнего дня. Наиболее распространенной является схема кроветворения, составленная на основе схемы И. Л. Черткова и А. И. Воробьева. Развивающиеся кроветворные клетки подразделены на шесть классов (рис. 5.13). I класс составляют полипотентные стволовые клетки крови (СКК), II — коммитированные, частично детерминированные клетки (полустволовые, ПСК). Среди них есть предшественники сразу двух или трех видов форменных элементов. Такие клетки обозначают тоже символом КОЕ-ГнЭ, т. е. КОЕ для нейтрофильных гранулоцитов и эритроцитов и т. п. Дальнейшая дифференцировка приводит к образованию унипотентных клеток, которые могут давать только один вид зрелых клеток, и обозначаются символом КОЕ с добавлением названия образуемого форменного элемента. Они выделены в III класс.

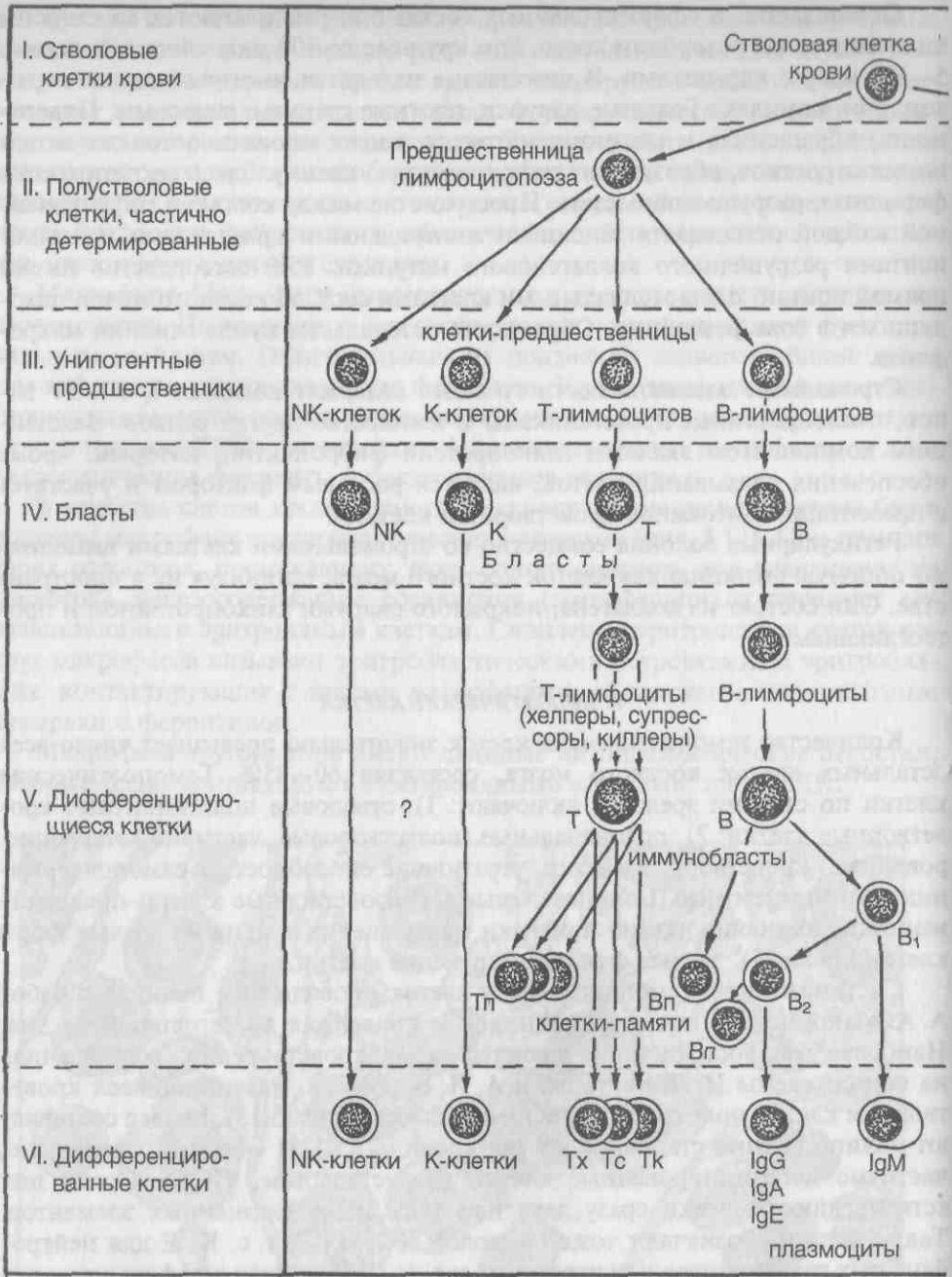
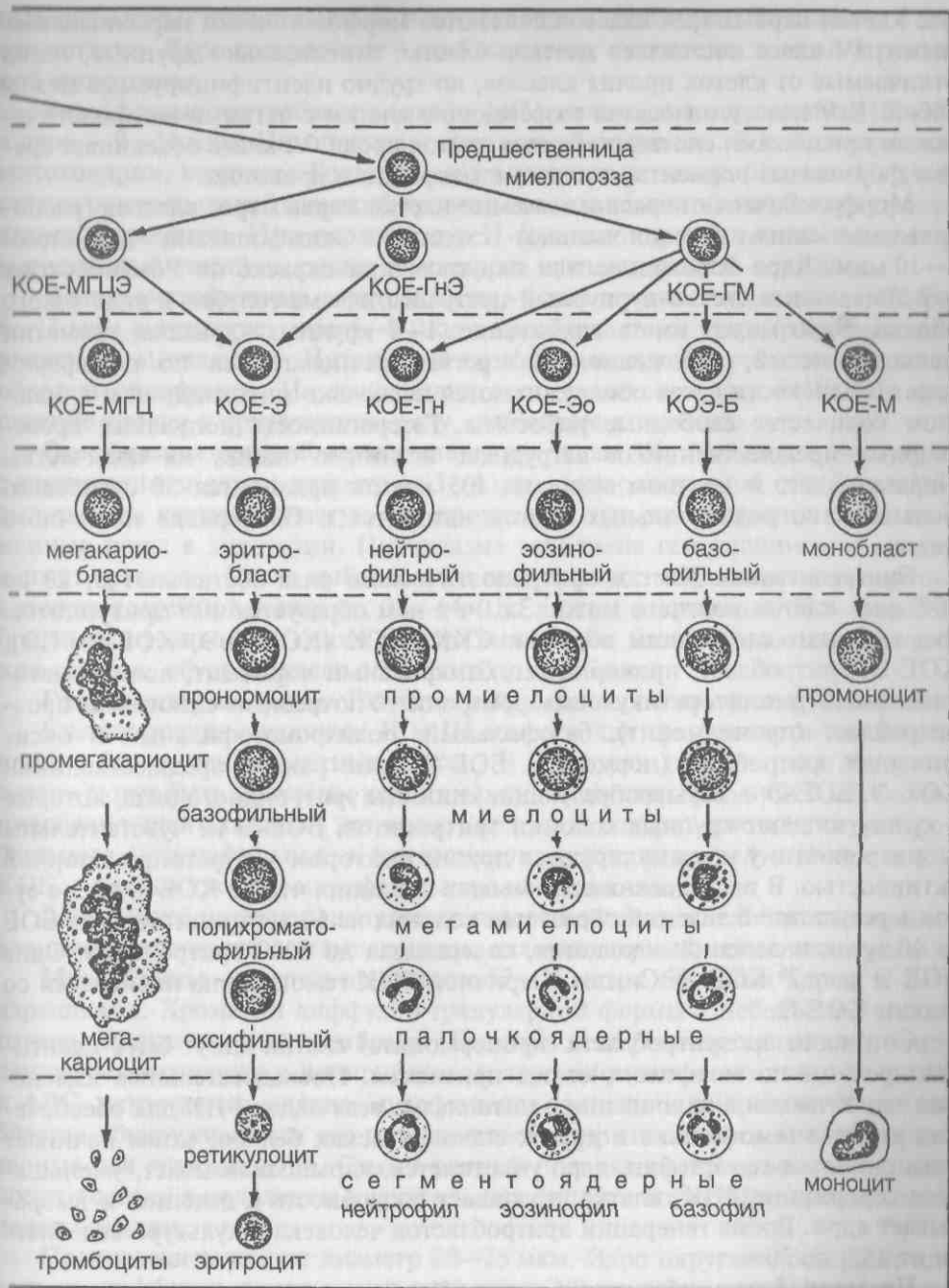


Рис. 5.13. Постэмбриональный

КОЕ — колониеобразующие единицы, полустволовые клетки-предшественницы; ГМ — для гранулогакариоцитов и эритроцитов; М, Б, Эо, Гн, Э, МГЦ — для моноцитов, базофилов,



гемоцитопоз:

цитов и моноцитов; Гн, Э — для нейтрофильных гранулоцитов и эритроцитов; МГЦЭ — для мезоэозинофилов, нейтрофилов, эритроцитов, мегакариоцитов соответственно

Все клетки первых трех классов считаются морфологически нераспознаваемыми. IV класс составляет клетки—бласты: относительно крупные, легко отличающиеся от клеток прочих классов, но трудно идентифицируемые между собой. К V классу относятся созревающие клетки с четкими морфологическими признаками соответствующих клеток крови. VI класс объединяет зрелые форменные элементы, готовые к миграции в кровотоке.

Морфологически нераспознаваемые клетки первых трех классов (распознаваемы лишь функционально) сходны с лимфоцитами диаметром 8—10 мкм. Ядро бобовидное или округлое, при окраске по Романовскому окрашивается в светло-пурпурный цвет, цитоплазма голубая в виде узкого ободка. Ядро может иметь впячивание, 1—2 крупных ядрышка, хроматин мелкозернистый, небольшие его агрегаты располагаются по периферии ядра. В плоскости среза обнаруживаются несколько митохондрий и в большом количестве свободные рибосомы. Гетерогенность популяций кроветворных предшественников затрудняет истинную оценку их количества. Полагают, что в костном мозге на 105 клеток приходится 50 стволовых. Большинство родоначальных клеток находится в G₀ периоде клеточного цикла.

Эритроцитопоз. Клетки эритропоэтического ряда составляют от 20 до 30% всех клеток костного мозга. За 1 ч в нем образуется 10^{10} эритроцитов. Ряд выглядит следующим образом: СКК, ПСК (КОЕ-ГнЭ, КОЕ-МГЦЭ), КОЕ-Э, эритробласт, пронормоцит, базофильный нормоцит, полихроматофильный нормоцит, ретикулоцит, эритроцит. Употребимы синонимы: проэритробласт (пронормоцит), базофильный, полихроматофильный и оксифильный эритробласт (нормоцит). БОЕ-Э более ранние предшественники КОЕ-Э. БОЕ-Э — взрывообразующие единицы эритроидного ряда, которые в культурах дают крупные колонии эритроцитов, БОЕ-Э не чувствительны к эритропоэтину и стимулируются другим фактором — бурстопромоторной активностью. В исследованиях на мышах показано, что из КОЕ-Э за 3-е суток в результате 6 делений образуется колония из 60 эритроцитов, а из БОЕ за 10 суток и делений — колония, содержащая до 5000 эритроцитов. Одна БОЕ-Э дает 2⁶ КОЕ-Э. Синтез матричной РНК гемоглобина начинается со стадии КОЕ-Э.

Со стадии проэритробласта (пронормоцита) клетки могут быть идентифицированы по морфологическим признакам. Последовательные изменения заключаются в накоплении в цитоплазме всех видов РНК для обеспечения синтеза гемоглобина и других специфических белков, затем начинает накапливаться гемоглобин, ядро уплотняется, ядрышко исчезает, уменьшается содержание РНК, клетка утрачивает способность к делению и выбрасывает ядро. Время генерации эритробластов человека в культуре колеблется от 15,8 до 30 ч.

Проэритробласты составляют около 6% от числа эритроидных клеток человека. Их диаметр 13—15 мкм, значительная часть занята ядром диаметром 12—13 мкм. Цитоплазма базофильна, вокруг ядра имеется светлая перинуклеарная зона (отличительный признак от других бластов), выявлены свобод-

ные рибосомы, полирибосомы и митохондрии. Комплекс Гольджи и ГЭС отсутствуют. Ядро содержит от 1 до 5 ядрышек, отличается тонкой структурой хроматина.

Базофильные эритробласты (около 14%) мельче, диаметр клетки 10—12, а ядра — 9—11 мкм. Цитоплазма интенсивно базофильна. В ней содержатся митохондрии, комплекс Гольджи, многочисленные полирибосомы. На этой стадии отмечен самый высокий уровень синтеза гемоглобина. В ядре преобладает эухроматин. При окраске азур II-эозином ядрышки не выявляются, метиленовый синий выявляет гомогенные и кольцевидные ядрышки.

Полихроматофильные эритробласты — самые многочисленные (76%), 8—11 мкм в диаметре, ядро 5—8 мкм с преобладанием гетерохроматина, ядрышки не выявляются. Цитоплазма по мере накопления гемоглобина приобретает оксифилию. На этой стадии заканчивается синтез РНК. Это последние клетки в эритроидном ряду, способные к делению.

Оксифильные эритробласты составляют около 3%, 7—9 мкм в диаметре, с пикнотичным ядром диаметром 3—4 мкм, которое на этой стадии выбрасывается из клетки. Зачастую это происходит при прохождении через временные поры в эндотелии. Цитоплазма заполнена гемоглобином и не содержит органелл. После выброса ядра они проходят стадию ретикулоцитов, которые дозревают в синусах 36—44 ч до выхода в кровоток. При окраске бриллианткрезиловым синим в них выявляется базофильная зернистость или сеточка, обусловленная остатками полирибосом.

Гранулоцитарные ряды. Развитие нейтрофилов, эозинофилов, базофилов.

Клетки-предшественники II и III классов для гранулоцитов включают олиго-, би- и монопотентные клетки. В культурах даже из двух дочерних клеток могут быть получены колонии разного состава: из одной КОЕ (колониобразующей единицы) возникают колонии, содержащие клетки нейтрофильного, эозинофильного и эритроидного рядов, из другой — сестринской КОЕ — только клетки макрофагального направления.

Дальнейшее развитие гранулоцитов идет по схеме: миелобласты, промиелоциты, миелоциты, метамиелоциты, палочкоядерные, сегментоядерные.

Миелобласты — клетки диаметром 10—25 мкм с большим ядром и 2—4 ядрышками. Хроматин диффузно-гранулярной формы с небольшим уплотнением вблизи ядерной мембраны. В цитоплазме располагаются многочисленные митохондрии и полирибосомы, хорошо развиты комплекс Гольджи и АЭС, встречаются мелкие азурофильные гранулы и фибриллы. В миелобластах обнаруживаются все цитохимические признаки (ферменты), характерные для гранулоцитов. Самый ранний признак превращения в промиелоцит состоит в появлении азурофильных гранул с вогнутой стороны комплекса Гольджи.

Промиелоциты имеют диаметр 20—25 мкм. Ядро округлое, содержит ядрышко, диффузно-гранулярный хроматин, ЭС вариабельна по форме, умеренно развита, рибосом меньше, а азурофильных гранул значительно больше, чем у миелобластов. Маркером нейтрофильных промиелоцитов служит фермент миелопероксидаза в секреторном аппарате клетки. Прекращение

его синтеза совпадает с прекращением образования азурофильных гранул и переходом в стадию миелоцита.

Миелоциты значительно мельче по размерам — 14—16 мкм. Образование первичных гранул в цитоплазме прекращается, поэтому их содержание с каждым митотическим делением снижается. На этой стадии формируются вторичные гранулы в области выпуклой стороны комплекса Гольджи. Миелоциты проходят два деления. В метамиелоциты дифференцируются только дочерние миелоциты, отличающиеся меньшими размерами. Ядра миелоцитов овальные или с бухтообразными впячиваниями, с чередованием темных и светлых участков. В некоторых клетках выявляются ядрышки. Цитоплазма заполнена специфическими гранулами, соответствующими направлению дифференцировки (нейтрофильными, эозинофильными, базофильными). Для нейтрофильных миелоцитов маркером считают щелочную фосфатазу.

Метамиелоциты, или юные лейкоциты, имеют размер 10—14 мкм. Основным морфологическим признаком является подковообразная форма ядра. У нейтрофильных метамиелоцитов оно может быть S-образным. Хроматин — в виде компактных узлов, создающих характерный узор из чередующихся темных и светлых участков. Клетки утрачивают способность к митотическому делению и образованию гранул.

Палочкоядерные и сегментоядерные гранулоциты. Ядра палочкоядерных гранулоцитов имеют форму жгута или палочки с четким чередованием компактных и светлых участков хроматина. У сегментоядерных ядро состоит из нескольких сегментов, которые обычно связаны друг с другом. Развитие нейтрофилов от КОЕ-ГнМ до выхода в кровоток завершается за 13—14 сут. Эозинофилы и базофилы созревают несколько быстрее. На пути развития от миелобласта до миелоцита клетка проходит 6—8 митотических циклов. Палочко- и сегментоядерные клетки остаются еще 5—7 сут. в костном мозге, составляя значительный резерв, который в 2—3 раза превосходит число более молодых клеток и в 30 раз превышает число циркулирующих гранулоцитов.

Моноцитарный ряд. Первой морфологически идентифицируемой клеткой является монобласт, близкий по строению к миелобласту. Однако его ядро значительно варьирует по форме от округлого до бобовидного и даже дольчатого, а цитоплазма более широкая и светлбазофильная. Хроматин в ядре мелко диспергирован, имеются ядрышки.

Промоноциты. Промоноциты определяют по более грубой и рыхлой структуре ядра с остатками ядрышек. Ядра отличаются полиморфизмом. В цитоплазме появляется мелкая пылевидная зернистость, характерная для клеток этого ряда. Они проходят два деления и превращаются в моноциты.

Моноциты. Моноциты также отличаются полиморфизмом ядер, которые могут быть бобовидными, подковообразными, причудливо изогнутыми и дольчатыми. Хроматин не достигает большой плотности. Образование моноцитов в костном мозге человека протекает в 2 раза быстрее, чем гранулоцитов (максимально 3 сут.). В кровотоке они находятся в среднем 12 ч и да-

лее выходят в ткани, где превращаются в макрофаги, время жизни которых в среднем 27 сут. Макрофаги способны к пролиферации.

Тромбоцитарный ряд. Родоначальные клетки мегакариоцитов первых трех классов аналогичны по морфологическим признакам родоначальным клеткам других рядов. Среди морфологически распознаваемых клеток выделяют три последовательные стадии. Первая — мегакариобласты (у человека около 10% всей популяции), вторая — промегакариоциты (около 15%), третья — зрелые мегакариоциты (75—85%).

Мегакариобласты — митотически делящиеся клетки, сходны по морфологии с другими бластами, в них видны некоторые признаки начинающейся цитоплазматической дифференцировки: развитие комплекса Гольджи, эндоплазматической сети, появление впячиваний клеточной мембраны, участвующей в построении открытой тубулярной системы. Маркерами мегакариобластов и промегакариоцитов служат кислая фосфатаза и β -глюкуронидаза, выявляемые в околоядерной зоне. Промегакариоциты — более крупные полиплоидные клетки диаметром 30—50 мкм. Бобовидное или кольцевидное ядро с мелкозернистым хроматином окружено зоной гликозаминогликанов. Цитоплазма базофильна, содержит азурофильные гранулы. Хорошо выражены органеллы синтеза и специфическая зернистость. В отдельных периферических зонах начинают формироваться демаркационные каналы из гладких мембран. Зрелые мегакариоциты имеют диаметр 40—60 мкм. Выделяют оксифильные (гранулярные) и базофильные формы (проходящие заключительный эндомитоз и тромбоцитоотделение). 2/3 мегакариоцитов содержат в 8 и более раз больше ДНК, чем диплоидные клетки. К тромбоцитообразованию способны клетки любой ploидности от 8 с до 64 с и выше. В цитоплазме зрелых мегакариоцитов выявляется демаркационная мембранная система, которая образует ограничительные мембраны будущих тромбоцитов. Фактически периферическая зона клеток состоит из отдельных тромбоцитов. Каждый мегакариоцит производит от 2000 до 8000 тромбоцитов.

В тромбоцитоотделении решающую роль играет заключительный эндомитоз, сопровождающийся синтезом огромного количества белков и макроэргических соединений, способствующих внутриклеточному транспорту веществ. Многочисленные нити эндомитотического веретена образуют микротрубочки кольцевидного скелета тромбоцита, гликозаминогликаны формируют гликокаликс, придающий тромбоцитам отрицательный заряд, благодаря которому они разъединяются. Мегакариоциты располагаются на внешней стороне синусов, часто просовывая длинные (до 120 мкм) отростки в их просвет, которые распадаются на тромбоциты. Кроме того, они образуют многочисленные короткие отростки, вдающиеся в синус на 1—2 мкм, выполняющие роль фиксаторов и, возможно, улавливающие информацию о количестве тромбоцитов в циркуляции. После отделения тромбоцитов оставшаяся ядросодержащая часть клетки восстанавливает свою цитоплазму и вновь участвует в образовании тромбоцитов.

Процессы преобразования мегакариобластов в мегакариоциты и созре-

вания мегакариоцита занимают примерно 25 ч, жизненный цикл мегакариоцита продолжается 10 сут. Мегакариоциты могут поступать в кровоток и далее в паренхиматозные органы, в частности, в легкие. В легких может образовываться до 70% тромбоцитов.

В медицинской практике состояние кроветворной функции костного мозга оценивают по соотношению гемопоэтических клеток (миелограмме) в мазках пунктата костного мозга из грудины. Клеточный состав костного мозга в норме у взрослого человека приведен в табл. 5.3.

Таблица 5.3

Клеточный состав красного костного мозга в норме (%)

Показатели миелограммы	Среднее значение	Пределы нормальных колебаний
1. Ретикулярные клетки	0,9	0,1—2,0
2. Миелобласты	2,0	0,3—5,0
3. Промиелоциты	5,0	1,0—8,0
4. Миелоциты нейтрофильные	12,0	5,0—15,0
5. Миелоциты эозинофильные	1,5	0,5—3,0
6. Миелоциты базофильные	0,3	0—0,5
7. Метамиелоциты (юные)	22	13,0—32,0
8. Полиморфноядерные нейтрофилы	20,0	7,0—30,0
9. Полиморфноядерные эозинофилы	2,0	0,5—4,0
10. Полиморфноядерные базофилы	0,2	0—0,7
11. Лимфоциты	10,0	3,0—17,0
12. Плазматические клетки	0,1	0—2,0
13. Моноциты	2,0	0,5—5,0
14. Мегакариоциты	0,4	0,03—3,0
15. Пронормобласты (проэритробласты)	4,0	1,0—8,0
16. Эритробласты (все вместе)	18,0	7,0—32,0

Лимфоидный ряд. Лимфоцитопоэз проходит поэтапно в центральных кроветворных органах (костный мозг, тимус) и периферических (лимфатические узлы, селезенка, лимфатические узелки единой иммунной системы слизистых оболочек). В результате образуются лимфоциты, гетерогенные по своим свойствам и участию в иммунных реакциях. В костном мозге образуются В-лимфоциты, предшественники Т-лимфоцитов и, возможно, нулевые лимфоциты (ЕКК и К-клетки), генез которых еще не вполне изучен (рис. 5.14). По-видимому, ЕКК и Т-лимфоциты имеют общего предшественника. Первые три класса родоначальных клеток изучены мало. Были получены данные о наличии общего предшественника для миелопоэза и лимфоцитопоэза, из которого дифференцируется общая клетка-предшественник лимфоцитов (существование не доказано), далее клетки-предшест-

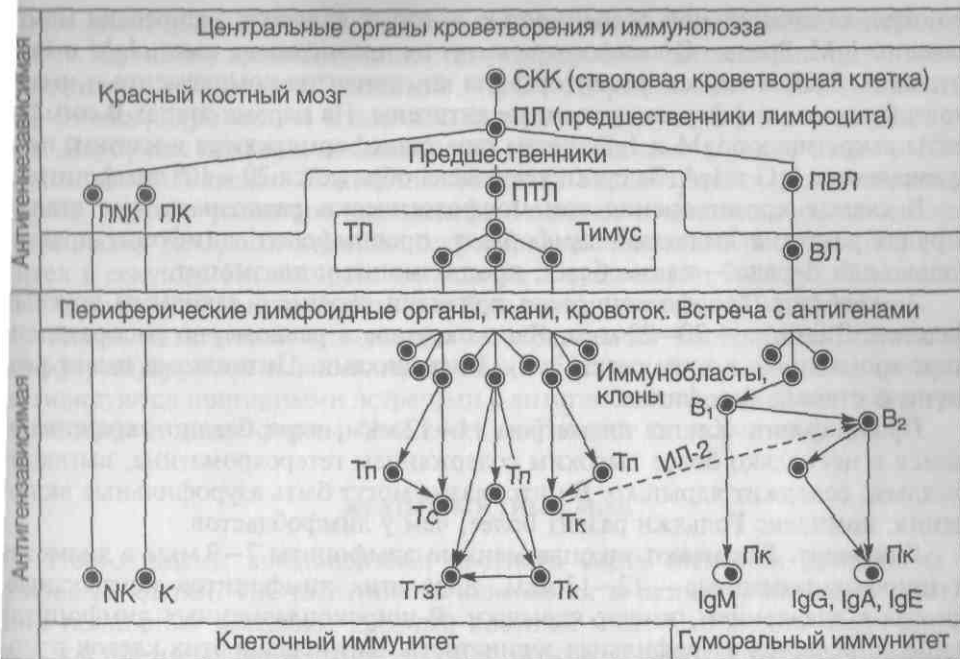


Рис. 5.14. Проплиферация и дифференцировка лимфоидных клеток:

Тгзт — Т-лимфоциты—эффекторы гиперчувствительности замедленного типа; Тк — цитотоксические лимфоциты — Т-киллеры; В₁ и В₂ — субпопуляции В-лимфоцитов; ВЛ — В-лимфоциты; ПЛ — Т-лимфоциты; Тх — Т-хелперы; Тс — Т-супрессоры; НК- и К-лимфоциты — киллерные клетки; Пк — плазматические клетки; Вп и Тп — клетки памяти; ИЛ-2 — интерлейкин-2; IgM, IgD, IgA, IgG, IgE — иммуноглобулины

венники Т- и В-лимфоцитов. Пре-Т-лимфоциты мигрируют в субкапсулярную зону тимуса, делятся и по мере перемещения в направлении мозгового вещества дифференцируются на хелперные, киллерные и супрессорные клетки, имеющие на мембранах характерные рецепторы и наборы дифференцировочных антигенов, изменяющиеся по мере созревания этих клеток. Проплиферация и дифференцировка Т-лимфоцитов происходят под влиянием тимусного микроокружения. Неясно, образуются ли все разновидности Т-лимфоцитов из общей пре-Т-клетки или для каждого ряда есть своя пре-Т-клетка. Кроме того, имеются данные о независимых линиях дифференцировки Т-лимфоцитов коркового и мозгового вещества. Т-лимфоциты, готовые к иммунным реакциям, покидают тимус и через кровь мигрируют в периферические кроветворные органы и барьерные ткани (подкожная соединительная ткань, эпителий), где они непосредственно выполняют свои функции.

В ряду В-лимфоцитов первым опознаваемым элементом является пре-В-клетка. Это крупная циркулирующая клетка, в цитоплазме имеются тяжелые μ -цепи IgM. Поздние пре-В-клетки мельче, некоторые из них могут содержать легкие и тяжелые цепи Ig, они дифференцируются в В-лим-

фоциты, отличительной особенностью которых является экспрессия мембранного IgM. Зрелые В-лимфоциты могут на плазмолемме иметь IgM и IgD, антигены ГКГ II класса, рецепторы для компонентов комплемента и иммуноглобулинов, дифференцировочные антигены. На первых этапах В-лимфоциты секретируют IgM и IgD, затем они трансформируются в клетки, продуцирующие IgG и IgA. За сутки у человека образуется 20×10^9 лимфоцитов.

В схемах кроветворения как морфологически распознаваемые стадии в рядах развития выделяют лимфобласт, пролимфоцит, лимфоцит и далее только для В-ряда — плазмобласт, проплазмоцит и плазмоцит.

Лимфобласт. Морфологические признаки сходны с таковыми другими бластов. Диаметр — 20—22 мкм. Ядро округлое с равномерно распределенным хроматином в виде сетки, с 1—3 ядрышками. Цитоплазма имеет различную степень базофилии.

Пролимфоцит. Клетка диаметром 11—12 мкм, ядро бледно-окрашивающееся с несколько более высоким содержанием гетерохроматина, выглядит рыхлым, содержит ядрышко. В цитоплазме могут быть азурофильные включения; комплекс Гольджи развит более, чем у лимфобластов.

Лимфоцит. Различают узкоплазменные лимфоциты 7—9 мкм в диаметре и широкоплазменные — 12—13 мкм. Ядра этих лимфоцитов компактные, иногда с вдавлением, имеют ядрышки. В широкоплазменных лимфоцитах чаще встречается азурофильная зернистость. Цитоплазма этих клеток относительно бедна органеллами, имеются рибосомы и полисомы, малочисленные митохондрии, единичные лизосомы, слабо развитый комплекс Гольджи. Стадией малого лимфоцита заканчивается антигеннезависимая дифференцировка Т-, В- и других лимфоцитов.

Многочисленные попытки найти морфологические критерии (рельеф поверхности, плотность ядра и цитоплазмы, ядерно-цитоплазматическое отношение и др.) для идентификации функционально разнообразных лимфоцитов не увенчались успехом. На основании только морфологических признаков невозможно выстроить полную картину развития лимфоидных клеток, поэтому этот раздел схемы на рис. 5.14 суммирует результаты как морфологических, так и иммунологических методов исследования.

Антигензависимая дифференцировка лимфоцитов происходит за пределами костного мозга. Она приводит к образованию клонов различных по специфичности к антигену, т. е. к функционально разным регуляторным и эффекторным лимфоцитам, обеспечивающим многообразие иммунных реакций (см. рис. 5.14).

Стимулированные антигенами лимфоциты увеличиваются в размере и становятся иммунобластами, сходными по строению с лимфобластами. Они пролиферируют, производя клоны клеток, специфичные к данному конкретному антигену. Т-хелперы, Т-супрессоры, Т-киллеры, Т-гзт (эффекторы реакции гиперчувствительности замедленного типа) и В-лимфоциты — это малые лимфоциты. Клоны В-лимфоцитов дифференцируются в плазматические клетки через стадии плазмобласта и проплазмоцита. Секретция антител начинается у В-лимфоцита после активации антигеном. Плазмобласт

имеет диаметр до 20 мкм, ядро располагается центрально или эксцентрично, имеет ядрышки, хроматин тонко структурирован. Цитоплазма интенсивно базофильна, благодаря развитой ГЭС. Проплазмоцит имеет диаметр 20—25 мкм, ядро мельче и плотнее, содержит одно ядрышко, хроматин грубее. Ядро, как правило, эксцентрично. В цитоплазме хорошо развита ГЭС и комплекс Гольджи. Плазмоцит обладает эксцентрично расположенным ядром, хорошо развитым комплексом Гольджи и занимающей почти всю цитоплазму ГЭС, позволяющей секретировать несколько тысяч молекул антител в секунду. Плазмоциты не делятся и существуют 2—4 сут. В костном мозге плазмоциты встречаются в небольших количествах (0,1%).

После антигенной стимуляции и образования клона часть клеток не дифференцируются и вновь превращаются в малые лимфоциты, которые активируются повторными встречами с антигеном и гораздо легче и быстрее дают эффекторные формы. Эти клетки называют клетками памяти.

ЖЕЛТЫЙ КОСТНЫЙ МОЗГ

Постоянными компонентами костного мозга являются адипоциты — жировые клетки. Их численность колеблется в разных участках и иногда они полностью замещают красный костный мозг. Скопление таких жировых клеток называют желтым костным мозгом. У человека желтый костный мозг появляется в 3—4 года, его количество нарастает к 12—16 годам, и к 18 годам он заполняет диафизы трубчатых костей. В костномозговых полостях красный и желтый костный мозг располагаются вперемешку. В позвонках, ключице, ребрах и грудице красный костный мозг сохраняется дольше, чем в других костях. В 50 лет красный и желтый костный мозг находятся в равных объемах, после 50 — преобладает желтый. В старческом возрасте костный мозг может становиться слизистым — желатинозным, основу которого составляют измененные адвентициальные и жировые клетки. Кроветворение в желтом костном мозге не происходит, в нем нет синусоидных капилляров. При некоторых обстоятельствах, например, при длительной повышенной температуре, желтый костный мозг может замещаться красным. В этих случаях жировые клетки сморщиваются, появляются заполненные кровью венозные синусы. Жировая ткань уступает место красному костному мозгу.

КРОВΟΣНАБЖЕНИЕ, ИННЕРВАЦИЯ И РЕГЕНЕРАЦИЯ

Кровоснабжение костного мозга связано с кровоснабжением костей и имеет особенности в разных костях. В общем виде система сосудистого снабжения представлена на рис. 5.15. Артериальная кровь поступает из двух источников. Первый — питающая артерия, которая входит в костномозговую полость, разветвляется на восходящую и нисходящую медуллярные артерии. От них к эндосту отходят радиальные ветви, проникают через него и ветвятся на капилляры, пронизывающие кортикальную часть кости. Здесь

артериальная кровь из питающих артерий смешивается с кровью, поступающей в систему кортикальных капилляров из капилляров надкостницы. Последние являются вторым источником и связаны с артериями мышц. Кортикальные капилляры входят в костный мозг и формируют синусы, которые собираются в крупный центральный синус. Из центрального синуса кровь переходит в выносящую вену.

Кровеносные сосуды составляют 50% массы костного мозга, из них 30% приходится на синусы. В костном мозге разных костей человека артерии имеют толстую мышечную стенку и адвентициальную оболочку; многочисленные вены тонкостенны, причем артерии и вены редко идут вместе, чаще врозь. Встречаются артериовеноулярные анастомозы. Капилляры двух типов — узкие (6—20 мкм) и широкие синусоидные (200—500 мкм).

Первая сеть из узких капилляров выполняет трофическую функцию, вторая — является местом созревания эритроцитов и выхода в кровоток разных клеток крови. Капилляры выстланы эндотелиоцитами, лежащими на тонкой (20—60 нм) прерывистой базальной пластине из гомогенного вещества и фибриллярных структур. Субэндотелиальное пространство широкое. Клетки, выстилающие синусы, отличаются от эндотелиоцитов трофических капилляров. Цитоплазма их истонченная, ядра с неровными контурами и диффузным хроматином, органелл мало, слабо развит комплекс Гольджи.

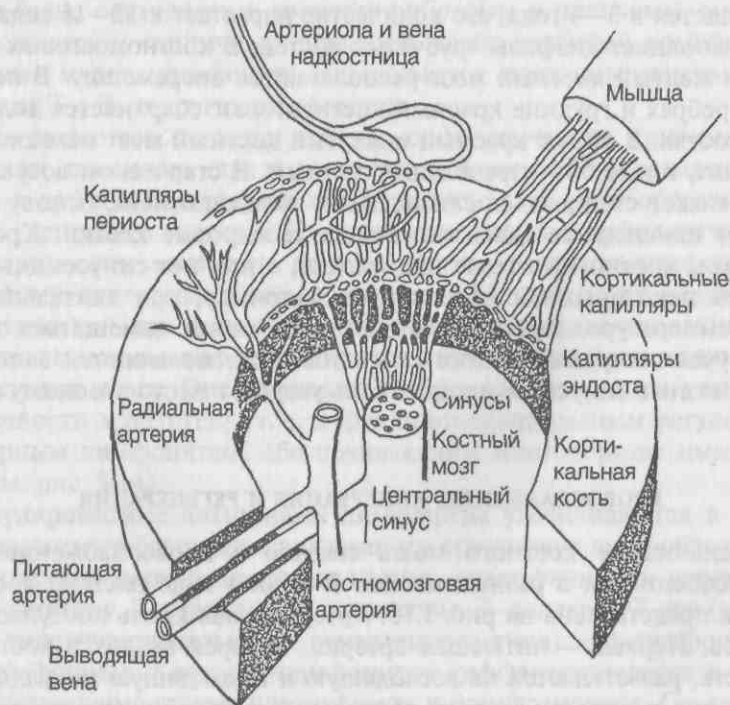


Рис. 5.15. Кровоснабжение костного мозга (по Lichtman M. A., 1981)

Базальная пластина не всегда определяется. В синусах, вплотную прилежащих к костным трабекулам, частью стенки становятся клетки эндоста. Окружающие синус стромальные клетки похожи на клетки эндоста и могут развиваться в клетки миелоидного микроокружения. Синусы располагаются в местах эритропоэза. Форменные элементы выходят в синус сквозь временные поры в эндотелиоцитах и между ними.

В желтом костном мозге проходят капилляры диаметром 5—20 мкм, синусы не обнаруживаются, узкие капилляры петлеобразно охватывают жировые клетки.

Иннервация костного мозга. В иннервации участвуют нервы сосудистых сплетений, мышечные нервы и специальные нервные проводники к костному мозгу. Нервы проникают в костный мозг вместе с кровеносными сосудами через костные каналы, далее покидают их и продолжают как самостоятельные веточки в паренхиме в пределах ячеек губчатого вещества кости. Они ветвятся на тонкие волоконца, которые либо вновь вступают в контакт с костномозговыми сосудами и оканчиваются на их стенках, либо заканчиваются свободно среди клеток костного мозга. В стенку сосудов проникают безмиелиновые нервные волокна до средней оболочки, миелиновые — до наружной. В паренхиме костного мозга также проходят безмиелиновые волокна.

Регенерация. Красный костный мозг содержит редкоделяющиеся стволовые кроветворные и стромальные клетки, более устойчивые к химическим и физическим воздействиям, чем клетки, вступившие в дифференцировку. Благодаря этому он обладает высокой регенерационной способностью. Кроме восстановления крови, он является источником стволовых кроветворных клеток и поставщиком клеток-предшественников микроокружения периферических органов кроветворения и иммунологических реакций.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Альбертс Б., Брей Д., Люис Дж., Робертс К., Уотсон Дж. Молекулярная биология: Пер. с англ.— М.: Мир, 1986.— Т. 4.— С. 160—169; Т. 5.— С. 6—69.
- Афанасьев Б. В., Алмазов В. А. Родоначальные кроветворные клетки человека.— Л.: Наука, 1985.
- Волкова О. В., Пекарский М. И. Эмбриогенез и возрастная гистология внутренних органов человека.— М.: Медицина, 1976.— С. 40—96.
- Воробьев А. И., Бриллиант М. Д. и др. Руководство по гематологии.— М.: Медицина, 1985.
- Гаврилов О. К., Козинцев Г. И., Черняк Н. Б. Клетки костного мозга и периферической крови.— М.: Медицина, 1985.
- Докторов А. А., Денисов-Никольский Ю. И. Морфофункциональная характеристика эндоста// Арх. анат.— 1988.— Вып. 11.— С. 11—21.
- Иммунология: Пер. с англ./Ред. Пол У.— М.: Мир, 1987.— Т. 1.— С. 74—413; Т. 2.— С. 73—114; Т. 3.— С. 152—231.
- Новиков И. И. Кровеносные сосуды костного мозга.— М.: Медицина, 1983.

- Петров Р. В. Иммунология.— М.: Медицина, 1987.
- Ругаль В. И., Абдукадыров К. М. Гистотопографические связи стромальных структур и кроветворных клеток костного мозга человека// Гематол. трансфузиол.— 1987.— Т. 32, № 4.— С. 42—47.
- Ругаль В. И., Блинова Т. С., Пономаренко В. М. и др. Адипоциты и ретикулярные клетки стромы костного мозга подвздошной кости человека// Арх. анат.— 1987.— Вып. 12.— С. 55—60.
- Фриденштейн А. Я., Лурия Е. А. Клеточные основы кроветворного микроокружения.— М.: Медицина, 1980.
- Хлыстова З. С. Становление системы иммуногенеза плода.— М.: Медицина, 1987.
- Хрущов Н. Г., Старостин В. И., Домарацкая Е. И., Мищурина Т. В., Зотин А. А. Стволовые клетки крови// Итоги науки и техники ВИНТИ, сер. Морфол. чел. и жив., Антропол.— 1988.— Т. 13.
- Чертков И. Л., Гуревич О. А. Стволовая кроветворная клетка и ее микроокружение.— М.: Медицина, 1984.
- Чертков И. Л. Нормальное кроветворение: стволовые кроветворные клетки// Гематол. трансфузиол.— 1993.— Т. 38, № 4.— С. 3—4.
- Kelemen E. M., Calvo W., Fliendner T. M. Atlas of Human Haemopoietic Development.— Berlin, Heidelberg, N. Y., Springer-Verlag, 1979.
- Krstić R. V. Illustrated Encyclopedia of Human Histology.— Berlin, Heidelberg, N. Y., Tokyo: Springer-Verlag, 1984.
- Tavassoli M., Joffey I. M. Bone Marrow Structure and Function.— N. Y.: Alan R. Liss, 1983.

СОЕДИНИТЕЛЬНЫЕ ТКАНИ

Общая характеристика, классификация и гистогенез

Соединительные ткани — это комплекс мезенхимных производных в виде клеточных элементов и большого количества межклеточного вещества (волокнистых структур и основного вещества), отличающихся от других тканей меньшей потребностью в аэробных окислительных процессах. Они составляют в организме человека более 50% его массы, формируя твердый и мягкий скелет, большую часть кожи и др. Соединительные ткани в эмбриогенезе развиваются из мезенхимы, рано проявляя свои функции.

Вопрос о классификации соединительных тканей нельзя считать устоявшимся, т. к. ни один из распространенных подходов (генетический, функциональный, структурный) не исчерпывает всех их особенностей и свойств. Вместе с тем, морфологам хорошо известно, что одна разновидность соединительной ткани отличается от другой соотношением разнообразных клеток и неклеточных структур, а также физико-химическими свойствами межклеточного вещества. Именно это дало основание для выделения рыхлой и плотной соединительных тканей с ориентированным и неориентированным расположением волокон (дерма, сухожилия, связки, апоневрозы и др.); соединительной ткани с превалированием одного типа клеток (жировая, ретикулярная, слизистая и др.), называемыми тканями со специальными свойствами. Традиционно, из дидактических соображений, в учебниках по гистологии описывают собственно соединительные ткани, соединительные ткани со специальными свойствами и скелетные ткани. Последние подразделяют на три разновидности хрящевой ткани (гиалиновая, эластическая и волокнистая) и две костной (ретикулофиброзная и пластинчатая).

Клеточные элементы соединительной ткани многообразны, хотя считают возможным выделить всего лишь три основных типа: 1 — фибробласты, хондробласты, тендобласты, одонтобласты и др.; 2 — макрофаги, включая звездчатые (купферовские) клетки печени, остеокласты костной ткани, микроглию головного мозга и др.; 3 — тучные клетки. По этой классификации, остается неясным положение жировых клеток, перицитов, адвентициальных клеток.

На наш взгляд, все клетки и неклеточные структуры найдут свои места в классификации, если принять во внимание существование органотопографических особенностей соединительных тканей (см. ниже). Тогда жировые клетки (белые и бурые адипоциты), независимо от их количества, будут рас-

смагиваться в составе волокнистой соединительной ткани; перициты и адвентициальные клетки войдут в состав соединительной ткани сердечно-сосудистой системы, ретикулярные клетки — в особый вид фибриллообразующих и макрофагических клеток органов кроветворения и т. д. Студенистая или слизистая соединительная ткань, встречающаяся в норме в пупочном канатике (вартонов студень) плода, должна быть отнесена к эмбриональным тканям вместе с соединительной тканью провизорных органов. Что касается пигментной ткани, то выделение таковой вообще спорно, хотя в соединительной ткани встречаются пигментные клетки и даже пигментные опухоли (меланомы). Точно так же с соединительной тканью связаны проявления функций лейкоцитов — клеток другой ткани — крови. Полифункциональный характер соединительной ткани определяется сложностью ее состава и организации.

Исходя из сказанного, нам представляется целесообразным выделить три группы соединительных тканей: 1) соединительная ткань эмбриона и его провизорных органов; 2) внутриорганный (органоспецифическая) и внеорганный соединительная ткань с выраженной трофической функцией; 3) соединительная ткань органов с биомеханической функцией.

Соединительная ткань эмбриона и его провизорных органов (хориона, плаценты вместе с пупочным канатиком, амниона, аллантаиса) отличаются большим количеством стволовых клеток, мукопротеинов, выраженной асинхронностью развития и высокими темпами дифференцировки в провизорных органах.

Внутриорганный соединительная ткань образует прослойки между тканями другой природы (эпителиальными, мышечными, нервными), окружает кровеносные сосуды, создает микроокружение главным функциональным компонентам органов. Внеорганный соединительная ткань (подкожная, забрюшинная) заполняет пространства между органами. По строению это может быть волокнистая соединительная ткань (рыхлая или плотная) с большим или меньшим количеством жировых клеток и волокон различной ориентации. В ней также проходят сосуды и нервы.

Соединительные ткани органов с выраженной биомеханической функцией входят в состав зубов, костей, хрящей, сухожилий связок и дермы. Все они богаты волокнами, в большей степени коллагеновыми и в меньшей эластическими, а в ряде случаев (зубы, кости) имеет место минерализация межклеточного матрикса.

Функции соединительных тканей многообразны: трофическая, морфогенетическая, опорная, биомеханическая, пластическая, защитная. Трофическая функция связана с регуляцией питания тканевых структур данного региона, их участием в обмене веществ и поддержании гомеостаза внутренней среды организма. В ее обеспечении главную роль играет интегративно-буферная метаболическая среда (основное вещество), через которую осуществляется транспорт воды, солей, питательных веществ и продуктов обмена. Морфогенетическая (структурообразовательная) функция проявляется в регулирующем влиянии ряда компонентов соединительной ткани на пролифе-

рацию и дифференцировку клеток различных тканей. Опорная, биомеханическая функция — одна из главных. Коллагеновые и эластические волокна образуют волокнистые остовы всех органов, определяя их прочность и эластичность (например, сухожилия, связки). Пластическая функция соединительных тканей выражается в адаптации к меняющимся условиям существования, регенерации, в восстановлении поврежденных органов. Защитная функция заключается в обезвреживании чужеродных веществ, микроорганизмов. Это обеспечивается фагоцитарной деятельностью макрофагов и иммунокомпетентных клеток, участвующих в реакциях клеточного и гуморального иммунитета, а также в предохранении организма от механических воздействий (повреждений).

В эмбриональном гистогенезе соединительной ткани мезенхима приобретает черты тканевого строения раньше эмбриональных зачатков других тканей. Этот процесс в различных органах и системах происходит неодинаково и зависит от их неодинаковой физиологической значимости на различных этапах эмбриогенеза. Были установлены определенные закономерности, позволяющие утверждать, что соединительная ткань и расположенный на ней эпителий (или другая ткань) составляют единый комплекс, который начинает функционировать лишь с момента установления оптимальных коррелятивных связей. Соединительная ткань провизорных органов дифференцируется быстрее, чем в органных закладках, что обусловлено потребностью в установлении связи зародыша с материнским организмом (например, плацента) и обеспечении его развития.

Мезенхима хориона дифференцируется очень рано. Уже на 1-м месяце беременности в ворсинках обнаруживается гиалуриновая кислота и хондроитинсульфаты, которые синтезируются клетками типа фибробластов и накапливаются в основном веществе. Наибольшее количество их содержится в хориальных ворсинках в течение 2-го месяца внутриутробного развития. В начале 2-го месяца выявляются коллагеновые волокна, в то время как в теле зародыша их образование происходит позже.

На втором же месяце развития раньше всего начинается дифференцировка перимедулярной, скелетогенной и кожной мезенхимы, а также мезенхимы стенки сердца и крупных кровеносных сосудов. Этот процесс наглядно проявляется в изменении концентрации различных полисахаридных соединений в мезенхиме указанных органов. Вслед за развитием этих органов дифференцируется соединительная ткань легких и пищеварительной трубки. Дифференцировка мезенхимы у зародышей человека 2-го месяца развития (11—12 мм длины) начинается с увеличения количества гликогена и активности фосфатаз. В дальнейшем в участках дифференцировки накапливаются гликопротеины, РНК и белок. В клеточных элементах соединительной ткани кожи параллельно с интенсивностью процесса волокнообразования повышается активность СДГ, ЛДГ и лейцинаминопептидазы. Наблюдается зависимость динамики метаболизма соединительной ткани от ее расположения в организме. Асинхронность в дифференцировке соединительной ткани установлена и в пределах одного органа.

После рождения развитие полноценной органоспецифической структуры соединительной ткани происходит под влиянием генетических факторов и микроокружения. Органная специфичность клеточных элементов выражается в их форме (веретенообразная, уплощенная, овальная, шаровидная и т. д.) оптимально приспособленной к функции соединительной ткани или органа, во взаимодействии клеточных элементов между собой (клеточные ассоциации), в особенностях их внутреннего строения (состав органелл, структура ядра, наличие ферментов и др.).

Клетки и межклеточное вещество внутриорганной и внеорганной соединительной ткани с трофической функцией.

Принципы организации

Основными компонентами соединительных тканей, оправдывающими ее название, являются волокнистые структуры коллагенового и эластического типа, интегративно-буферная метаболическая среда (основное вещество) и клеточные элементы, создающие и поддерживающие количественное соотношение состава неклеточных компонентов. Специфичность органного строения неклеточных компонентов соединительных тканей определяется совокупностью количественных различий в ориентации волокнистых структур, объеме интерстициального пространства, его распределении, в эквивалентных диаметрах волокнистых элементов, составе и конструкции волокнистого остова, степени ветвления и спиральности волокнистых элементов, составе протеогликанов. Совокупность этих параметров позволяет установить принадлежность неклеточных компонентов к определенной разновидности соединительной ткани и даже топографии.

Основными клетками соединительной ткани являются фибробласты (семейство фибриллообразующих клеток), макрофаги (система фагоцитирующих клеток), тучные клетки (тканевые базофилы), плазматические клетки, адвентициальные клетки. В развитии соединительной ткани каждого конкретного органа имеются стволовые клетки, которые дают начало камбиальным соединительнотканым клеткам (полустволовым клеткам-предшественникам).

КЛЕТОЧНЫЙ СОСТАВ

Фибробласты, или фибробластоциты, — клетки, синтезирующие компоненты внеклеточного матрикса: белки (коллаген, эластин), фибронектин, протеогликаны, выделяющие их во внеклеточное пространство и участвующие в их агрегации в надмолекулярные структуры.

В процессе дифференцировки мезенхимы образуется гистогенетический ряд клеток (дифферон): стволовые клетки, полустволовые клетки-предшест-

венники, малодифференцированные, дифференцированные фибробласты (зрелые, активно функционирующие), фиброциты (дефинитивные формы клеток), а также миофибробласты и фиброкласты. С деятельностью фибробластов связано образование основного вещества и волокон, формирование соединительнотканых оболочек, капсулы вокруг инородного тела, заживление ран, развитие рубцовой ткани и др.

Малодифференцированные, юные фибробласты — малоотростчатые клетки с округлым или овальным ядром и небольшим ядрышком, базофильной цитоплазмой, богатой РНК. Размер клеток не превышает 20—25 мкм. В цитоплазме обнаруживается большое количество свободных рибосом. Эндоплазматическая сеть и митохондрии развиты слабо. Комплекс Гольджи представлен скоплениями коротких трубочек и пузырьков. На этой стадии цитогенеза фибробласты обладают очень низким уровнем синтеза и секреции белка. Малодифференцированные фибробласты способны к размножению митотическим путем. Они могут возникать также из клеток-предшественников. Полагают, что существует две популяции фибробластов — короткоживущие (несколько недель) и долгоживущие (несколько месяцев).

Специализированные (зрелые) фибробласты крупнее и в распластанном виде на пленочных препаратах могут достигать 40—50 мкм и более. Это активно функционирующие клетки (рис. 6.1). Ядра у них светлые, овальные, содержат 1—2 крупных ядрышка. Цитоплазма слабо базофильна, содержит хорошо развитую гранулярную эндоплазматическую сеть (ГЭС), которая местами контактирует с цитолеммой. Комплекс Гольджи в виде цистерн и пузырьков распределен по всей клетке. Митохондрии и лизосомы развиты умеренно.

Биосинтез РНК, коллагеновых, эластиновых белков и протеогликанов, необходимых для формирования волокон и основного вещества, в зрелых фибробластах осуществляется довольно интенсивно, особенно в условиях пониженной концентрации кислорода. Один из гидролитических ферментов — коллагеназа — расщепляет внутри клетки незрелый коллаген,

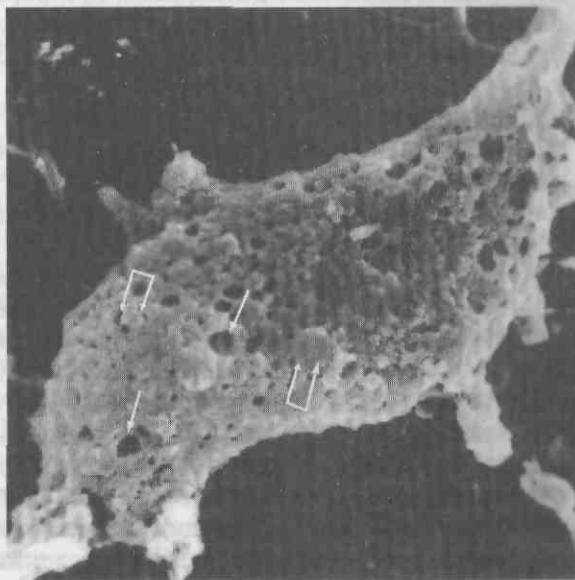


Рис. 6.1. Фибробласт в культуре. Видны многочисленные углубления овальной формы — открывающиеся секреторные вакуоли (стрелки) и гранулы секрета на клеточной поверхности (двойные стрелки). СЭМ. Ув. 6000

чем, по-видимому, регулируется на клеточном уровне интенсивность секреции коллагена.

Клеточная поверхность фибробластов является важной рецепторной зоной, которая опосредует воздействие различных регуляторных факторов. Активизация фибробластов обычно сопровождается накоплением гликогена и повышенной активностью гидролитических ферментов и ферментов гликолитических процессов. Энергия, образуемая при метаболизме гликогена, используется для синтеза полипептидов коллагена. Активирующим фактором для биосинтеза коллагена являются ионы железа, меди, хрома, аскорбиновая кислота.

В цитоплазме фибробластов, особенно в периферическом слое, располагаются микрофиламенты толщиной 5—6 нм, содержащие белки типа актина и миозина. В обычных условиях фибробласты обладают незначительной подвижностью и слабой фагоцитарной активностью. Движение фибробластов становится возможным только после их связывания с опорными фибриллярными структурами (фибрином, соединительнотканными волокнами) с помощью фибронектина — гликопротеина, синтезированного фибробластами и другими клетками, обеспечивающего адгезию клеток и неклеточных структур. Во время движения фибробласт уплощается, а поверхность его может 10-кратно увеличиваться. В процессе движения происходит кратковременная стабилизация сократительных микрофиламентов ведущего края периферического слоя цитоплазмы при образовании ложноножки, цепляющейся за точку опоры (в культуре ткани за твердую подложку). При дестабилизации микрофиламентов (например, кальциемидом) псевдоподии образуются по всей поверхности фибробласта, что делает невозможным его поступательное движение.

Фиброциты — дефинитивные формы фибробластов. Они имеют веретеновидную форму и крыловидные отростки. Содержат небольшое число органелл, вакуолей, липидов и гликогена. Синтез коллагена и других веществ у этих клеток резко снижен.

Установлено, что фибробласты могут превращаться в миобласты, функционально сходные с гладкомышечными клетками, но в отличие от последних имеющие хорошо развитую ГЭС. Они наблюдаются в грануляционной ткани в условиях раневого процесса и в стенке матки при беременности.

В период инволюции матки после окончания беременности в соединительной ткани обнаруживаются фиброкласты — клетки с более высокой фагоцитарной и гидролитической активностью, принимающие участие в «рассасывании» межклеточного вещества. Они сочетают в себе структурные признаки фибриллообразующих клеток (развитую ГЭС, комплекс Гольджи, относительно крупные, но немногочисленные митохондрии), а также лизосомы, с характерными для них гидролитическими ферментами. Выделяемые ими за пределы клетки протеолитические и муколитические ферменты действуют на цементирующую субстанцию коллагеновых волокон. Затем специфическая коллагеназа расщепляет молекулу коллагена на два фрагмента, доступные для действия неспецифических ферментов, после чего происхо-

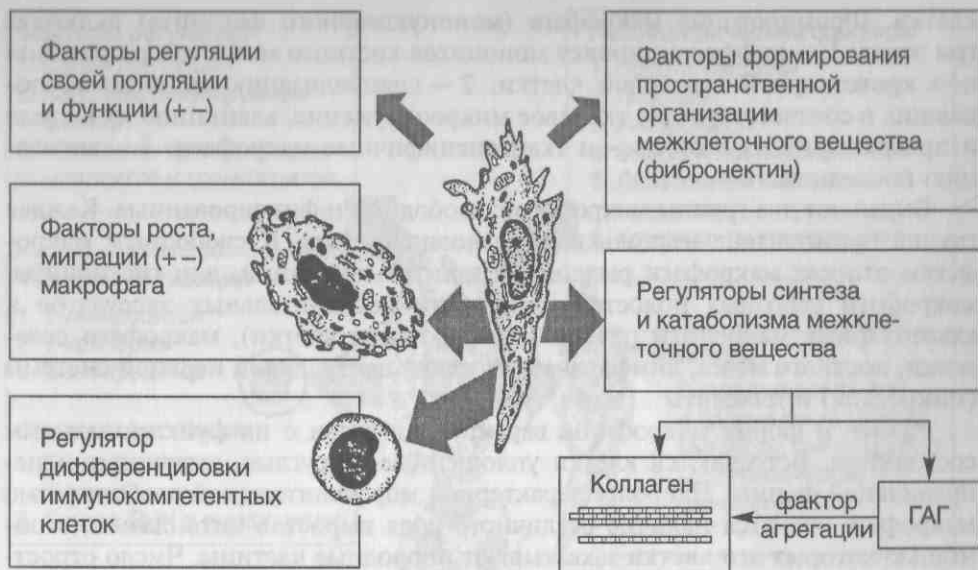


Рис. 6.2. Взаимоотношения фибробластов с клетками и межклеточным веществом соединительной ткани.

ГАГ — гликозаминогликаны

дит фагоцитоз и внутриклеточное переваривание коллагена кислыми катепсинами.

Фибробласты в процессе жизнедеятельности выделяют ряд факторов, обеспечивающих как регуляцию своей популяции и функции (рис. 6.2), так и взаимодействие с другими клетками (макрофагами, лимфоцитами).

Макрофаги, или макрофагоциты, образуют перемещающуюся специализированную клеточную популяцию защитной системы организма. Защитная функция макрофагов проявляется в форме поглощения и дальнейшего расщепления или изоляции чужеродного материала, в обезвреживании его при непосредственном контакте, в передаче информации о чужеродном материале иммунокомпетентным клеткам, способным его нейтрализовать и в оказании стимулирующего воздействия на другую клеточную популяцию защитной системы организма. Важная роль принадлежит вырабатываемым ими медиаторам: интерлейкину-1, активирующему синтез ДНК в лимфоцитах, фактору, активирующему выработку иммуноглобулинов В-лимфоцитами, факторам, стимулирующим дифференцировку Т- и В-лимфоцитов, факторам, вызывающим хемотаксис Т-лимфоцитов и активность Т-хелперов, цитолитическим факторам, избирательно разрушающим опухолевые клетки и др. Контакт макрофагов с антигенами резко усиливает окислительные процессы, расход глюкозы, липидный обмен и фагоцитарную активность.

Макрофаги образуются в костном мозге из стволовой гемопоэтической

клетки. Формирование макрофага (моноклеарного фагоцита) включает три этапа: 1 — дифференцировку моноцитов костного мозга из полипотентной кроветворной стволовой клетки; 2 — специализацию моноцитов, попавших в соответствующее тканевое микроокружение, адаптацию их к среде и превращение их в органо- и тканеспецифичные макрофаги; 3 — активацию последних.

Выделяют две группы макрофагов: свободные и фиксированные. Каждая группа представлена несколькими разновидностями. К свободным макрофагам относят макрофаги рыхлой соединительной ткани, или гистиоциты, макрофаги серозных полостей, макрофаги воспалительных экссудатов и альвеолярные макрофаги печени (купферовские клетки), макрофаги селезенки, костного мозга, лимфатических узлов, центральной нервной системы (микроглия) и плаценты.

Размер и форма макрофагов варьируют в связи с их функциональным состоянием. Встречаются клетки уплощенные, округлые, вытянутые и неправильной формы. Наиболее характерной морфологической особенностью макрофага является наличие различного рода выростов цитоплазмы, с помощью которых эти клетки захватывают инородные частицы. Число отростков значительно увеличивается у активированных клеток. На плазмолемме и в самой цитоплазме находятся многочисленные рецепторы различных гормонов (инсулина, глюкагона и др.), биологически активных аминов, опухолевых клеток и эритроцитов, Т- и В-лимфоцитов, антигенов, иммуноглобулинов. Наличие рецепторов к иммуноглобулинам обуславливает участие макрофагов в иммунных реакциях (рис. 6.3).

На поверхности плазмолеммы макрофага различается надмембранный комплекс толщиной 0,8—0,16 нм. Он содержит гликозаминогликаны и хорошо выявляется после окраски рутениевым красным. В цитоплазме макрофагов выделяют «клеточную периферию», обеспечивающую способность распознавать подлежащий фагоцитозу материал, передвигаться и втягивать микровыросты цитоплазмы, осуществлять эндо- и экзоцитоз. Непосредственно под плазмолеммой находится сеть актиновых микрофиламентов диаметром 5 нм, микротрубочек диаметром 20 нм, которые прикрепляются к плазмолемме. Микротрубочки идут радиально от клеточного центра к периферии клетки и играют важную роль во внутриклеточных перемещениях лизосом, микропиноцитозных везикул и других структур.

Другим характерным морфологическим признаком макрофагов является присутствие в их цитоплазме значительного количества различных везикулярных структур, связанных с эндоцитозом и деградацией попавшего в клетку материала, лизосом всех видов, синтезирующих ферменты для внутриклеточного и внеклеточного расщепления чужеродного материала, антибактериальные и другие биологически активные вещества (протеазы, кислые гидролазы, пироген, интерферон, лизоцим и др.). В цитоплазме макрофагов умеренно развиты митохондрии, ГЭС, комплекс Гольджи. Ядра макрофагов небольшого размера, овальной или бобовидной формы.

Одной из разновидностей макрофагов являются многоядерные гигант-

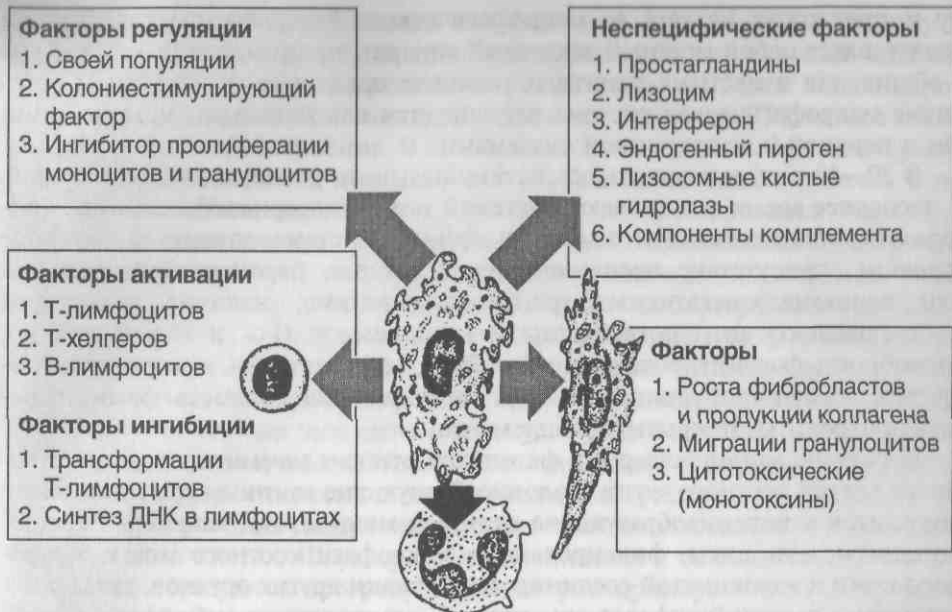


Рис. 6.3. Взаимоотношения макрофагов с клетками соединительной ткани и крови

ские клетки, например, «гигантские клетки инородных тел». Это симпласты, содержащие 10—20 и более ядер, возникшие либо путем слияния одноклеточных макрофагов, либо путем эндомитоза без цитотомии. В многоклеточных гигантских клетках присутствует развитый синтетический и секреторный аппарат и обилие секреторных гранул. Цитолемма образует многочисленные складки. Кроме защитной функции, макрофаги принимают участие в поддержании гомеостаза. В опытах с обезвоживанием организма у крыс увеличивается число макрофагов в подкожной соединительной ткани, возрастает содержание гликозаминогликанов, связывающих натрий из плазмы крови, а вместе с ним и воду. Макрофаги, воздействуя лизосомальными ферментами на гидрофильный комплекс, приводят к снижению гидрофильности межклеточного вещества и поступлению в циркуляцию высвобождаемой структурной воды. Кроме того, в макрофагах происходит интенсивное «сжигание» липидов, мобилизуемых из жирового депо, в результате чего образуется метаболическая (окислительная) вода. Все это приводит к некоторой нормализации внутренней среды и способствует выживанию животного.

Макрофагическая система (система мононуклеарных фагоцитов). И. И. Мечников первым пришел к мысли о том, что фагоцитоз, появившийся в эволюции как форма внутриклеточного пищеварения и закрепившийся за многими клетками, одновременно является важным защитным механизмом. Он обосновал целесообразность объединения их в одну систе-

му и предложил назвать ее макрофагической. Макрофагическая система представляет собой мощный защитный аппарат, принимающий участие как в общих, так и местных защитных реакциях организма. В целостном организме макрофагическая система регулируется как местными механизмами, так и нервной и эндокринной системами.

В 30—40-х гг. эту защитную систему называли ретикулоэндотелиальной. В последнее время ее называют системой мононуклеарных фагоцитов. Критериями принадлежности клеток к данной системе служат характерное строение, присутствие неспецифических эстераз, пероксидазопозитивных или пероксидазонегативных гранул и лизоцима, наличие рецепторов к Fc-фрагменту иммуноглобулина и комплементу (Fc- и C-рецепторов), способность фагоцитировать опсонизированные бактерии, эритроциты, покрытые иммуноглобулином частицы латекса, неспособность фагоцитировать эритроциты, покрытые комплементом.

К системе мононуклеарных фагоцитов относят коммитированные стволовые клетки костного мозга (колониеобразующие единицы гранулоцитов и моноцитов и колониеобразующие единицы моноцитов), монобласты, промоноциты, моноциты, фиксированные макрофаги костного мозга, макрофаги кожи и волокнистой соединительной ткани других органов, звездчатые макрофаги печени (купферовские клетки), альвеолярные макрофаги легких, свободные и фиксированные макрофаги лимфатических узлов и селезенки, перитонеальные и плевральные макрофаги, остеокласты, микроглию, макрофаги воспалительных экссудатов, эпителиоидные клетки и многоядерные гигантские клетки.

Тучные клетки (тканевые базофилы) — специализированная клеточная популяция, участвующая в обеспечении локального гомеостаза соединительной ткани, поддержании отдельных параметров функциональных систем организма (свертываемость крови и др.), защитных реакций (воспаление, иммуногенез). Чаще всего они сопровождают мелкие кровеносные и лимфатические сосуды, встречаются вблизи желез, а также под эпителиальными пластами, в особенности под теми, которые чаще подвергаются антигенным воздействиям — под эпителием дыхательных путей, пищеварительного тракта и под эпидермисом.

Тучные клетки происходят из костномозгового предшественника. Полипотентный предшественник базофилов, тучных клеток и эозинофилов содержится в крови, размножается под действием интерлейкина 3 и дает начало клеткам двух типов: предшественнику базофилов и эозинофилов и предшественнику тучных клеток. На предшественника базофилов и эозинофилов действуют колониестимулирующие факторы (КСФ), в результате чего формируются соответствующие линии. Под влиянием интерлейкинов предшественники тучных клеток дают начало типичным и атипичным тканевым базофилам. Фенотип клеток определяется условиями микроокружения, в частности, факторами, выделяемыми фибробластами и другими клетками. Форма тучных клеток разнообразна. Она может быть неправильной, овальной, веретенообразной, иногда с широкими короткими отростками.

Размер этих клеток у человека колеблется от 4 до 14 мкм в ширину и до 22 мкм в длину. Ядра сравнительно невелики, обычно округлой или овальной формы с плотно расположенным хроматином, более конденсированным по периферии. Митохондрии, комплекс Гольджи, ГЭС имеют обычное для этих органелл строение. В цитоплазме тучных клеток описано присутствие микрофиламентов под плазмолеммой, а также микротрубочек в перинуклеарных областях, вблизи центриолей и под плазмолеммой. Характерной чертой тучных клеток является наличие в их цитоплазме специфических крупных (0,3—1 мкм) метахроматически окрашивающихся гранул, которые занимают ее большую часть. Некоторые гранулы окрашиваются ортохроматически азуром и являются лизосомами. Тинкториальные свойства гранул тучных клеток и их структура зависят от степени зрелости, функционального состояния, локализации тучной клетки и видовой принадлежности, наличия или отсутствия экзоцитоза веществ. Зрелые гранулы плотные и более гомогенные, а незрелые обладают большим полиморфизмом. В гранулах могут преобладать спиралевидные, сетчатые или решетчатые структуры. Процесс формирования гранул может зависеть от вида животного или локализации тучных клеток. Формирование начинается в области комплекса Гольджи, где образуются програнулы (диаметром примерно 70 нм), окруженные мембраной. Затем несколько програнул сливаются, образуя специфическую гранулу с грубозернистой структурой в прозрачном матриксе, которая позднее превращается в гранулу с мелкозернистой структурой в умеренно электронно-плотном матриксе и, наконец, в зрелую плотную гранулу. Состав гранул определяет функциональные возможности тучных клеток. В основном, это биологически активные вещества, являющиеся медиаторами, с помощью которых тучные клетки влияют на свое микроокружение — на проницаемость сосудов микроциркуляторного русла и функции клеток соединительной ткани и крови (рис. 6.4).

Различают преформированные медиаторы тучных клеток, синтезируемые покоящимися тучными клетками и накапливаемые в их гранулах, и вторичные, или вновь генерированные, синтезирующиеся только стимулированными тучными клетками (в процессе их дегрануляции) и отсутствующие в покоящихся клетках. К преформированным относятся биогенные амины (гистамин, серотонин), гликозаминогликаны (гепарин и хондроитинсульфаты), а также ферменты (триптаза, химаза, гидролаза и др.), к вновь генерированным — простагландин D₂, фактор, активирующий тромбоциты и др.

Гистамин вызывает спазм гладкой мускулатуры, расширение капилляров и повышение их проницаемости, в результате чего возникает отек ткани и падает кровяное давление. Гистамин усиливает секрецию слюнных, бронхиальных, слезных желез, слизистой оболочки желудка и эндокринной части поджелудочной железы. Содержание гистамина в тучных клетках зависит от вида животного, органной локализации и других условий.

Синтезирующийся и накапливающийся в тучных клетках гистамин и другие биологически активные вещества выделяются при самых различных

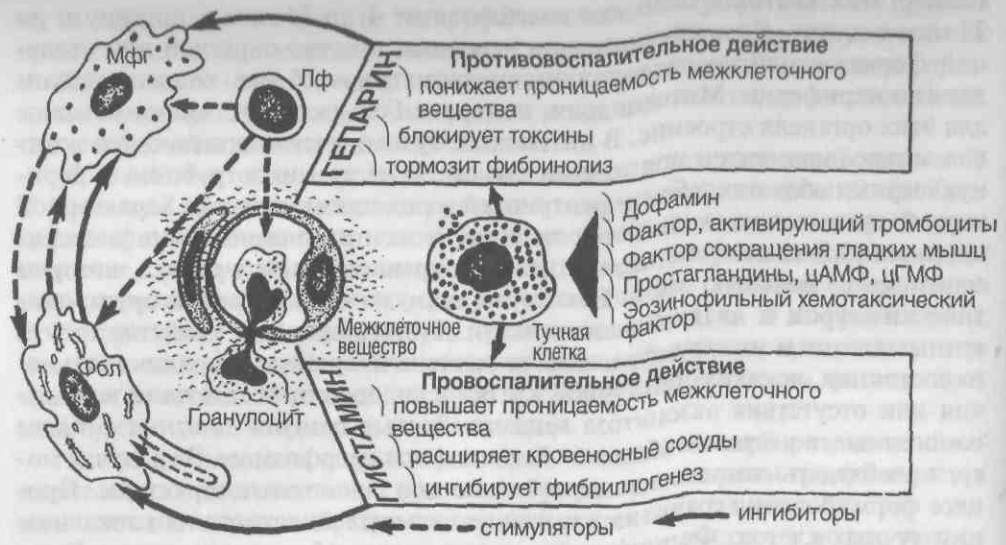


Рис. 6.4. Взаимоотношения между основными клетками соединительной ткани: Лф — лимфоцит, Мфг — макрофаг, Фбл — фибробласт

воздействиях: физических (механическое раздражение, травма, холод, тепло и др.), химических (щелочи, полимеры, лимфокины, нейромедиаторы и др.). Способность тучных клеток выделять гистамин и ряд других биологически активных веществ в ответ на реакцию антиген—антитело на их поверхности и, следовательно, играть важную патогенетическую роль во всех заболеваниях, имеющих аллергический компонент, определяется присутствием на их поверхности рецепторов.

Серотонин вызывает сокращение гладких мышечных клеток внутренних органов и сосудов, уменьшает время кровотечения.

Важнейшим из углеводных соединений тучных клеток является гепарин — кислый сульфатированный гликозаминогликан. Выделившись из тучных клеток, гепарин оказывает как общее, так и местное влияние. Он является антикоагулянтом прямого действия, т. е. действующим на факторы свертывания, находящиеся непосредственно в крови. Фармакологические свойства гепарина варьируют в зависимости от вида животного. Нейтральные протеазы присоединены к гистамину и гепариновому протеогликану гранул тучных клеток как третий главный компонент гранул. С гепарином гранул связаны также окислительные ферменты: супероксиддисмутаза и пероксидаза. В гранулах тучных клеток обнаружены протеазы, способные активировать калликреин, прекалликреин, обладающие свойствами эластазы и катепсина С.

Плазматические клетки (плазмоциты) — представители группы иммуноцитов, синтезирующие и секретирующие иммуноглобулины (антитела) в ответ на появление в организме антигена.

Форма зрелых плазмоцитов — округлая или овальная, размер — 7–20 мкм. Ядра относительно небольшие, округлой или овальной формы, расположены, в основном, эксцентрично. Цитоплазма плазматических клеток базофильна, кроме небольшого участка около ядра. Это светлое поле, называемое двориком, содержит только центриоли и гипертрофированный комплекс Гольджи. По окружности светлого поля рассеяны митохондрии. Базофилия цитоплазмы обусловлена хорошо развитой ГЭС с многочисленными рибосомами на поверхности ее мембран и большим количеством мелких вакуолей. Для плазматических клеток характерна высокая скорость синтеза и секреции антител. Это отличает их от своих предшественников. Хорошо развитый секреторный аппарат позволяет синтезировать и секретировать несколько тысяч молекул иммуноглобулинов в секунду.

Плазмоциты обычно встречаются в соединительной ткани собственной пластинки слизистой оболочки кишки, в интерстициальной соединительной ткани различных желез (молочных, слюнных и др.), костном мозге, селезенке, лимфатических узлах, сальнике. Количество плазмоцитов увеличивается при различных инфекционно-аллергических и воспалительных ревматических заболеваниях, раке, циррозе печени и др.

Плазматические клетки имеют многоэтапный путь развития, характерной чертой которого является то, что предшественники могут выступать в роли самостоятельных иммунокомпетентных клеток.

Начало клону плазматических клеток дает полипотентная стволовая клетка (самоподдерживающаяся в костном мозге взрослых животных и человека), которая дифференцируется в полустволовую клетку. Дифференцировка полустволовых клеток в В-лимфоциты происходит в лимфоидных органах в условиях особого индуцирующего микроокружения. Промежуточные стадии дифференцировки В-клеток связаны с меняющейся экспрессией разнообразных белков клеточной поверхности, необходимых для взаимодействия В-лимфоцитов с другими клетками. Эти взаимодействия в значительной мере определяют пути распространения В-клеток в организме, их размножение и дифференцировку. Активация превращения В-клеток в антителопродуцирующие происходит под влиянием антигенов, при помощи Т-клеток и при участии макрофагов и стромальных клеток, создающих необходимое микроокружение. После взаимодействия антигена и процесса кооперации иммунокомпетентных клеток в В-лимфоцитах происходит гиперплазия ГЭС, в связи с чем клетки становятся более базофильными и пиронинофильными.

Жировые клетки (липоциты, адипоциты) — так называют клетки, которые обладают способностью накапливать в больших количествах резервный жир, принимающий участие в трофике, энергообразовании и метаболизме воды. Липоциты встречаются в рыхлой волокнистой неоформленной соединительной ткани группами, реже — поодиночке и располагаются, как правило, около кровеносных сосудов. Большие скопления этих клеток называют жировой тканью.

Одиночно расположенные жировые клетки шаровидны. Зрелая клетка

обычно содержит одну каплю нейтрального жира, занимающую всю центральную часть клетки и окруженную тонким цитоплазматическим ободком, в утолщенной части которого лежит ядро. Кроме того, имеется небольшое количество других липидов — холестерина, фосфолипидов, свободных жирных кислот. Липиды хорошо окрашиваются суданом-III в оранжевый или четырехокисью осмия в черный цвет. В прилежащей к ядру цитоплазме, а иногда в более тонкой противоположной части, располагаются палочковидные и нитевидные митохондрии с плотно упакованными кристами. На периферии клетки встречаются многочисленные пиноцитозные пузырьки.

Липоциты обладают высоким уровнем метаболизма. Количество жира в них и число самих клеток подвержены значительным колебаниям в рыхлой волокнистой соединительной ткани. Новые жировые клетки в соединительной ткани взрослого организма могут развиваться при усиленном питании, когда процессы анаболизма превалируют над процессами катаболизма или при нарушении обмена веществ. Жировые клетки могут потерять жир, если организм не получает достаточного количества питательных веществ или повышен уровень метаболизма. При этом жировые клетки сильно уменьшаются и становятся едва видимыми под микроскопом.

Как правило, жировые клетки образуются из адвентициальных клеток, прилегающих к кровеносным капиллярам. Не исключена возможность образования жировых клеток во взрослом организме из фибробластов. Отложение жира в клетке начинается с накопления растворимых его компонентов (жирные кислоты, короткие цепочки эфиров жирных кислот). По мере увеличения жировой капли ГЭС и комплекс Гольджи редуцируются, а ядро сдавливается и уплощается. Природа клеток, в которые превращаются липоциты при потере жира, недостаточно изучена. Существует и другая точка зрения: предшественники липоцитов представляют собой самостоятельную линию.

Наряду с белой жировой тканью, у многих животных и человека в соединительной ткани межлопаточной области около аорты, почек и др. встречается бурая жировая ткань. Липоциты этой ткани отличаются многочисленными мелкими липидными включениями и митохондриями, расположенными вокруг ядра. Каждая клетка контактирует с несколькими капиллярами и нервными волокнами. При охлаждении организма происходит быстрое сгорание липидов, а выделяющаяся тепловая энергия не аккумулируется, а идет на обогревание крови. Такой способ термогенеза, называемый недрожательным, характерен для раннего детского возраста и зимоспящих животных.

Адвентициальные клетки. Это малодифференцированные клетки, сопровождающие кровеносные сосуды. Они имеют уплощенную или веретенообразную форму со слабо развитой базофильной цитоплазмой, овальным ядром. В процессе дифференцировки эти клетки могут превращаться, по-видимому, в фибробласты, миофибробласты и липоциты. Многие авторы отрицают существование адвентициальных клеток как самостоятельного

клеточного типа, считая их малодифференцированными клетками фибробластического ряда.

Пигментоциты, или пигментные клетки, меланоциты — отростчатые, синтезируют и содержат в своей цитоплазме пигмент меланин. У человека они располагаются в отдельных участках тела, в частности, в коже, в сосудистой, радужной оболочке глаза и др. Цитоплазма меланоцитов содержит большое количество меланосом. ГЭС развита слабо, однако в цитоплазме содержится большое количество свободных рибосом. Встречаются везикулы различного размера, количество митохондрий и лизосом невелико. Меланоциты лишь формально относятся к соединительной ткани, так как располагаются в ней. Они развиваются из нервных гребней.

МЕЖКЛЕТОЧНОЕ ВЕЩЕСТВО

Межклеточное вещество, или матрикс, соединительной ткани состоит из коллагеновых и эластических волокон, а также из основного вещества. Межклеточное вещество как у зародышей, так и у взрослых образуется, с одной стороны, путем секреции, осуществляемой соединительнотканью клетками, а с другой — за счет плазмы крови, поступающей в межклеточные пространства. У зародышей человека образование межклеточного вещества происходит начиная с 1—2-го месяца внутриутробного развития. В течение жизни межклеточное вещество постоянно обновляется — резорбируется и восстанавливается.

ОРГАНИЗАЦИЯ КОЛЛАГЕНОВЫХ СТРУКТУР

Коллагеновые волокна в составе соединительных тканей являются наиболее представительным ее компонентом, образующим сложную иерархию. Основой всей группы волокнистых коллагеновых структур является фибриллярный белок коллаген (склеропротеин). Его идентифицируют по аминокислотному составу и последовательности расположения аминокислот в молекуле коллагена. Специфичной является рентгено-дифракционная картина и параметры коллагеновых молекул. Для морфологов достоверным электронно-микроскопическим критерием коллагеновой природы волокнистых структур может служить повторяемость по ее длине одинаковых участков (периодов) протяженностью 60—70 нм, внутри которых асимметрично расположены тонкие линии, контрастируемые солями тяжелых металлов. Физико-химическая и морфологическая характеристика определены структурой коллагеновых молекул и способом агрегации их в надмолекулярные образования.

Химическое строение коллагена. Первичная структура коллагенового белка определяется количеством, соотношением и последовательностью аминокислотных остатков в полипептидных α -цепях. Количество аминокислотных остатков одной полипептидной цепи составляет около 1000, молекулярная масса — 100 000 дальтон. Специфической особенностью коллагена

является высокое содержание аминокислоты глицина (примерно одна треть аминокислот) и достаточно равномерное его распределение вдоль полипептидной цепи, относительно высокое содержание оксипролина и оксилизина (маркеров коллагена), отсутствие триптофана. Аминокислотный состав концевых участков (телопептидов) отличается от центральной части. Здесь нет пролина и оксипролина.

Молекула коллагена имеет стержневидную форму, длину 280 нм и толщину 1,4 нм, молекулярную массу 300 000 дальтон. Молекулы коллагена образованы спирально закрученными полипептидными цепями. Неспирализованными остаются лишь телопептиды, которые, вероятно, играют существенную роль во взаимодействии молекул коллагена при образовании надмолекулярных фибриллярных структур. В настоящее время выделены три вида цепей: $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\alpha 3$. Отдельная молекула коллагена построена из трех полипептидных α -цепей, каждая из которых скручена в левовинтовую спираль, а все три спирали, ориентированные параллельно и стабилизированные водородными связями, образуют правовинтовую суперспираль.

В зависимости от особенностей аминокислотного состава полипептидных цепей в молекулах коллагена, молекулярной массы, иммунологических свойств и других признаков выделяют около 20 типов коллагенового белка, которые входят в различных соотношениях в соединительную ткань большинства органов.

Коллаген I типа (молекулярная формула $[\alpha 1(I)]_2\alpha 2$) является основным и наиболее распространенным в организме волокнистым белком зрелых коллагеновых волокон в коже, сухожилии, костях, фасциях, соединительнотканых оболочках поперечнополосатых мышц, склере, сосудистых стенках и др. В составе волокон коллаген I типа взаимодействует с некоторыми другими типами коллагена.

Коллаген II типа ($[\alpha 1(II)]_3$) сосредоточен, главным образом, в хрящах (90—95% от общего содержания коллагена), пульпозном ядре межпозвоночного диска, стекловидном теле, клапанах сердца.

Коллаген III типа ($[\alpha 1(III)]_3$) входит в состав коллагеновых волокон, составляющих основу ретикулярной стромы кровеносных органов, соединительной ткани паренхиматозных органов (легкие, почки, печень, сердце, селезенка), эндомизия, перимизия мышц и др. Этот тип коллагена входит и в состав коллагеновых волокон соединительной ткани опорных органов.

Коллаген IV типа ($[\alpha 1(IV)]_2\alpha 2(IV)$) характерен для базальных мембран (пластинок), является компонентом широкой сети микрофиламентов, оплетающих толстые коллагеновые волокна. Он отличается высокой молекулярной массой (500 000—550 000 дальтон), содержит больше углеводов, оксипролина, чем другие коллагены.

Коллаген V типа ($[\alpha 1(V)]_2\alpha 2(V)$) присутствует в хорионе, амнионе, в коже, роговице, костях, хрящах, эндомизии и перимизии, отличается высоким содержанием оксилизина и малым — аланина. Он полимеризуется с коллагеном I типа в соотношении 1 : 30.

Коллаген VI типа ($[\alpha 1(VI), \alpha 2(VI), \alpha 3(VI)]$) обнаружен в бычьем хряще,

дерме, стенках сосудов, в легких, почках, матке, рогаговице и др. Его особенностью является то, что каждая цепь построена из одинакового количества коллагенового и неколлагенового материала. Коллаген VI типа, изолированный из тканей, состоит из палочковидной центральной части длиной 105 нм (коллагеновая трехспиральная часть) с большими глобулярными областями на обоих концах.

Коллаген VII типа ($[\alpha 1(\text{VII})]_3$) является основным компонентом стропных филаментов лимфатических капилляров. Это длинноцепочный коллаген. Он обнаружен в коже под базальной мембраной.

Коллаген VIII типа ($[\alpha 1(\text{VIII})]_3$) синтезируется эндотелиоцитами сосудов и клетками заднего эпителия рогаговицы. В десцеметовой оболочке глаза он формирует фибриллы.

Коллаген IX типа ($[\alpha 1(\text{IX}), \alpha 2(\text{IX}), \alpha 3(\text{IX})]$) распространен в межклеточном веществе хряща, связан с коллагеном II типа и может агрегироваться с ним в одной фибрилле. Коллаген IX типа является одновременно протеогликаном, т. к. его $\alpha 2(\text{IX})$ цепь несет одну или более цепей хондроитинсульфата или дерматансульфата.

Коллаген X типа ($[\alpha 1(\text{X})]_3$) — короткоцепочечный коллаген, не образующий фибрилл, присутствует в хряще и гипертрофических зонах наростов хрящевых пластинок. Он связан с минерализацией костной мозоли при заживлении переломов.

Коллаген XI типа ($[\alpha 1(\text{XI}), \alpha 2(\text{XI}), \alpha 3(\text{XI})]$) обнаружен в суставном хряще, стекловидном теле, межпозвоночных дисках, возможно, входит в состав фибрилл, формируемых коллагеном типа II.

Коллаген XII типа ($[\alpha 1(\text{XII})]_3$) родственен коллагену IX типа, присутствует в сухожилиях эмбрионов.

Коллаген XIV типа содержит две короткие трехспиральные цепи, разделенные неколлагеновым сегментом и большой N-терминальный глобулярный фрагмент. Относится к группе коллагенов, самостоятельно не образующих фибриллярные структуры, но тесно связанных с коллагеновыми фибриллами. Этот тип коллагена встречается в большинстве тканей, содержащих коллаген I типа.

На основании их молекулярных различий, органной принадлежности и распределения в пределах конкретной разновидности соединительной ткани, происхождения, иммунных свойств и конечной структурно-функциональной формы выделены четыре класса коллагенов.

I класс — *интерстициальные коллагены* I, II, III, VI, VII, VIII типов, составляющие не менее 95% коллагеновых белков организма, образуют волокнистые структуры.

II класс — *коллагены базальных мембран* — IV тип, не образуют коллагеновых фибрилл. Их конечной структурной формой являются микрофибриллы, которые формируют густую сеть, окруженную протеогликанами. Устроенные таким образом базальные мембраны служат пограничной структурой между соединительной и другими тканями, которая выполняет

функцию опоры, регулирует диффузию клеточных метаболитов и перемещение воды.

III класс — *перицеллюлярные коллагены* — V тип, мембранный коллаген (коллаген M). Эти коллагены локализуются вокруг синтезирующих данный коллаген клеток (фибробластов, эндотелиальных, гладкомышечных) и образуют для них опору в виде экзоцитоскелета (волоконистую оболочку). Перицеллюлярные коллагены не образуют волоконистых структур.

IV класс коллагенов (IX, X, XI, XII, XIV и другие типы) *не образует самостоятельных коллагеновых надмолекулярных агрегатов* (фибриллярных структур). Тем не менее, они тесно связаны с коллагеновыми фибриллами.

Отличительной особенностью коллагенового белка является то, что молекулы коллагена различных типов, секретированные клетками во внеклеточное пространство, существуют там в двух формах: в свободном состоянии и в составе надмолекулярных агрегатов. Для перицеллюлярных коллагенов экзоцитоскелета поверхностный коллагеновый молекулярный слой является конечной формой организации. Интерстициальные коллагены формируют многоуровневые надмолекулярные агрегаты.

Надмолекулярный уровень включает протофибриллы и микрофибриллы. Протофибрилла представляет собой нить, в которой молекулы связаны своими концевыми деспирализованными отделами. По протяженности протофибрилла не превышает длину 5—7 молекул коллагена. Более сложной структурой является микрофибрилла — ультрамикроягрегат коллагеновых молекул и протофибрилл, взаимодействующих боковыми поверхностями за счет разноименно заряженных участков, чередующихся по протяжению молекул. Микрофибрилла — наименьшая структура коллагена, выявляемая с помощью трансмиссионного электронного микроскопа, в составе коллагеновых фибрилл имеет нитевидную форму, толщину 3,5—5 нм и периодическую организацию 64 нм вдоль длинной оси. Предложены различные модели устройства тропоколлагеновых молекул в микрофибриллах. В наиболее логичном и аргументированном варианте микрофибрилла построена из 4—5 молекул, смещенных продольно одна по отношению к другой (смежной) молекуле на $1/4$ своей длины. Это связано с тем, что молекула коллагена имеет примерно 4 одинаковые по протяженности участка с преимущественным отрицательным или положительным зарядом, чередующимися вдоль длины молекулы. При боковом взаимодействии молекул происходит естественное смещение на $1/4$. Сформированная микрофибрилла имеет характерное распределение зарядов по своей протяженности, отличное от отдельной коллагеновой молекулы, но полностью соответствующее распределению зарядов у коллагеновых фибрилл. Это возможно при агрегации микрофибрилл по идентичным зонам распределения зарядов. Однако взаимодействие одинаково заряженных зон допустимо только при их нейтрализации протеогликановыми комплексами. Это, очевидно, и происходит после завершения образования микрофибрилл. В области полярных участков адсорбируются протеогликановые комплексы, блокируя их. При этом протеогликаны

становятся связующим элементом при интеграции микрофибрилл в фибриллу по принципу взаимодействия идентичных веществ.

Фибриллярный уровень. Его представляет коллагеновая фибрилла — микроагрегат микрофибрилл, контактирующих боковыми поверхностями в соответствии с одноименными зонами периодической организации. Ее диаметр колеблется от 20 до 400 нм, длина неопределенна. Фибриллы имеют спиральную форму, ветвятся. Выраженность спиральности и степень ветвления зависят от органной принадлежности коллагеновых фибрилл. Так, например, в хряще ветвление фибрилл особенно выражено, а в дерме — крайне редко. Исчерченность коллагеновых фибрилл обусловлена периодическим повторением вдоль их длинной оси смежных областей, отличающихся по электронной плотности. Средняя протяженность периода — 64 нм. С помощью контрастирования коллагеновых фибрилл солями тяжелых металлов внутри периода можно выявить от 6 до 12 тонких поперечных линий в зависимости от используемого контрастирующего вещества. Тонкая поперечная исчерченность коллагеновых фибрилл определяется специфической последовательностью расположения аминокислотных остатков в полипептидных цепях молекул коллагена. Темные линии отражают расположение полярных участков — наиболее реакционноспособных областей коллагеновых молекул, составляющих фибриллу, тогда как светлые полосы относятся к неполярным областям (рис. 6.5).

Приведенная характеристика фибрилл коллагена является общей для волокнистой соединительной ткани всех органов человека.

Волоконный уровень. Коллагеновые фибриллы могут существовать самостоятельно, но чаще объединяются в волокна. Волокно — это агрегат нескольких десятков и даже сотен коллагеновых фибрилл, сочленяющихся боковыми поверхностями за счет адгезивного действия протеогликанов.

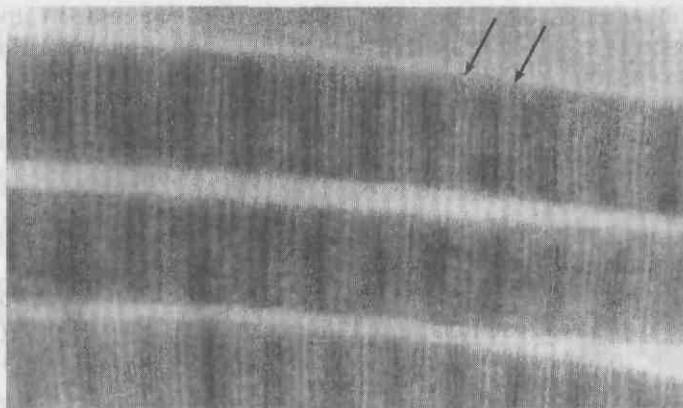


Рис. 6.5. Коллагеновые фибриллы коллагенового волокна дермы кожи человека на продольном срезе. Тонкая поперечная исчерченность (стрелки).

Электронная микрофотография. Контрастирование фосфорно-вольфрамовой кислотой. Ув. 100 000

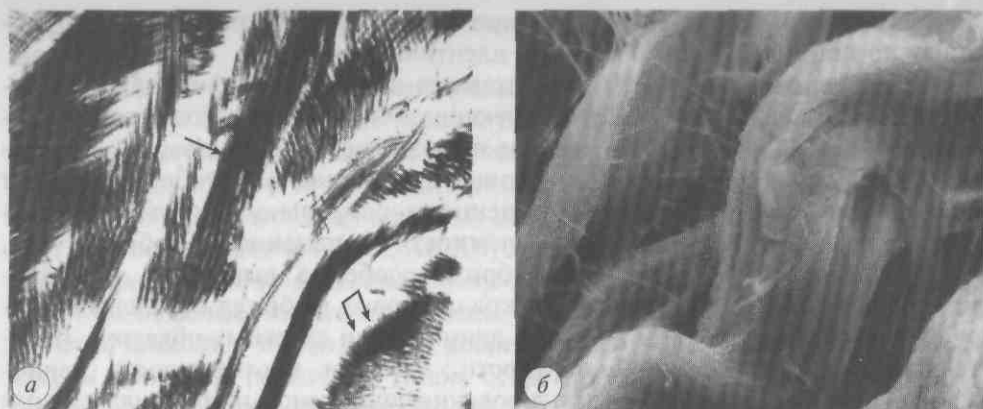


Рис. 6.6. Коллагеновые волокна на продольном (стрелка) и поперечном (косом) срезе (двойная стрелка). Участок дермы человека. *а* — ТЭМ. Контрастирование цитратом свинца и уранил-ацетатом. Ув. 10 000, *б* — СЭМ. Ув. 2000

Диаметр волокон варьирует от 0,5 до 20 мкм. Волокна могут объединяться в более толстые образования — пучки. Коллагеновые волокна имеют спиральную конформацию, хорошо видимую в растровом электронном микроскопе. Спиральная форма волокон показана не только морфологическими методами, но рассчитана теоретически путем математической обработки физико-химических данных. На поперечном срезе коллагеновые волокна имеют округлую, уплощенную или плоскую форму (рис. 6.6).

В строении коллагеновых волокон соединительной ткани наблюдаются различия, связанные с функцией данного конкретного органа или анатомического образования: варьируют количество фибрилл в составе волокна, диапазон эквивалентных диаметров фибрилл и их размерный профиль, степень спиральности, выраженность ветвления фибрилл и волокон, форма коллагеновых волокон. Коллагеновые и эластические волокна формируют волокнистый остов, который является пространственным композитом мобильно взаимодействующих волокон и фибрилл, связанных основным веществом с другими элементами соединительной ткани органа или анатомического образования.

Различаются следующие *типы волокнистых остовов*: ориентированный, слабоориентированный, неориентированный и смешанный.

Ориентированный — это тип остова, в котором основная масса волокнистых структур располагается параллельно друг другу (сухожилие, связка), давая диаграмму ориентации вытянутой эллипсовидной формы с коэффициентом анизотропии 20—50% и более (рис. 6.7). **Слабоориентированный** тип имеет коэффициент анизотропии от 7 до 20%. **Неориентированный** тип остова, построенный из волокнистых структур, расположенных без преимущественной ориентации (дерма, хрящ), имеет округлой формы диаграмму ориентации волокон, а коэффициент анизо-

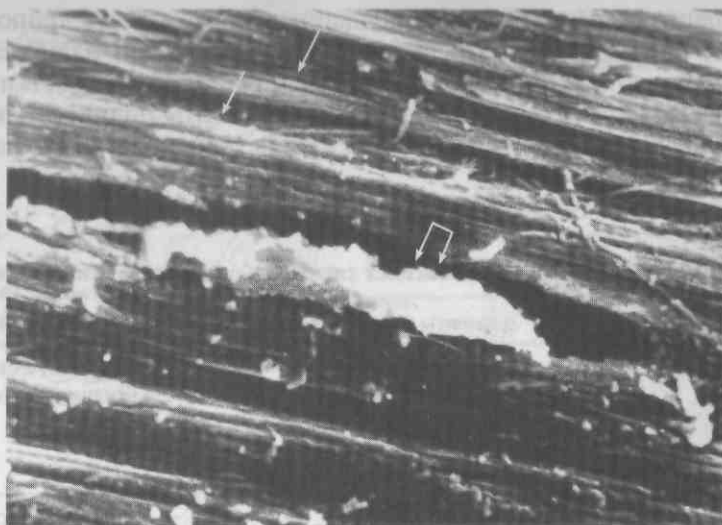


Рис. 6.7. Фрагмент волокнистого остова ахиллова сухожилия человека. Коллагеновые волокна (стрелки) расположены параллельно друг другу. Тендоцит (двойная стрелка) расположен между коллагеновыми волокнами. СЭМ. Ув. 3000

тропии не превышает 7%. Смешанный тип волокнистого остова, как правило, имеет слоистое строение (роговица, склера, надхрящница). Каждый слой имеет свою ориентацию волокон, отличную от соседней. Волокнистый остов включает в себя не только коллагеновые, но и эластические волокна, однако всегда преобладают коллагеновые структуры.

Уровни организации волокнистых структур соединительной ткани, составляющие их элементы и методы идентификации, представлены в табл. 6.1.

Биосинтез и фибрилlogenез коллагеновых структур. Сборка полипептидных цепей коллагенового белка происходит на полирибосомах ГЭС фибробластов — основных коллагенсинтезирующих клеток — по общим закономерностям белкового синтеза. Этот процесс протекает довольно быстро. Меченный тритием пролин, введенный в организм животных, через 3 мин. оказывается в большом количестве (около 83%) связанным с ГЭС. 5% пролина при этом обнаруживается в области комплекса Гольджи. Через 20 мин. количество меченого пролина над ГЭС уменьшается, над комплексом Гольджи достигает максимума, а затем метка появляется на поверхности фибробластов. Из трех полипептидных цепей, скручивающихся в тройную спираль, внутриклеточно образуется молекула проколлагена (рис. 6.8). На концах синтезированных молекул имеются небольшой длины концевые пропептиды, предотвращающие внутриклеточную полимеризацию молекул.

После выведения проколлагена во внеклеточное пространство, заполненное гелем основного вещества, концевые пропептиды отщепляются про-

коллаген-пептидазами. При этом коллаген превращается в тропоколлаген, приобретая способность к агрегации, т. е. образованию надмолекулярных структур. У молекул тропоколлагена небольшие концевые участки остаются неспирализованными (телопептиды). Эти фрагменты полипептидных α -цепей играют существенную роль во взаимодействии молекул коллагена друг с другом.

Таблица 6.1

Уровни организации волокнистых структур соединительной ткани

Уровни организации	Элементы различных уровней		Методы идентификации
Молекулярный	Молекулы: коллагеновый белок эластиновый белок микрофибриллярный гликопротеин протеогликаны		Биохимические Физико-химические
Надмолекулярный	Молекулярные агрегаты: коллагеновые протофибриллы коллагеновые микрофибриллы эластические микрофибриллы эластиновые филаменты		Трансмиссионная электронная микро- скопия (позитивное и негативное контрастирование) Электронная гистохи- мия Растровая и трансмис- сионная электронная микроскопия
Фибриллярный	Коллагеновые фибриллы Эластические фибриллы		- "-
Волоконный	Соединительнотканые волокна		- "-
	Качественная ха- рактеристика	Конформационная характеристика	Световая микроскопия Растровая электронная микроскопия Трансмиссионная электронная микро- скопия
	Коллагеновые Эластические Смешанные	Цилиндрические Уплощенные Плоские	
Тканевый	Соединительнотканый остов		Световая микроскопия Растровая электронная микроскопия
	Качественная ха- рактеристика по преобладающей структуре	Конструкционная характеристика	
	Коллагеновый Коллагеново-элас- тический Эластико-коллаген- новый	Ориентированный Слабоориентиро- ванный Неориентирован- ный Смешанный	

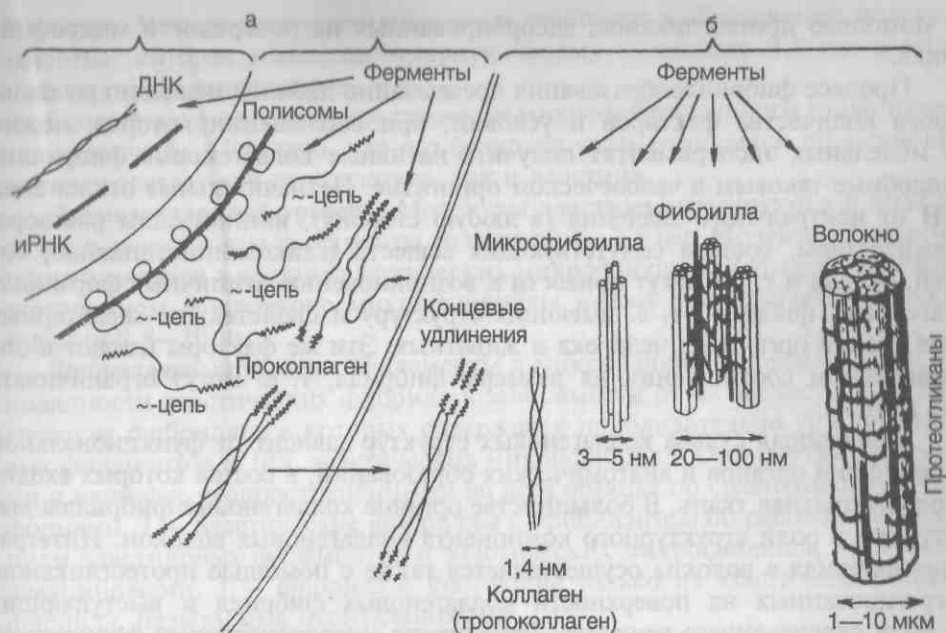


Рис. 6.8. Этапы биосинтеза коллагеновых молекул внутри клетки (а).
Образование надмолекулярных коллагеновых агрегатов (фибрилл и волокон)
во внеклеточном пространстве (б)

Прежде чем молекулы коллагена смогут вступить во взаимосвязь друг с другом, они должны быть сближены до расстояния, на котором проявится действие межмолекулярных сил, т. е. станет возможным возникновение электростатических и ковалентных связей. Наиболее вероятными факторами, способными осуществить сближение коллагеновых молекул, могут быть протеогликианы, образующиеся из гликозаминогликанов, синтезированных самим фибробластом, и плазменные белки. Обладая выраженной гидрофильностью, они связывают часть воды, находящуюся между молекулами коллагена, что, в свою очередь, приводит к их сближению. Изменение солевого состава окружающей среды активизирует функциональные группы, особенно концевых неспирализованных участков молекул тропоколлагена. Это объясняет то, что агрегация молекул коллагена в надмолекулярные структуры начинается со взаимодействия их концевых отделов, т. е. с образования нитей — протофибрилл.

Наряду с ростом протофибрилл в длину происходит и их боковая агрегация друг с другом. Протофибриллы являются первичными упорядоченными агрегатами молекул коллагена, обладающими способностью к образованию надмолекулярных структур большего диаметра. 4—5 протофибрилл, объединяясь, формируют коллагеновую микрофибриллу. Дальнейшее образование коллагеновых фибрилл идет за счет агрегации микрофибрилл между собой

с помощью протеогликанов, адсорбированных на поверхности микрофибрилл.

Процесс фибриллообразования чрезвычайно лабилен и зависит от большого количества факторов и условий, при соблюдении которых можно в модельных экспериментах получить нативные коллагеновые фибриллы, подобные таковым в человеческом организме. Незначительные отклонения рН от нейтрального значения (в любую сторону), ионной силы раствора, температуры, состава сопутствующих веществ (гликозаминогликанов, солей, белков и т. д.) могут привести к возникновению атипичных форм коллагеновых фибрилл, т. е. имеющих структуру и свойства, не характерные для тканей организма человека и животных. Эти же факторы влияют в определенном соотношении на размеры фибрилл, т. е. могут ограничивать их рост.

Дальнейшая судьба коллагеновых структур зависит от функциональной специфики органов и анатомических образований, в состав которых входит соединительная ткань. В большинстве органов коллагеновые фибриллы выступают в роли структурного компонента коллагеновых волокон. Интеграция фибрилл в волокна осуществляется также с помощью протеогликанов, агрегированных на поверхности коллагеновых фибрилл и выступающих в роли склеивающего вещества. Разрушение муколитическими ферментами этих протеогликанов приводит к разобщению фибрилл и разрушению волокна. Параметры коллагеновых волокон зависят от параметров составляющих их коллагеновых фибрилл, от состава окружающей среды, от механической мобильности органов или анатомических образований, в состав которых входят волокна.

ОРГАНИЗАЦИЯ ЭЛАСТИЧЕСКИХ СТРУКТУР

Эластические структуры являются другим важным волокнистым компонентом соединительной ткани. Основным свойством эластических структур является эластичность, или обратимая деформируемость, напоминающая свойства резины и полимерных каучуков. Именно это свойство и определяет место эластических структур в составе соединительнотканной основы органов.

Молекулярный уровень. Подобно коллагену, в состав молекулы эластина входит большое количество глицина (около 1/3 общего числа аминокислотных остатков), валина, аланина, пролина. В отличие от коллагена, эластин имеет низкое содержание оксипролина (около 1%) и характеризуется полным отсутствием триптофана, цистеина и метионина. Наиболее специфичным для молекул эластина являются два соединения — десмозин и изодесмозин, не встречающиеся в других белках. Эти соединения образуются в результате конденсации четырех остатков лизина. Растворимым предшественником эластина является тропоэластин, которых соответствует по аминокислотному составу эластину, но не содержит десмозинов. Пространственная форма полипептидных цепей эластина определяет его вторичную

структуру. Четыре полипептидных цепи участвуют в образовании молекулы эластина, которая имеет глобулярную форму и диаметр 2,8 нм и видна в электронном микроскопе.

Сведения о молекулярном строении микрофибриллярного гликопротеина ограничены. Известно, что его белковая часть отличается по аминокислотному составу как от коллагена, так и эластина.

Надмолекулярный уровень. Молекулы эластина агрегируются в виде цепочек в эластиновые филаменты толщиной 3—3,5 нм. Молекулы гликопротеина находятся в составе эластических микрофибрилл. В трансмиссионном электронном микроскопе микрофибриллы имеют вид трубчатых структур толщиной 8—10 нм.

Фибриллярный уровень. Филаменты и микрофибриллы образуют три разновидности эластических фибрилл в зависимости от их зрелости: 1 — эластические фибриллы, в которых содержится приблизительно 90% эластиновых филаментов и 10% эластических микрофибрилл. Они считаются зрелыми и наиболее распространенными во всех органах по сравнению с другими формами. 2 — эластические фибриллы с приблизительно равным соотношением эластиновых филаментов и эластических микрофибрилл, называемые элауниновыми. 3 — фибриллы, состоящие только из эластических микрофибрилл, называемые окситалановыми.

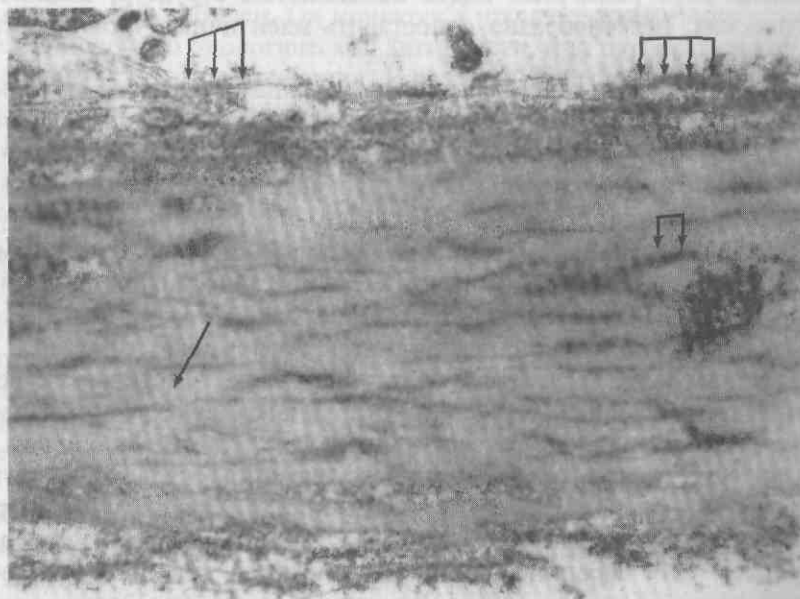


Рис. 6.9. Эластическая фибрилла дермы человека на продольном срезе. Центральное аморфное вещество (стрелка). Скелетные фибриллы (двойная стрелка). Эластические микрофибриллы (тройная стрелка). Кортиковое вещество (4 стрелки). Электронная микрофотография. Контрастирование цитратом свинца и уранилацетатом. Ув. 20 000

Первыми в процессе эластогенеза появляются окситалановые фибриллы. Однако не всегда фибриллы, образованные только эластическими микрофибриллами, созревают в следующую форму, элауниновую.

В зрелых эластических фибриллах центральная часть не импрегнируется солями тяжелых металлов и выглядит гомогенной. В связи с этим она получила название аморфного компонента. На продольных срезах в ней нитевидные ветвящиеся структуры расположены параллельно длинной оси фибриллы. Эти структуры именуется скелетными фибриллами. По периферии аморфный компонент имеет более высокую электронную плотность, в связи с чем эту область называют корковым веществом. Контур эластических фибрилл неровный, обнаруживаются многочисленные углубления и выпячивания, которые имеют неупорядоченный характер и неодинаково выражены на протяжении фибриллы. Фибриллы имеют волнообразную или спиральную форму, ветвятся, что, по-видимому, способствует выполнению ими специфической механической функции (рис. 6.9).

Эластические фибриллы по своим размерам соответствуют коллагеновым волокнам. Именно этот признак дал основание обозначить эластические фибриллы эластическими волокнами. Однако ультраструктурный анализ показал, что они соответствуют уровню организации коллагеновых фибрилл. Поэтому для более четкого представления и сравнения иерархий организации двух различных видов волокнистых структур, коллагеновых и эластических, целесообразно сопоставить идентичные уровни организации (см. таблицу 6.1).

Волоконный уровень. Эластическими волокнами названы волокнистые образования, состоящие из двух или большего числа эластических фибрилл, взаимодействующих боковыми поверхностями с помощью протеогликанов. Волокна могут быть цилиндрическими, уплощенными и плоскими (эластические мембраны), могут ветвиться или имеют спиральную форму. При взаимодействии коллагеновых и эластических фибрилл образуются смешанные виды волокон. В дерме основная масса эластических фибрилл и волокон располагается параллельно поверхности кожи. Между ними находятся фибриллы и волокна, идущие перпендикулярно поверхности кожи.

В сухожилиях и выйной связке большая часть эластических волокон и фибрилл ориентирована параллельно друг другу. Между ними имеются поперечно и тангенциально расположенные эластические фибриллы.

В стенках крупных сосудов основу эластического каркаса образуют эластические мембраны. Их плоскости располагаются параллельно внутренней поверхности стенки сосуда. Эластические мембраны образуют циркулярную конструкцию. Они черепицеобразно наслаиваются друг на друга, образуя несколько этажей в стенке сосуда. В межмембранных пространствах находятся эластические фибриллы и волокна, расположенные без преимущественной ориентации. Они могут переходить через фенестры (окна или отверстия) в эластических мембранах из одного межмембранного пространства в другое, обеспечивая единство эластического каркаса.

ОСНОВНОЕ ВЕЩЕСТВО

Важной частью межклеточного вещества соединительной ткани является основное вещество. Эта гелеобразная субстанция, представляющая собой метаболическую, интегративно-буферную многокомпонентную среду соединительной ткани организма, которая окружает клеточные и волокнистые структуры соединительной ткани, нервные и сосудистые элементы. По происхождению компоненты основного вещества можно подразделить на три группы: вещества, привнесенные кровью (вода, неорганические ионы, плазменные белки, мочевины); продукты метаболизма паренхиматозных клеток и продукты жизнедеятельности соединительнотканых клеток на разных стадиях организации (растворимые предшественники волокнистых белков, протеогликанов, гликопротеинов и комплексов, образованных ими).

Часть веществ перемещается от капилляров к клеткам, обеспечивая их жизнедеятельность. Продукты метаболизма, предназначенные для выведения их из организма, перемещаются в противоположном направлении.

Часть продуктов синтеза соединительнотканых клеток вместе с водой образует гелеобразную субстанцию, в которой происходят все метаболические процессы. Компоненты этой субстанции также подвергаются постоянному обновлению, а из молекул коллагена и эластина с участием гликопротеинов строятся более сложные надмолекулярные агрегаты (микروفибриллы, фибриллы, волокна). Состав интегративно-буферной метаболической среды чрезвычайно лабилен. Он меняется в процессе жизни организма, различных периодов его биологической активности, при патологических состояниях общего и местного значения. Изменения состояния белково-протеогликанового геля существенным образом сказываются на скорости доставки питательных веществ клеткам и выведению их метаболитов из организма. Окружая волокнистые структуры, основное вещество стабилизирует их пространственное положение, обеспечивая динамическое состояние их взаимоотношений. Гелеобразная субстанция объединяет волокнистые структуры в единый функциональный комплекс.

Углеводно-белковые полимеры отличаются большим разнообразием структур. Это определяется составом и степенью полимеризации углеводных и пептидных компонентов, характером ковалентных связей между углеводными и пептидными цепями, числом и типом разветвлений. Наиболее изученными из них являются протеогликановые и гликопротеиновые.

Протеогликановые — это высокомолекулярные белково-углеводные соединения, в которых пептидная и полисахаридная части молекул соединены прочной ковалентной связью, т. е. представляют собой истинные химические соединения (рис. 6, 10). Они связывают большую часть воды основного вещества.

Углеводные части протеогликанов — гликозаминогликаны — это линейные неразветвленные полимеры, построенные из повторяющихся дисахаридных единиц. Каждая дисахаридная единица содержит гексозамин и другой моносахарид, которым может быть гексуроновая кислота или галактоза. Число повторяющихся дисахаридных единиц в структуре полимеров может

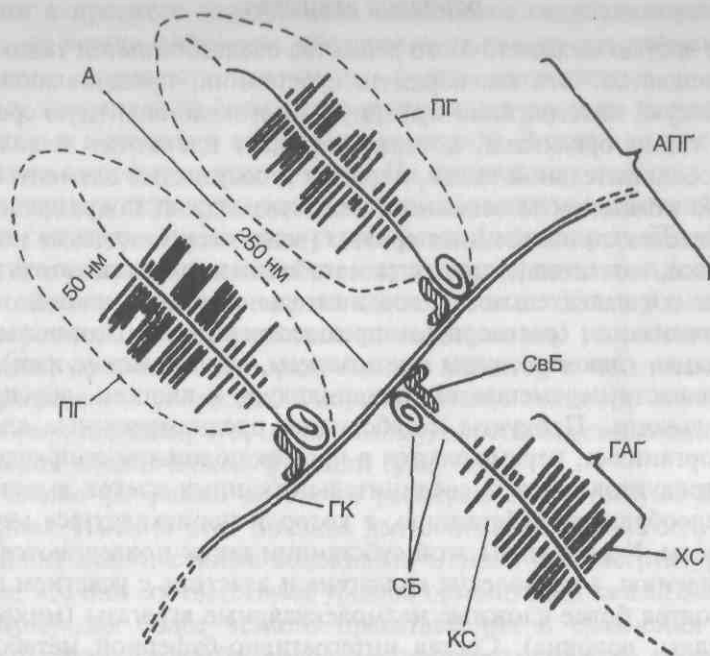


Рис. 6.10. Строение протеогликанового агрегата (АПГ). ПГ — протеогликаны, субъединица (мономер) агрегата; ГАГ — гликозаминогликаны: ХС — хондроитинсульфат; КС — кератансульфат; СБ — стержневой белок; СвБ — связующий белок; ГК — гиалуроновая кислота

варьировать от 56 до 50 000. В настоящее время известно 8 разновидностей гликозаминогликанов соединительной ткани. Это гиалуроновая кислота, хондроитин, хондроитин-4-сульфат, хондроитин-6-сульфат, дерматан-сульфат, кератансульфат, гепарансульфат и гепарин.

Группа гликозаминогликанов как полиэлектролитов обладает способностью связывать воду в экстрацеллюлярных пространствах, регулировать ионный состав основного вещества и осмотическое давление в соединительной ткани, содержащей около 1/5 всей воды организма. Эти вязкие полярные вещества придают соединительной ткани свойства молекулярного сита. Оно проницаемо для кислорода и двуокиси углерода, но предохраняет органы от проникновения чужеродных тел и возбудителей болезней. Соотношения различных гликозаминогликанов в разных органах неодинаковы.

Гиалуроновая кислота — отличается от других гликозаминогликанов самой высокой молекулярной массой, достигающей 1 000 000 дальтон и большой протяженностью молекулы (85 мкм), состоит из 25—50 тыс дисахаридных мономеров. Основной функцией гиалуроновой кислоты является связывание воды. В результате этого взаимодействия образуется гелеобразная субстанция, окружающая клеточные и волокнистые структуры, кровенос-

ные сосуды и нервные элементы. Гиалуроновая кислота связывает очень большой объем жидкости, заполняющей промежутки между ее молекулами. Это количество воды в 10 000 раз превышает объем сухого вещества. Гиалуроновая кислота существенно влияет на проницаемость ткани. Разрушение ее путем воздействия специфическим ферментом (гиалуронидазой) приводит к увеличению проницаемости соединительной ткани.

Хондроитинсульфаты также обладают способностью связывать воду, однако, имея значительно меньшую массу молекулы (30 000—50 000 Д), они не охватывают такое большое пространство, как гиалуроновая кислота.

Гликопротеины — класс соединений белка с олигосахаридами (тексозы, маннозы, фукозы, сиаловые кислоты). Характерным для них является положительная ШИК-реакция. К ним относятся 4 группы: растворимые гликопротеины, включающие глобулины плазмы крови, нерастворимые гликопротеины, связанные с протеогликанами, гликопротеины кальцинированных тканей, фиксирующие минеральные компоненты, и гликопротеины, связанные с коллагеном.

Фибронектин — главный поверхностный гликопротеин фибробласта (молекулярная масса — 220 000 Д) распространяется во внеклеточное пространство и в плазму крови. В межклеточном пространстве он связан главным образом с коллагеном, выполняя роль своеобразного клея, обуславливает подвижность, рост и специализацию клеток.

Ламинин — компонент базальной мембраны, состоит из 3 полипептидных цепочек, связанных между собой дисульфидными мостиками, а также с V типом коллагена и поверхностными рецепторами клеток (молекулярная масса — 220 000—440 000 Д).

Гепарин — гликозаминогликан, состоящий из глюкуроновой кислоты и глюкозамина. Молекулярная масса гепарина — 16 000—20 000 Д. Гепарин вырабатывается тучными клетками. В отличие от гиалуроновой кислоты и хондроитинсульфата, он устойчив к действию гиалуронидазы и разрушается в тканях при участии фермента гепариназы. Продукт этой реакции — урогепарин — выводится из организма через почки. Гепарин является естественным противосвертывающим фактором крови. Его применяют для профилактики и лечения тромбоземболических заболеваний.

Вода — один из важных компонентов основного вещества соединительной ткани. Будучи растворителем большинства веществ организма, она является частью метаболической среды. В воде происходят процессы диффузии и активного транспорта молекул. Одновременно вода разобщает структурные тканевые элементы, поддерживая их пространственное взаимоотношение. Вода выступает также в роли биологического амортизатора при механических воздействиях на ткань или орган за счет возможности ее перемещения в экстрацеллюлярных и межволоконных пространствах. В соединительной ткани вода фиксирована за счет различных связей.

Кроме вышеуказанных компонентов в состав основного вещества входят липиды, альбумины и глобулины крови, минеральные соли натрия, калия, кальция, магния и др.

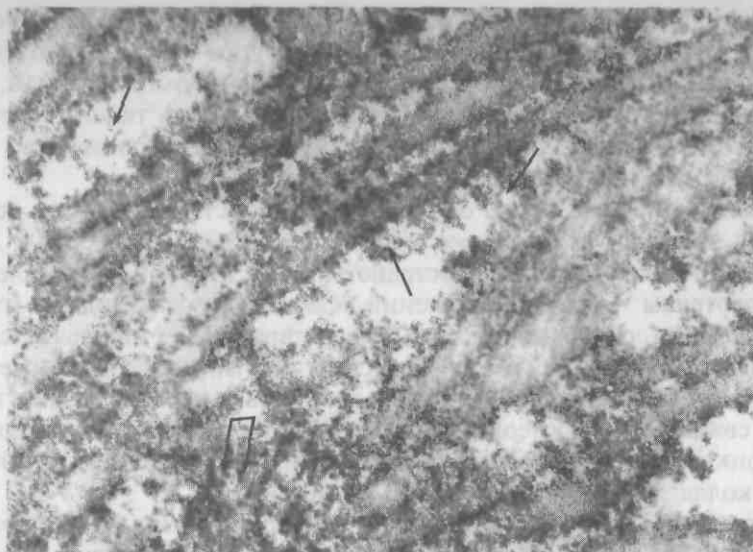


Рис. 6.11. Коллагеновые фибриллы средней оболочки аорты на продольном и поперечном срезах. Рутений-положительные структуры: нити и гранулы (стрелки), аморфное вещество (двойная стрелка). Электронная микрофотография. Окрашивание рутениевым красным. Ув. 50 000

Из всех компонентов основного состава вещества в настоящее время морфологическими, гистохимическими и электронно-микроскопическими методами выявляются только протеогликаны. Последние неразрывно связаны с волокнистыми элементами всех уровней их организации.

На молекулярном уровне организации волокнистых элементов вещества полисахаридной природы входят в состав молекул коллагена и микрофибрилярного гликопротеина эластических фибрилл в виде моносахаров.

На надмолекулярном уровне вещества полисахаридной природы обнаруживаются с помощью рутениевого красного в форме: 1) рутений-положительных стержней толщиной 20—30 нм в центральной части коллагеновых фибрилл; 2) рутений-положительных гранул, расположенных равномерно во всем объеме коллагеновых фибрилл; 3) шести рутений-положительных линий в одном периоде коллагеновых фибрилл. К данному уровню в эластических фибриллах относятся: рутений-положительные включения в аморфном веществе эластических фибрилл и гранул рутения красного, расположенные по периферии эластических микрофибрилл.

Фибриллярный уровень характеризуется наличием рутений-положительных оболочек, окружающих коллагеновые и эластические фибриллы. Их толщина составляет 10—18 нм.

Для волоконного уровня характерно мелкогранулярное рутений-положительное вещество, которое в разной степени заполняет межфибрилярные промежутки внутри волокон.

На тканевом уровне организации волокнистых элементов структурированные протеогликаны располагаются между волокнами и фибриллами, из которых построен каркас органа. Они образуют своеобразную рутений-положительную сеть с ячейками различных размеров. Наибольшие размеры ячейки имеют в дерме и подкожной основе, наименьшие — в гиалиновом хряще.

Все рутений-положительные структуры протеогликановой природы взаимосвязаны и переходят друг в друга, образуя таким образом свою непрерывную систему, находящуюся в структурном единстве с волокнистым остовом (рис. 6.11). Формы структурированных протеогликанов зависят от вида гликозаминогликана и белка, входящих в их состав. В зависимости от органной принадлежности также существуют определенные различия в структуре и распределении протеогликанов основного вещества.

ОРГАННАЯ СПЕЦИФИЧНОСТЬ СОЕДИНИТЕЛЬНЫХ ТКАНЕЙ

Органная специфика соединительной ткани формируется в процессе органогенеза, и ее морфологические проявления, адекватно отражающие специфичность обменных процессов в тканевых структурах, наблюдаются уже на ранних стадиях развития: признаки дифференцировки клеток мезенхимы отмечены у ранних зародышей человека, начиная с 8-сомитной стадии. Первым гистохимическим признаком дифференцировки клеток мезенхимы является накопление гликогена в клетках, а позднее — гиалуроновой кислоты и хондроитинсульфатов.

В органах желудочно-кишечного тракта (желудок, кишка, поджелудочная железа) мезенхима превращается в молодую соединительную ткань к концу 7-й недели эмбриогенеза. В собственной пластинке слизистой оболочки начинается раньше и быстрее заканчивается дифференцировка клеток и образование коллагеновых волокон. Этот процесс сопровождается интенсификацией метаболизма полисахаридов, нуклеопротеинов, повышенной активностью кислой фосфатазы, лактат- и алкогольдегидрогеназы. По-видимому, одним из механизмов, приводящих к асинхронному развитию соединительной ткани различных органов, являются особенности взаимодействий между эпителием и развивающейся соединительной тканью.

Соединительная ткань сердца составляет мягкий остов, необходимый для сокращения предсердий и желудочков. В связи с разными гемодинамическими условиями в правой и левой половинах сердца, а также в предсердиях и желудочках, организация соединительной ткани неодинакова. Концентрация коллагена в миокарде предсердий в 2,5 раза выше, чем в одноименных желудочках, а в правых отделах сердца выше, чем в левых. Примечательно также, что при гипертрофии миокарда это соотношение остается прежним, что указывает на развитие соединительнотканых прослоек одновременно с гипертрофией мышечных элементов. Коллагеновые и эластические волокна в створке клапанов имеют характерное расположение: коллагеновые — на стороне, обращенной к желудочкам, а эластические — на предсердной стороне. В основном веществе много глико- и мукопротеинов, на долю ко-

торых приходится 64—72% от всего количества гексозаминов, находящихся в тканях клапанов. В клапанах сердца человека сначала преобладает гиалуроновая кислота, а хондроитинсульфатов значительно меньше. С возрастом содержание гиалуроновой кислоты в сердечных клапанах снижается, а количество хондроитинсульфата увеличивается. Органоспецифичным вариантом соединительной ткани сердца считают хондроидную ткань.

Соединительная ткань печени у человека слабо развита. Тем не менее, она разделяет паренхиму органа на дольки, сопровождая соответствующие междольковые и вокругдольковые сосуды. Среди волокон преобладают коллагеновые, эластических элементов очень мало. Содержание коллагена в печени взрослых людей достигает 2,8 г на 100 г сухой ткани. С возрастом количество коллагена повышается, что проявляется в утолщении междольковых соединительнотканых прослоек и внутридольковых ретикулярных волокон.

Соединительная ткань почки в виде тонких прослоек окружает нефроны и сосуды. С возрастом количество коллагеновых и эластических волокон перитубулярной и периваскулярной соединительной ткани возрастает. Сульфатированные и несulfатированные гликозаминогликаны (хондроитинсульфат и гиалуроновая кислота) содержатся примерно в равных количествах. Гиалуроновая кислота, в основном, находится в мозговом веществе почек. Степень полимеризации основного вещества зависит от возраста, причем базальные мембраны канальцев нефронов и клубочков являются наиболее лабильными образованиями. В перитубулярной соединительной ткани с возрастом обнаружено накопление гликозаминогликанов основного вещества, сопровождающееся значительным утолщением субэпителиальных и субэндотелиальных базальных мембран, запустеванием кровеносных капилляров.

С возрастом нарастание количества коллагена в почках, изменение степени полимеризации основного вещества ведут к снижению фильтрационно-реабсорбционных процессов и развитию олигурии, уменьшению канальцевой реабсорбции фосфора, увеличению удельного веса мочи и др.

Многообразные функции соединительной ткани неодинаково выражены в конкретных органах. Соответственно и клеточный состав, и межклеточное вещество имеют характерные отличия. Общая закономерность такова: чем выраженнее опорная, механическая функция, тем плотнее соединительная ткань, и наоборот, чем сильнее развита трофическая функция, тем менее плотная волокнистая часть соединительной ткани и гидрофильнее межклеточное вещество.

Три группы структурных компонентов соединительной ткани — клетки, волокна, основное вещество — имеют характерные для каждого органа соотношения, архитектонику, метаболические и функциональные особенности. Так, в нерастяжимых тканях (печень, почки, семенники) в соединительной ткани преобладают густые сети коллагеновых волокон при почти полном отсутствии эластических элементов. В органах, которым свойственно растягиваться (легкие, желудок и др.), в соединительной ткани, наряду с коллагеновыми, имеется много эластических волокон, образующих крупнопетлистые сети.

В исследованиях по экспериментальному моделированию органогенеза и дифференцировки тканей прослежено образование органоспецифической соединительной ткани под имплантатами культивированного эпителия щитовидной и околощитовидной желез, печени, почки, канальцев семенника и др. Так, при культивировании эпителия щитовидной железы вокруг него соединительная ткань интенсивно васкуляризована, капиллярная сеть оплетает новообразование фолликулы, а сама волокнистая соединительная ткань приобретает строение, характерное для стромы щитовидной железы. При культивировании ткани печени эпителиальные пролифераты оказываются в тесном контакте с капиллярным руслом, по строению напоминающему синусоидные капилляры в развивающейся печени. Таким образом, культивируемые ткани наряду с собственными органоспецифическими особенностями роста и дифференцировки обладают и органоспецифически индуктивными свойствами.

Нередко выделяют соединительные ткани со специальными свойствами, куда относят жировую, ретикулярную, слизистую, пигментную. Однако, на наш взгляд, это традиционное выделение подгрупп соединительной ткани обосновано недостаточно. Фактически речь идет об органных разновидностях соединительной ткани, отличающихся лишь большим количеством однотипных клеток.

Слизистая соединительная ткань, встречающаяся в норме лишь в пупочном канатике, отличается богатством мукоидного основного вещества, выполняющего амортизационную функцию.

Выделение пигментной ткани вызывает сомнение, так как это не мезенхимное производное, а нейральное (из нервного гребня). Иногда различают лишь пигментоциты в соединительной ткани. Это, на наш взгляд, объективно и целесообразно, так же как описывать лейкоциты в соединительной ткани, хотя они и не являются клетками этой ткани.

СОЕДИНИТЕЛЬНАЯ ТКАНЬ ОРГАНОВ С БИОМЕХАНИЧЕСКОЙ ФУНКЦИЕЙ

СОЕДИНИТЕЛЬНАЯ ТКАНЬ СУХОЖИЛИЙ

По строению и тканевому составу — это плотная волокнистая оформленная соединительная ткань, главным компонентом которой являются толстые плотно и параллельно расположенные коллагеновые волокна. Между ними располагаются фиброциты и небольшое количество фибробластов. Тонкие отростки фиброцитов залегают в промежутках между волокнами и пучками волокон, тесно соприкасаясь с ними.

Каждый пучок коллагеновых волокон, отделенный от соседнего слоем фиброцитов, называется пучком первого порядка. Несколько пучков первого порядка, окруженных тонкими прослойками рыхлой волокнистой соединительной ткани, составляют пучки второго порядка. Прослойки рыхлой волокнистой соединительной ткани, разделяющие пучки второго порядка, называют эндотендинием. Из пучков второго порядка слагаются пучки

третьего порядка, разделенные более толстыми прослойками рыхлой соединительной ткани (перитендиний). По волокнистой соединительной ткани, разделяющей пучки 1-го, 2-го и 3-го порядков, проходят кровеносные сосуды, питающие сухожилие, а также нервы и проприоцептивные нервные окончания, посылающие в центральную нервную систему сигналы о состоянии натяжения сухожилия.

В ахилловом сухожилии основа — волоконная и коллагеновая, а в выйной связке — волоконно-фибрилярная коллагено-эластическая. Для сухожилия характерна выраженность ветвления коллагеновых фибрилл и группировка фибрилл по величине диаметров: 30—70 нм и 150—200 нм. В выйной связке большая часть коллагеновых фибрилл однородна (диаметр 60—70 нм), ветвление фибрилл встречается крайне редко. Как в сухожилии, так и в связке волокнистые элементы всех уровней организации имеют анизотропный характер построения (коэффициент анизотропии составляет более 50%).

Интерстициальное пространство в соединительной ткани сухожилия занимает 23% всего тканевого объема. Это пространство можно подразделить на межволоконные и межфибрилярные промежутки, шириной соответственно 100 — 0,15 мкм и 150 — 5 нм. Межволоконные промежутки составляют 67% всего объема интерстициального пространства, а межфибрилярные — 33%.

СОЕДИНИТЕЛЬНАЯ ТКАНЬ ФИБРОЗНЫХ МЕМБРАН

К этой разновидности плотной волокнистой соединительной ткани относят фасции, апоневрозы, сухожильный центр диафрагмы, твердую мозговую оболочку, склеру, надхрящницу, а также белочную оболочку яичника и яичка и др. Фиброзные мембраны трудно растяжимы вследствие того, что пучки коллагеновых волокон и лежащие между ними фибробласты и фиброциты располагаются в определенном порядке в несколько слоев друг над другом. В каждом слое волнообразно изогнутые пучки коллагеновых волокон идут параллельно друг другу и ориентированы в одном направлении, но не совпадающем с направлением в соседних слоях. Отдельные пучки волокон переходят от одного слоя в другой, связывая их между собой. Кроме пучков коллагеновых волокон в фиброзных мембранах есть эластические волокна.

Такие фиброзные структуры, как надкостница, склера, белочная оболочка яичка, капсула суставов и др. характеризуются менее правильным расположением пучков коллагеновых волокон и большим количеством эластических волокон по сравнению с апоневрозами.

СОЕДИНИТЕЛЬНАЯ ТКАНЬ СЕТЧАТОГО СЛОЯ ДЕРМЫ

Это плотная неоформленная волокнистая соединительная ткань, построенная из клеточных элементов фибробластического ряда, волокон (коллагеновых и эластических) и основного вещества. Среди неориентированных коллагеновых волокон соединительной ткани кожи преобладают цилиндрические и уплощенные. Вместе с самостоятельно существующими

коллагеновыми и эластическими фибриллами волокна формируют волокнистый остов кожи. Преимущественная ориентация в каком-либо направлении отсутствует. Большая часть коллагеновых фибрилл дермы имеет диаметр 90—110 нм. Ветвление фибрилл встречается редко. Фибриллы, входящие в состав волокон, располагаются параллельно друг другу.

В основном веществе представлены все формы структурированных протеогликанов. В интерстициальных пространствах диапазон промежутков между волокнами составляет от 0,15 до 10 мкм, а между фибриллами внутри волокон (межфибрилярные пространства) — от 150 до 5 нм. В обезвоженных образцах дермы интерстициальное пространство занимает 45—50% тканевого объема. Межволоконные промежутки составляют 88%, а межфибрилярные — 12% общего объема интерстициального пространства. Наиболее часто встречаются промежутки размером 6—15 мкм, составляющие 53% от общего объема этого пространства.

В дерме отдельных топографических областей кожного покрова основное вещество закономерно различается. Наиболее высока концентрация гликозаминогликанов в коже ягодиц и пяток, несколько меньше — в коже спины, верхней части живота и груди, еще меньше — в нижней их части. Отмеченные особенности отражают, в первую очередь, механическую (опорную) функцию соединительной ткани этих областей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Афанасьев Ю. И.* Органная специфичность соединительной ткани// Проблемы гистофизиологии соединительной ткани.— Новосибирск, 1989.— С. 9—21.
- Кэпп Я.* Макрофаги: Пер. с англ.— М.: Медицина, 1978.
- Михайлов А. Н.* Химия и физика коллагена кожного покрова.— М.: Легкая индустрия, 1980.
- Омельяненко Н. П.* Закономерности структурной организации волокнистой стромы некоторых органов человека// Арх. анат.— 1984.— Вып. 8.— С. 65—75.
- Пальцев М. А., Иванов А. А.* Межклеточные взаимодействия.— М.: Медицина, 1995.
- Серов В. В., Шехтер А. Б.* Соединительная ткань.— М.: Медицина, 1981.
- Слуцкий Л. И.* Биохимия нормальной и патологически измененной соединительной ткани.— Л.: Медицина, 1969.
- Шаповалов Ю. Н., Брусиловский А. И., Троценко Б. В.* Закономерности асинхронного развития тканей у человека// Морфогенез и регенерация. Тр. Крымского мед. ин-та.— Харьков, 1973.— Т. 49.— С. 44—53.
- Юрина Н. А., Радостина А. И.* Морфофункциональная гетерогенность и взаимодействие клеток соединительной ткани.— М.: УДН им. Лумумбы, 1990.

СКЕЛЕТНЫЕ ТКАНИ

Общая характеристика, классификация и гистогенез

Скелетные ткани — хрящевые и костные — разновидность тканей внутренней среды. Они обеспечивают гомеостаз, выполняют защитную, трофическую и опорную функции. Основной особенностью этих тканей является то, что они представляют собой систему «клетки — межклеточное вещество». Последнее имеет специфическую организацию. Классификация скелетных тканей представлена в табл. 7.1

Таблица 7.1

Классификация скелетных тканей

Скелетные ткани		
Хрящевые ткани	Костные ткани	Дентин и цемент зуба
— гиалиновая	— грубоволокнистая, или ретикулофиброзная	
— эластическая	— тонковолокнистая, или пластинчатая	
— волокнистая		

В связи с вопросами классификации скелетных тканей возникает необходимость определить место понятиям «остеоид» и «эмаль» (последней, как структуре, возникающей из клеток эктодермального происхождения).

Остеоид определяется в эмбриональном остеогенезе, как этап существования остеогенного островка с неминерализованным органическим матриксом, и в зрелых костях скелета в тех участках, где осуществляется перестройка костной ткани. В связи с этим остеоидную ткань можно рассматривать как незрелую костную ткань, предшествующей грубоволокнистой или тонковолокнистой костным тканям. Остеоид характеризуется наличием островков остеобластов, между которыми располагается сеть коллагеновых волокон, гликозаминогликанов, гликопротеинов и неколлагеновых белков. Образовавшееся межклеточное вещество по форме соответствует окончательной структуре формирующейся трабекулы кости, но отличается тем, что не пропитано солями кальция.

Образование эмали из системы клеток, характеризующихся особенностями структуры, спецификой межклеточных взаимодействий и отношением к дентину, а также наличием этапа минерализации органического мат-

рикса, осуществляющегося энамелобластами, позволяет считать эмаль структурой, которая может быть внесена в классификацию скелетных тканей.

Эмбриональный гистогенез скелетных тканей. Детальное описание эмбрионального развития скелета человека представлено в специальной литературе, остановимся лишь на основных вехах. В соответствии с филогенетическим анализом можно выделить несколько участков зародыша, в которых происходят преобразования клеток мезенхимы в скелетогенные зачатки. Существует точка зрения о том, что мезенхима создается миграцией клеток из очагов мезодермы и эктодермы.

К началу 4-й недели развития эмбриона происходит разделение околоосевой мезодермы на сомиты. Вентромедиальные части сомитов образуют склеротомы, из которых в дальнейшем развиваются скелетные ткани головы и туловища. В качестве индуцирующего фактора выступают клетки эктодермы.

Мезенхима, окружающая развивающийся головной мозг и формирующиеся органы чувств, дифференцируется в скелетогенный зачаток. Специфические морфогенетические условия обуславливают дифференцировку с формированием хрящевой и костной тканей в определенных участках мозгового и лицевого черепа, хрящей носа и ушных раковин. К концу эмбрионального и к началу плодного периода развития (8—9-я недели эмбриогенеза) заканчивается формирование хрящевого скелета осевого отдела черепа. Затем хондроидная ткань подвергается замещению костной тканью.

Зачатки рук и ног появляются асинхронно — вначале формируются зачатки верхних конечностей. Часть клеточных элементов склеротомов мигрирует в формирующиеся почки конечностей, образуя сначала перепончатые, а затем хондроидные и костные ткани органов скелета конечностей.

Позвоночные дуги формируются из скопления клеток мезенхимы, распространяющихся в дорсальном направлении.

В зачатках зубов эмбриональный эпителий эктодермального происхождения дифференцируется в энамелобласты, дающие в последующем эмаль; мезенхима зубного сосочка — в одонтобласты, продуцирующие дентин. Расположенные на границе формирующегося дентина корня зуба мезенхимные клетки образуют специфический вид скелетогенной ткани — цемент.

Секреция скелетогенными клетками различных в качественном и количественном составе молекул и их самосборка в околклеточной области ведет к формированию отличающегося по биохимическим и биофизическим качествам межклеточного вещества, обуславливающего специфику взаимодействия клеток между собой и с внеклеточным веществом, что отражается на образовании скелетных тканей.

Таким образом, эмбриональный гистогенез скелетных тканей происходит из одного источника — мезенхимы, в условиях индуцирующего влияния эктодермы. Во всех случаях генетическая детерминированность, связанная с изменением активной части генома в относительно однородных клетках мезенхимы, реализуется в изменении внутриклеточной организации и в биосинтезе молекул для того или иного вида межклеточного вещества.

Хрящевые ткани

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И КЛАССИФИКАЦИЯ

Хрящевые ткани — это особый вид соединительных тканей, состоящий из хрящевых клеток (хондробластов и хондроцитов) и матрикса, характеризующегося специфическим составом макромолекул и их пространственной организацией. По своим физико-химическим свойствам — это гель. В хрящевой ткани содержится 70—80% воды, 10—15% органических веществ, 4—7% минеральных солей.

У плода хрящевая ткань выполняет формообразовательную функцию, а в постнатальном онтогенезе — опорную.

Хрящевые ткани обладают высокой механической прочностью на сжатие и растяжение, упругостью, способностью к интенсивному и быстрому росту в условиях отсутствия кровеносных сосудов. Вместе с этим эти ткани имеют низкую механическую прочность при динамических, переменных нагрузках, характерных для скелета рычажного типа, выраженную зависимость от диффузионно-нагрузочного механизма трофики и принимают незначительное участие в метаболических процессах организма.

Различают три вида хрящевых тканей: гиалиновую, эластическую и волокнистую, особенности строения которых проявляются в цитоархитектонике, качественном составе и пространственной упаковке макромолекул матрикса, продуцируемых хондробластами и хондроцитами.

ГИСТОГЕНЕЗ И СТРОЕНИЕ ХРЯЩЕВОЙ ТКАНИ

Эмбриональный хондрогистогенез. Хрящевая ткань развивается из мезенхимы в три стадии. На первой стадии (стадия агрегации) формируется склетогенный зачаток. Признаки образования хрящевой ткани появляются в виде сгущения мезенхимы, которая терминологически определяется как склеробластема, или прехондральная мезенхима. Мезенхима уплотняется, выявляется гиперплазия клеток. Малодифференцированные пролиферирующие клетки имеют слабобазофильную цитоплазму, округлое ядро с рыхло расположенным хроматином. Клетки плотно прилежат друг к другу. Они продуцируют коллаген I типа, гиалуроновую кислоту и фибронектин. Последний способствует адгезии клеток, что приводит к их агрегации. Детерминированность этих клеток к хондрогенезу ни морфологически, ни биохимически еще не выражена.

Вторая стадия отражает период формирования первичной хрящевой ткани. Переход на путь хондрогенной дифференцировки и образования хондробластов проявляется в агрегировании клеток. Потеря фибронектина на поверхности клеток служит сигналом начала хондрогенеза в очагах агрегации клеток. В составе межклеточного вещества обнаруживается специфический для хряща коллаген II типа и сульфатированные протеогликаны. Син-

тез гиалуроновой кислоты резко снижается, что приводит к падению ее содержания в клеточном окружении.

На третьей стадии происходит дифференцировка хрящевой ткани. Клетки продолжают синтезировать коллаген II типа и сульфатированные протеогликаны. Изменения в макромолекулярной структуре матрикса хрящевой ткани в процессе дифференцировки связаны также с биосинтезом специфического стержневого белка, к которому фиксируются изменяющиеся в размерах хондроитин- и кератансульфаты. Комплекс макромолекул из гиалуроновой кислоты, связующего белка, стержневого белка, мономеров протеогликанов может существовать с различной степенью упорядоченности самосборки. Это, с одной стороны, определяет физико-химическое состояние того компонента матрикса, которое обозначается как основное вещество, в виде переходного состояния гель—золь, а с другой стороны,— изменение отношений в системе клетка—матрикс, при котором матрикс становится источником информации для последующего фибриллогенеза.

Одновременно происходит существенная перестройка клеток, их отношений с окружающим внеклеточным матриксом. В связи с увеличением объема цитоплазмы уменьшается ядерно-цитоплазматическое отношение. В цитоплазме возрастает объем гранулярной цитоплазматической сети (ГЭС), увеличивается в размерах и концентрируется в околядерной области комплекс Гольджи. Значительно гипертрофируется его вакуолярная часть. В митохондриях увеличивается объем матрикса и плотность крист. В гиалоплазме определяются скопления гранул гликогена, а также увеличивается объем липидных включений. В периферических отделах цитоплазмы повышается количество пузырьков, окруженных мембраной, с содержимым умеренной электронной плотности. Местами обнаруживается выведение содержимого пузырьков путем экзоцитоза (рис. 7.1). Наиболее четко это устанавливается методом автордиографии с использованием предшественников белкового и протеогликанового синтеза (^3H -пролина, ^3H -глюкозы и $^{35}\text{SO}_4$), с помощью которых было определено положение меченого продукта над участками цитоплазмы с последующим его перемещением в ближайшие, а затем и отдаленные районы матрикса. Весь цикл синтеза и выведе-

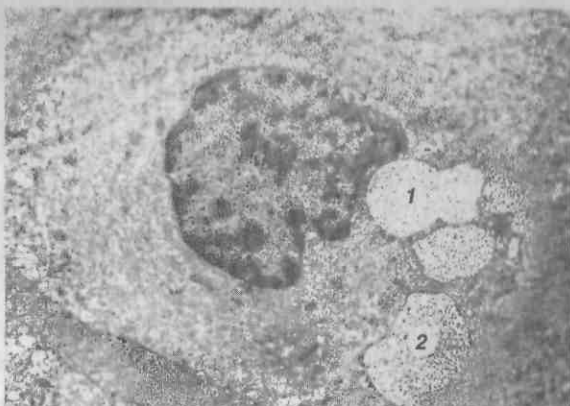


Рис. 7.1. Электронная микрофотография хондроцита. Секреторные пузырьки и секреция ГАГ в матриксе:

1 — секреторный пузырек в цитоплазме; 2 — секреция материала в клеточный территориальный матрикс. Контрастирование альциановым синим 8 GS. Ув. 18 000

ния меченых высокомолекулярных продуктов занимает около 24 ч. Продуцируемые экстрацеллюлярно сульфатированные протеогликаны в силу своей полианионной природы вступают в реакции с катионными красителями — толудиновым синим, рутениевым красным, альциановым синим 8GS и выявляются как при светооптических, так и электронно-микроскопических исследованиях.

Высокоупорядоченный молекулярный каркас основного вещества является информационным кодом для самосборки других компонентов матрикса — коллагеновых и эластических волокон. Секретируемые хондробластом молекулы белка в примембранной зоне образуют триплеты тропоколлагена, который собирается в микрофибриллы, фибриллы и коллагеновые волокна. Характер размещения тропоколлагена в составе волокна допускает приращение волокон как по длине, так и по ширине. В зависимости от вида хрящей в цистернах ГЭС хондробластов накапливается проколлаген или тропоэластин.

Характерным изменениям подвергается и ядерный аппарат хондробластов: хроматин уплотняется, возрастает доля гетерохроматина, ядрышковый аппарат редуцируется. Так как деление части хондробластов происходит в клеточном территориальном матриксе, то зрелые клетки — хондроциты — располагаются обычно группами по 2, 4 и более клеток, образуя так называемые изогенные группы.

Активно функционирующие хондробласты на этапах эмбрионального гистогенеза не утрачивают способность к синтезу ДНК и делению (рис. 7.2).

Рост зачатка хрящевой ткани происходит двумя путями: как в связи с увеличением прослоек продуцируемого клетками матрикса и развития изогенных групп клеток (интерстициальный рост), так и за счет прибавления хондробластов по периферии хрящевого зачатка в связи с их делением и дифференцировкой (аппозиционный рост). Интенсивность воспроизведения клеток с момента начала гетеросинтетической деятельности падает как за счет уменьшения пула пролиферирующих клеток, так и за счет увеличения продолжительности клеточного цикла.

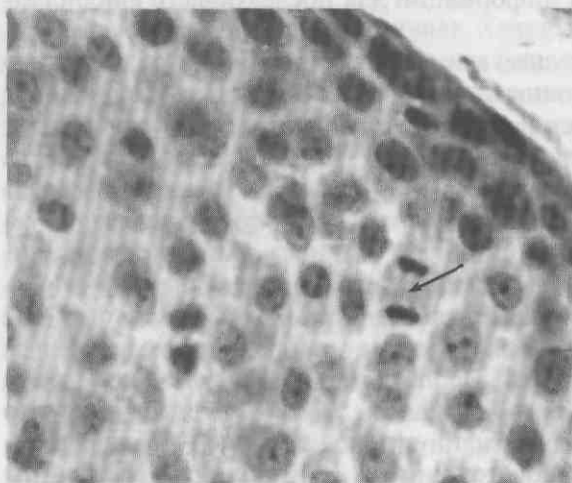


Рис. 7.2. Хрящевая ткань проксимального отдела бедренной кости. Митоз хондробласта (стрелка). Гематоксилин и эозин. Ув. 80

К факторам, контролирующим рост хрящей, относят генетические и гормональные. Генетический контроль проявляется в активации генов, обеспечивающих био-

синтетическую и пролиферативную способность хондрогенных клеток. Гормональные влияния — многоплановые, они могут носить прямой или опосредованный характер. Хондроциты имеют рецепторы к ряду гормонов, циркулирующих в крови: соматотропному гормону, тироксину, инсулину, глюкокортикоидам, эстрогенам и др. Для хрящевой ткани, как и для других тканей организма, могут быть выделены 4 функции регуляции гормонами: специфическая функция — при этом действие гормонов направлено на стимуляцию цитодифференцировки хрящевых клеток; функция гомеостатическая — поддержания физиологического уровня биосинтетических процессов в хондробластах и хондроцитах; медиаторная функция — гормоны могут индуцировать действие других факторов, имеющихся в хрящевой ткани, в частности, тканевых гормонов. Так, соматотропин и пролактин стимулируют рост хрящевых тканей, но не влияют на их созревание. Гормоны щитовидной железы — тироксин и трийодтиронин — ускоряют цитодифференцировку хондроцитов, но ингибируют ростовые процессы в хрящах. Кальцитонин и паратгормон оказывают сходное действие на метаболизм хрящей, способствуют стимуляции ростовых процессов, но в меньшей степени их созреванию. Инсулин усиливает цитодифференцировку клеток скелетогенной мезенхимы (скелетогенная мезенхима → хондробласт → хондроцит), а на этапах постнатального онтогенеза оказывает ростовое и митогенное действие. Глюкокортикоиды и эстрогены ингибируют в хондроцитах биосинтез коллагена и гликозаминогликанов, в частности гиалуроновой кислоты, что приводит к снижению степени агрегации протеогликанов. В раннем постнатальном периоде их высокие концентрации способствуют ускоренному созреванию и деструктивным изменениям в хрящевой ткани. Тестостерон за счет стимуляции биосинтеза несulfатированных форм гликозаминогликанов приводит к снижению активности процессов созревания хрящевой ткани. Итак, необходимо отметить, что системные гормоны регулируют специфические метаболические процессы в хондроцитах, но реактивность клеток к их действию зависит от общего эндокринного статуса организма (норма, дефицит или избыток гормонов) и морфофункционального состояния самих хондроцитов.

Тканевые гормоны, в частности простагландины (ПГ), также влияют на ростовые и обменные процессы в хрящах. В зрелой хрящевой ткани они стимулируют или ингибируют метаболические процессы (в зависимости от концентрации). При испытании действия ПГА₁, ПГБ₁, ПГЕ₁, ПГЕ₂, ПГГ_{1α}, ПГГ_{2α} в культуре ткани, полученной из зрелых хондроцитов суставного хряща, выявлено, что низкие концентрации вышеперечисленных ПГ незначительно стимулировали синтез ДНК, включение D-³H-глюкозамина, ¹⁴C-серина, ³H-лейцина, ³H-глицина, ³H-цитидина в хрящевую клетку, но не оказывали действия на включение ³H-глюкозы и ¹⁴C-ксилозы. Высокие концентрации ПГ ингибируют процессы метаболизма в хрящевой клетке, при этом ПГА₁ отличается выраженным цитоксическим действием. Накопление ПГЕ₂ в синовиальной жидкости может способствовать дистрофическим повреждениям хрящевой ткани.

Другие компоненты микроокружения (фибронектин и гиалуроновая кислота) также влияют на хондрогенез и функционирование клеток.

Клетки хрящевой ткани. Дифферон хрящевой ткани может быть представлен следующим рядом: прехондробласты → хондробласты → хондроциты.

На этапах преобразования скелетогенной мезенхимы в хрящевую ткань выделяют 4 стадии развития клетки. Прехондробласт на ранней стадии развития — это малодифференцированная клетка, содержащая небольшой объем цитоплазмы, единичные митохондрии и слабо развитый комплекс Гольджи. Прехондробласт поздней стадии развития характеризуется усложнением организации комплекса Гольджи и увеличением объемов ГЭС и наличием скоплений гранул гликогена.

Хондробласты отличаются от прехондробластов более низким показателем ядерно-цитоплазматических отношений, базофильной цитоплазмой, что отражает высокое содержание РНК. Цитоплазма имеет развитые ГЭС и АЭС, комплекс Гольджи (рис. 7.3), обширные скопления гранул гликогена. Эти клетки способны к пролиферации. Они принимают участие в аппозиционном росте хряща.

Хондроциты — это основные клетки хрящевой ткани. Их форма (полигональная, округлая, овальная) отражает степень дифференцировки клетки. Хондроциты располагаются в лакунах. В глубоких отделах хряща хондроциты могут располагаться группами в пределах одной лакуны, формируя путем деления изогенные группы. В зависимости от структурно-функциональных характеристик различают четыре типа хондроцитов.

Хондроциты первого типа (секретирующие) — это клетки с извитыми контурами, обильной цитоплазмой, богатой мембранными органеллами и свободно расположенными рибосомами. ГЭС у таких клеток гипертрофирована, каналцы расширены или формируют цистерны. Для комплекса

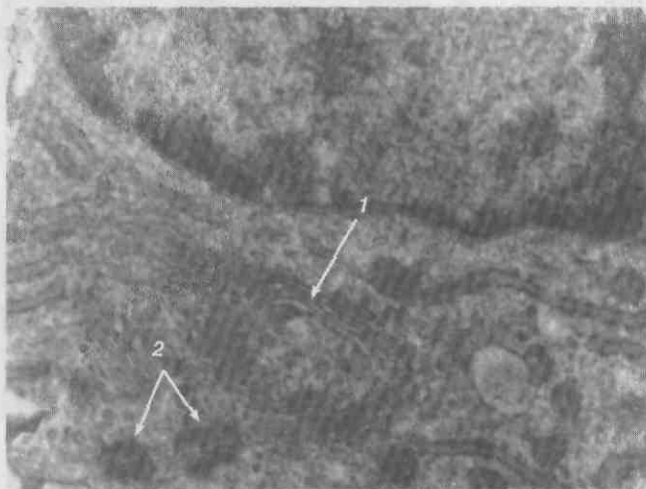


Рис. 7.3. Фрагмент хондробласта:

1 — комплекс Гольджи;
2 — центриоли. Электронная микрофотография. Ув. 26 000

Гольджи характерно наличие большого количества секреторных пузырьков, содержащих коллагены, гликозаминогликаны и гликопротеины. Значительный объем в цитоплазме занимают скопления гранул гликогена и другие включения.

Хондроциты второго типа характеризуются снижением ядерно-цитоплазматических отношений, ослаблением биосинтетических процессов, связанных с ДНК, но в них сохранена высокая активность транскрипции РНК. В клетках развита ГЭС, комплекс Гольджи, обнаруживается большое количество секреторных пузырьков, содержащих гликозаминогликаны и коллаген.

Хондроциты третьего типа отличаются низким ядерно-цитоплазматическим отношением. В них сохраняется развитая ГЭС, функция направлена на поддержание структуры территориального матрикса.

Хондроциты четвертого типа (переживающие) имеют цитоплазму, бедную мембранными органеллами. В клетках отмечают высокую плотность микрофиламентов и промежуточных филаментов.

Макромолекулярный состав и организация матрикса. Матрикс занимает около 95% общего объема хряща. Характеризуется сложной макромолекулярной организацией.

Важное значение для обеспечения трофики, прочности, упругости хряща имеют белки (коллагеновые и неколлагеновые) и протеогликаны. В матриксе хрящевых тканей коллаген составляет 50—70%. Большая его часть находится в составе коллагеновых волокон и именно с их ориентацией и упорядоченным расположением в толще матрикса связывают прочностные и функциональные свойства хряща. Гидрофобные свойства матрикса зависят от особенностей состава и организации протеогликанов. В эластических хрящах эластин обнаруживается в форме волокон.

Степень организации макромолекул матрикса различна в зависимости от удаленности от клеток и, в связи с этим, по данным световой, электрон-

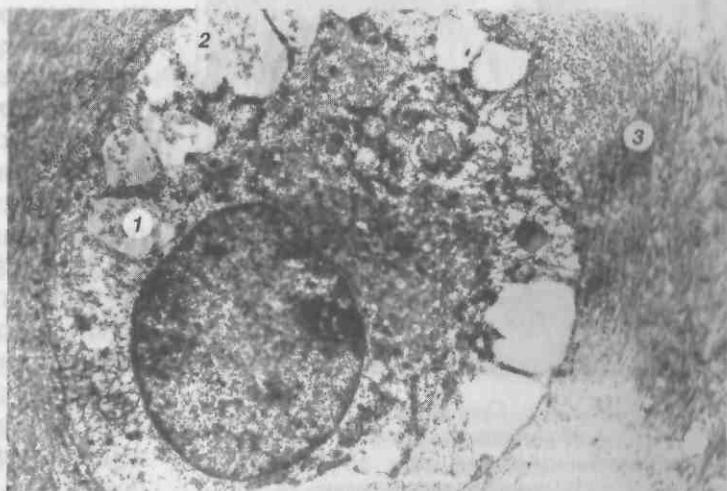


Рис. 7.4. Хондроцит, расположенный в капсуле: 1 — клеточный территориальный матрикс; 2 — территориальный матрикс; 3 — интертерриториальный матрикс. Электронная микрофотография. Ув. 16 000

ной и поляризационной микроскопии, выделяют три зоны: *клеточный территориальный матрикс*, в пределах которого выявляются макромолекулярные компоненты и идет их самосборка; *территориальный, со сформированными макромолекулами*; *интертерриториальный матрикс*, в пределах которого обнаруживается наибольшая степень организованности и упорядоченности макромолекул (рис. 7.4).

Особенности организации матрикса будут рассмотрены ниже на примере гиалиновой хрящевой ткани.

ВИДЫ ХРЯЩЕВОЙ ТКАНИ

Биосинтетическая активность хондроцитов и структура матрикса находятся в тесной зависимости от биомеханических условий, которые в отдельных частях организма ведут к формированию различных видов хрящевых тканей: гиалиновой, коллагеноволоконистой и эластической. Входя в состав тех или иных органических структур — хрящей, каждый вид хрящевой ткани приобретает специфические особенности строения, за счет которых обеспечивается соответствие структуры хрящей функциональным требованиям. Между видами указанных хрящевых тканей определяются различия в структуре хрящевого матрикса и расположения в нем клеточных элементов.

Структурно-функциональная единица хрящевой ткани — хондрон: хондроцит и его перицеллюлярное микроокружение.

Гиалиновая хрящевая ткань локализуется в стенках трахеи, бронхов, на участках соединения ребер с грудиной, формирует суставные поверхности и метаэпифизарные пластинки роста костей. В эмбриональном периоде гиалиновый хрящ формирует модель кости. Характеризуется относительно равномерным распределением изолированных хондроцитов и скоплений клеток

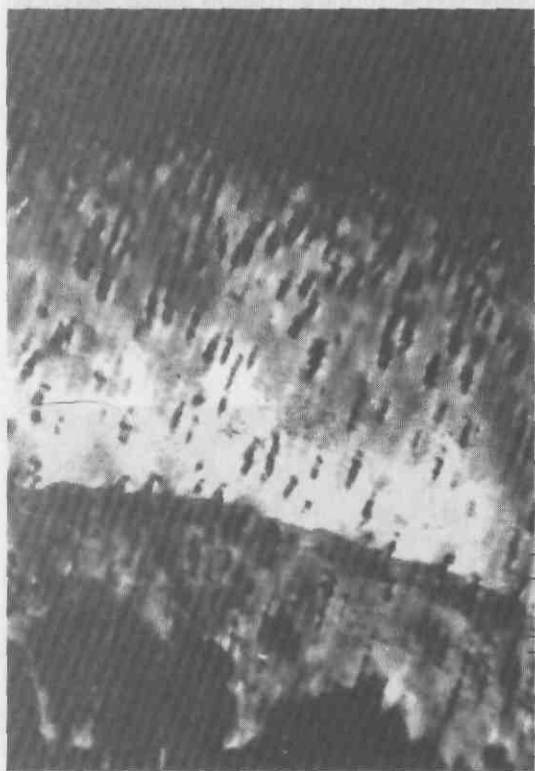


Рис. 7.5. Суставной хрящ в поляризованном свете:

1 — некальцифицированный хрящ; 2 — базофильная линия; 3 — кальцифицирующийся хрящ. Ув. 120

в виде изогенных групп среди матрикса, на долю которого приходится около 90% объема.

Особенности организации гиалиновой хрящевой ткани будут рассмотрены на примере суставного хряща. В суставном хряще выделяют некальцифицированный и кальцифицирующийся хрящ. В некальцифицированном хряще выделяют три зоны: поверхностную, промежуточную и глубокую (рис. 7.5).

Поверхностная зона занимает 10—20% толщины суставного хряща. Хондроциты имеют овально-вытянутую форму. Длинная ось клеток проходит параллельно поверхности суставного хряща. Ядра клеток заполнены плотным хроматином, цитоплазма содержит развитую ГЭС. Среди хондроцитов обнаруживаются клетки, содержащие единичные профили ГЭС. В таких клетках практически не определяется скоплений гликогена, являющегося одним из маркеров цитодифференцировки хондроцитов. Клетка отделена от суставной полости пучками коллагеновых волокон бесклеточной пластинки (*lamina splendens*). Ниже *lamina splendens* матрикс содержит тангенциально расположенные волокна, образующие войлокообразную структуру.

Промежуточная зона (занимает 40—60% объема суставного хряща) содержит хондроциты округлой формы, более крупные по размерам, расположенные в капсулах одиночно или в виде изогенных групп, состоящих преимущественно из двух клеток. Они ориентированы перпендикулярно или под углом к поверхности хряща и формируют относительно упорядоченную систему клеток или изогенных групп. Ядра хондроцитов в основном заполнены эухроматином. Гетерохроматин концентрируется лишь по внутренней поверхности ядерной мембраны. Цитоплазма хондроцитов развита и содержит большое количество мембранных органелл. Для клеток этого вида характерна специализация в биосинтезе коллагена и гликозаминогликанов. Даже в пределах одной изогенной группы обнаруживаются клетки, содержащие развитую ГЭС, или АЭС (рис. 7.6). Полярности в расположении этих структур не обнаруживается, что свидетельствует о выведении продуктов метаболизма в различных участках плазмолеммы. Комплекс Гольджи в этих клетках развит, имеется небольшое количество мелких митохондрий.

Волокнистые структуры, выявляемые в поляризован-

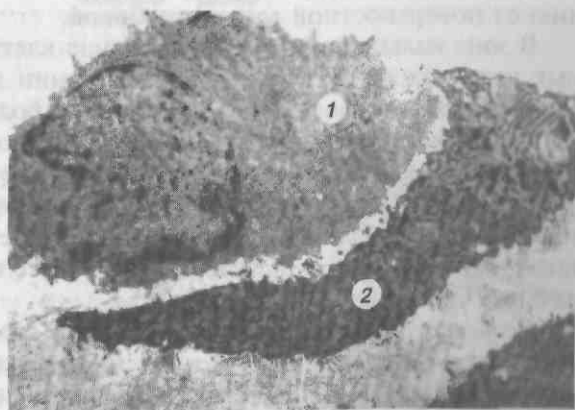


Рис. 7.6. Хондроциты промежуточной зоны суставного хряща. Изогенная группа: 1 — хондроцит с ГЭС; 2 — хондроцит с АЭС. Электронная микрофотография. Ув. 12 000

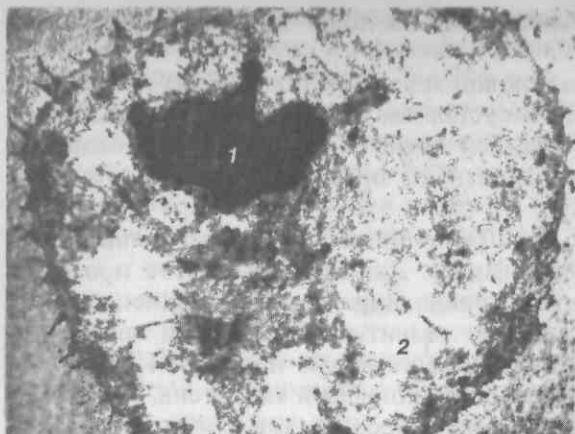


Рис. 7.7. Хондроцит кальцифицирующегося хряща:

1 — пикноз ядра; 2 — деструкция цитоплазмы. Электронная микрофотография. Ув. 18 000

Хондроциты суставного хряща различаются по метаболическому профилю. Активность ферментов цикла Кребса, гексозомонофосфатного шунта, цитохромоксидазы прогрессивно увеличивается в цитоплазме хондроцитов, располагающихся по направлению от поверхностной к глубокой зонам хряща. Гликолитические ферменты и липиды присутствуют в хондроцитах всех зон суставного хряща. Эти данные подтверждают ранее высказанную точку зрения о гетерогенности популяций хондроцитов. Если рассматривать в целом клеточную популяцию суставного хряща, то необходимо отметить, что усложнение ультраструктурной организации клеток идет по направлению от поверхностной зоны к глубокой.

В зоне кальцифицированного хряща клетки располагаются в расширенных капсулах на значительном расстоянии друг от друга, имеют плотные ядра, слабоорганизованную цитоплазму с большим количеством включений в виде гликогена, липидов и плотных осмиофильных частиц. Хондроциты зоны оссификации имеют пикнотические ядра, зачастую окруженные лишь фрагментами цитоплазмы (рис. 7.7). В этом хряще расположение хондроцитов аналогично промежуточной зоне. Ориентация волокнистых структур такая же, но матрикс характеризуется более высокой концентрацией минеральных компонентов.

Особенности организации матрикса. Матрикс гиалинового хряща характеризуется своеобразным соотношением макромолекулярных компонентов: коллагенов, протеогликанов и неколлагеновых белков. В матриксе суставного хряща коллагены составляют 50—70%. Основной тип коллагена гиалинового хряща — коллаген II типа. На его долю среди других коллагенов приходится 95%. Большая его часть находится в составе коллагеновых фибрилл, формирующих коллагеновые волокна. С ориентацией и упорядо-

ном свете, проходящие от поверхности до глубокой зоны, представлены более мощными пучками, чем в поверхностной зоне.

Глубокая зона, составляющая от 30 до 40% объема суставного хряща, представлена хондроцитами, располагающимися в колонках. По ультраструктурной организации они соответствуют хондроцитам промежуточной зоны, но отличаются обширными скоплениями гликогена. Часть из них гипертрофирована. Матрикс этой зоны представлен мощными пучками коллагеновых волокон.

ченным расположением коллагеновых волокон связывают прочностные и функциональные свойства хрящей. Биосинтез клетками коллагена II типа рассматривают как достоверный маркер хондрогенной дифференцировки. Кроме II типа коллагена, в суставном хряще присутствуют также минорные коллагены V, VI, IX, X и XI типов. V тип коллагена определяется в клеточном территориальном матриксе. IX тип коллагена обеспечивает связь между фибриллами коллагена II типа и экстрафибрилярными областями, в том числе связь протеогликановых цепей с фибриллами. Альфа-цепь этого коллагена ковалентно связывает хондроитинсульфат. VI тип коллагена содержится как в матриксе гиалинового и эластического хрящей, так и в студенистом ядре (nucleus pulposus) межпозвоночного диска. X тип коллагена представлен короткими спиральными цепями. Он обнаруживается в зоне кальцифицирующегося хряща и именно с его присутствием связывают течение процессов обызвествления хряща. В обызвествляющихся хрящах этот тип коллагена не содержится. XI тип коллагена определяется на всей площади суставного хряща и служит для связи коллагеновых фибрилл.

Нарушения в организации коллагена II типа связывают со случаями семейных остеоартрозов. Дефект коллагена X типа лежит в основе хондродисплазий.

Протеогликаны являются важным компонентом хрящевого матрикса. Основная функция протеогликанов — это связывание воды, обеспечение диффузии, устойчивости хряща к перегрузкам. Протеогликаны на молекулярном уровне представляют собой шаровидные образования. Цепи хондроитинсульфатов в мономерах протеогликанов переплетаются и создают плотную пространственную сетку (рис. 7.8). Такая связь обеспечивает наиболее близкое соответствие биофизических характеристик модели по прочности на сжатие, растяжение и смещение с показателями нативной хрящевой ткани. В состав протеогликанов входят сульфатированные и несulfатированные гликозаминогликаны (ГАГ) и связующий неколлагеновый белок. Сульфатированные ГАГ представлены двумя изомерными хондроитинсульфатами: хондроитин-4-сульфатом и хондроитин-6-сульфатом, а также кератансульфатом и дерматансульфатами (бигликан и декорин). Несульфатированная форма ГАГ — гиалуроновая кислота, характеризуется высокой молекулярной массой, достигающей несколько миллионов

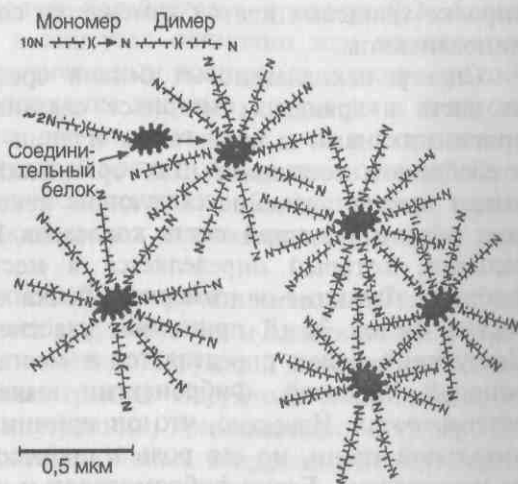


Рис. 7.8. Макромолекулы протеогликанов в хрящевой ткани (по Я. Мусил, 1984)

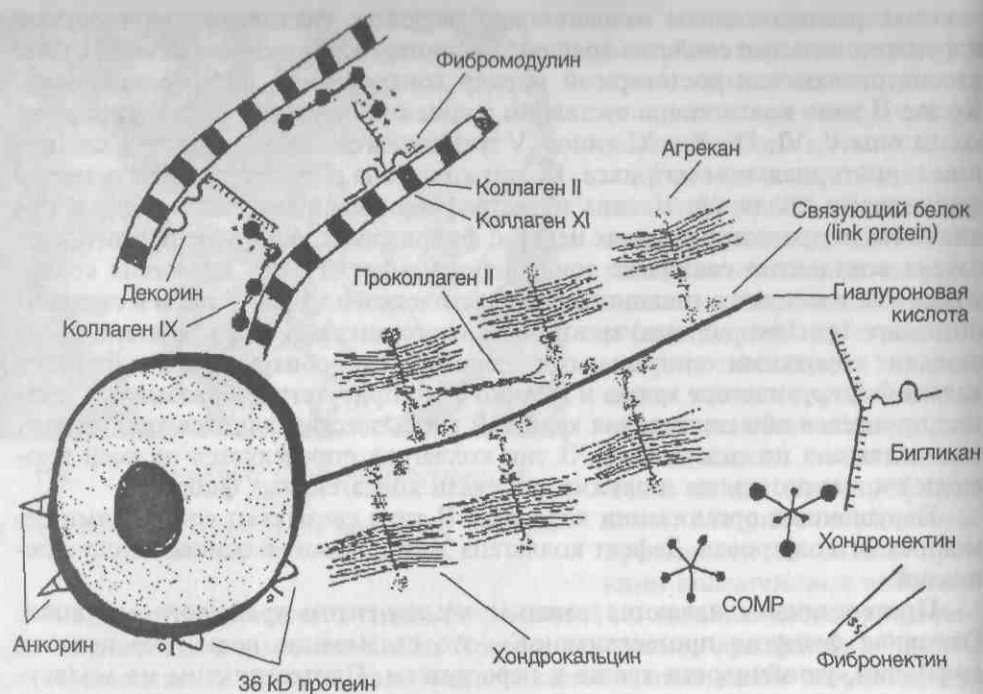


Рис. 7.9. Организация матрикса гиалиновой хрящевой ткани

дальтон. ГАГ в хрящевой ткани являются главным компонентом протеогликанов и образуют сложные надмолекулярные соединения. При дифференцировке хрящевых клеток изменяется состав секретируемых ими гликозаминогликанов.

Спектр неколлагеновых белков чрезвычайно многообразен. Большая их часть в хрящевом матриксе связана с другими макромолекулами — протеогликанами и коллагеном и лишь небольшое количество находится в свободном состоянии. Для организации и трофики суставного хряща имеют важное значение следующие неколлагеновые белки: анкорин — белок, обеспечивающий связь коллагена II типа с хондроцитами, хондрокальцин, который определяется в местах формирования коллагеновых фибрилл. Функция олигомерного белка хрящевого матрикса (COMP) неизвестна. Белок 36 кД принимает участие в перестройке хрящевой ткани. Связующий белок определяется в местах связи протеогликанов с гиалуроновой кислотой. Фибронектин выявляется в суставном хряще при остеоартрозах. Известно, что он принимает участие в регенерации соединительной ткани, но его роль в процессах регенерации суставного хряща не установлена. Белки фибромодулин и декорин служат для связи коллагенов и ингибируют фибрилlogenез. Хондронектин является посредником для связи хондроцитов с коллагеном (преимущественно со II типом колла-

гена). Вышеперечисленные макромолекулы, входящие в состав матрикса, находятся в сложных взаимоотношениях. Некоторые особенности пространственной макромолекулярной организации матрикса представлены на рисунке 7.9.

Волокнистая хрящевая ткань. Волокнистый хрящ формирует межпозвоночные диски, симфиз лобковых костей, обнаруживается в грудинно-ключичном и нижнечелюстном суставах, в местах перехода волокнистой ткани в гиалиновый хрящ (сухожилия, связки). В межклеточном веществе волокнистого хряща содержится коллаген I (около 90%) и II (около 10%) типов, а основное вещество богато сульфатированными ГАГ. В связи с тем, что в межклеточном веществе волокнистого хряща преобладают коллагеновые волокна, полисахаридные компоненты располагаются между ними и ориентированы, в основном, по ходу коллагеновых волокон. В таком же направлении ориентированы и длинные оси хондроцитов, которые по цитологическим характеристикам сходны с фибробластами и в межклеточном веществе не образуют вокруг себя капсул.

Эластическая хрящевая ткань — основной тканевой компонент хрящей носа и ушной раковины. Она характеризуется относительно равномерным распределением хондроцитов среди войлокообразно расположенных эластических волокон межклеточного вещества.

Эластические волокна состоят из эластина — гликопротеина с Мм 70 кД. В эластине содержатся аминокислоты десмозин, изодесмозин, глицин и пролин. В образовании эластических волокон принимают участие фибриллины, формирующие микрофибриллярный каркас, необходимый для образования эластических структур из аморфного эластина. Толщина эластических волокон матрикса хряща колеблется в пределах 0,2—5 мкм. Хрящевые клетки располагаются в капсулах одиночно или изогенными группами. Капсулы выполнены эластическими волокнами, которые располагаются параллельно стенкам. Содержание липидов, гликогена и хондроитинсульфатов в эластическом хряще значительно ниже, чем в гиалиновом. По общему плану строения эластический хрящ подобен гиалиновому. Особенностью эластического хряща является отсутствие обызвествления, характерный желтый цвет и высокая способность к растяжению. Он покрыт надхрящницей.

Надхрящница (перихондрий) — волокнистая соединительная ткань, покрывающая хрящ. В ней различаются коллагеновые и эластические волокна, переходящие в матрикс хряща, и клетки. Наружный и внутренний слои надхрящницы не имеют выраженных границ. Наружный слой состоит из плотной соединительной ткани, а внутренний, примыкающий к хрящу, содержит клетки, сохраняющие пролиферативные хондрогенные потенции. Рост хрящевой ткани (аппозиционный) осуществляется за счет размножения клеток-предшественников, которые дифференцируются в хондробласты и хондроциты. Надхрящница пронизана кровеносными сосудами и нервами. Суставной хрящ не имеет надхрящницы.

ТРОФИКА ХРЯЩЕВОЙ ТКАНИ

Хрящевые ткани являются бессосудистыми и трофика их обеспечивается за счет диффузии веществ. В эластическом и волокнистом хрящах поступление веществ происходит из сосудов надхрящницы, в гиалиновом суставном хряще — из синовиальной жидкости и капиллярных петель субхондральной кости. Последний путь нарушается с возрастом и минерализацией базофильной линии. Поддерживается метаболизм суставного хряща за счет транспорта веществ при помощи диффузионно-нагрузочного механизма через синовиальную жидкость. Сложная полисахаридно-белковая структура матрикса обуславливает наличие у хрящевых тканей двух биофизических характеристик — упругости и прочности к медленно нарастающим нагрузкам на сжатие-растяжение и смещение. При сжатии вода вытесняется из областей вокруг сульфатированных и карбоксильных групп протеогликана, группы сближаются и силы отталкивания между их отрицательными зарядами препятствуют дальнейшему сжатию ткани. При снятии нагрузки осуществляется возвращение матрикса в исходное состояние. Такой диффузионно-нагрузочный механизм трофики лимитирует расстояние от хрящевых клеток до источников поступления трофических и пластических веществ и обуславливает зависимость хрящевой ткани от циклических нагрузок, их величины и периодичности.

При нарушении обмена веществ в хряще могут накапливаться различные соли, например ураты.

ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ И РЕГЕНЕРАЦИЯ

С возрастом хрящевые ткани претерпевают определенные изменения. В них снижается число хондроцитов на единицу площади среза. Упрощается ультраструктурная организация хондроцитов: уменьшается объемная плотность мембранных органелл и увеличивается — фибриллярных структур. Хондроциты 1-го и 2-го типов преобразуются в хондроциты 3-го и 4-го типов (рис. 7.10). Это приводит к тому, что единичные хондроциты не могут метаболически обеспечить большие площади матрикса и катаболические процессы начинают преобладать над анаболическими. Однако даже в хрящах людей возрастной группы 60—80 лет были выявлены хондроциты, по ультраструктурной организации которых можно сделать вывод об активности протекающих в них процессов биосинтеза фибриллярных белков и протеогликанов. Но в основной массе хондроциты имеют признаки инволютивной атрофии.

В межклеточном веществе снижается содержание протеогликанов, изменяется их структура за счет хондроитинсульфатов и укорочения их цепей. Возникает «слабое звено» в системе суставного хряща.

В онтогенезе нарушается соотношение белок/гиалуроновая кислота за счет увеличения содержания первого компонента и снижения второго. В суставном хряще детей преобладают хондроитинсульфаты, у взрос-

дах — кератансульфаты. Кроме того, с возрастом изменяется и соотношение хондроитин-4-сульфат/хондроитин-6-сульфат за счет резкого снижения содержания первого и при незначительном возрастании второго.

Деградация протеогликанов в суставном хряще наблюдается на протяжении всей жизни человека, но усиливается с возрастом. Это проявляется повышением фрагментации протеогликановых комплексов за счет входящих в их состав белковых цепей, гиалуроновой кислоты и гликопротеинов, которые могут в свободном виде накапливаться в тканях. Однако протеогликановые комплексы остаются способными к агрегации с гиалуроновой кислотой. Другие изменения протеогликанов связаны с увеличением гистидин-аланиновых участков и снижением молекулярной массы протеогликанов.

Методами поляризационной микроскопии доказано, что в поверхностной зоне суставного хряща степень двойного лучепреломления ГАГ сохраняется на одном уровне в среднем до 50 лет, а затем прогрессивно снижается. В глубокой зоне пик двойного лучепреломления ГАГ выявлен в возрастной группе 31—40 лет и дальнейшее снижение прослеживается во всех остальных возрастных группах. С возрастом в территориальном матриксе степень двойного лучепреломления ГАГ уменьшается, но тем не менее всегда остается выше, чем и интертерриториальном. Дифференциальный анализ двойного лучепреломления ГАГ показал, что старение сопровождается уменьшением содержания хондроитинсульфатов в территориальном матриксе и увеличением во всех зонах суставного хряща двойного лучепреломления кератансульфатов в интертерриториальном матриксе. Повышение доли кератансульфатов (более 60%) в суставном хряще сопровождается выраженным снижением степе-

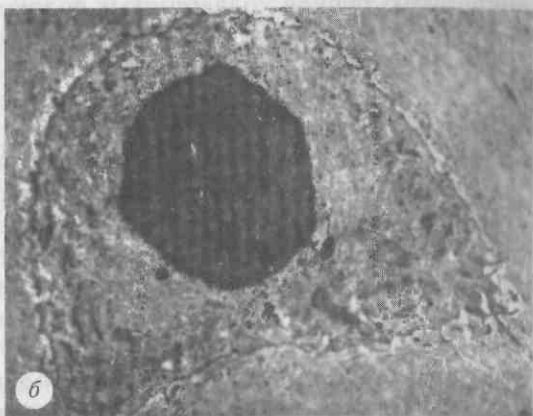
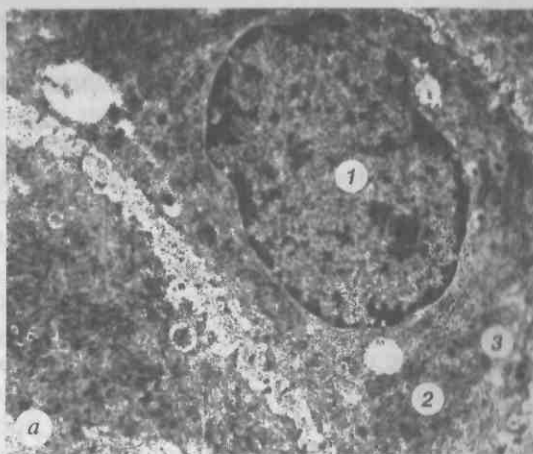


Рис. 7.10. Возрастные изменения хондроцитов: *а* — хондроцит третьего типа; *б* — хондроцит четвертого типа; 1 — плотное ядро; 2 — цитоплазма, содержащая профили ЭС; 3 — фибриллярные компоненты в цитоплазме. Электронные микрофотографии. Ув. 18 000

ни двойного лучепреломления коллагена, что проявляется в первую очередь в глубокой зоне. Следует отметить, что качественные изменения фибрилл коллагена с возрастом выявляются именно в этой зоне с помощью методов электронной микроскопии.

При старении увеличивается протяженность коллагеновых фибрилл и их переплетений, что вносит определенный вклад в теорию «утомляемости структуры» и способствует нарушению организации матрикса: демаскированию коллагеновых волокон, их деструкции и, соответственно, нарушению взаимосвязи с протеогликанами.

С возрастом и в условиях патологии снижается содержание гликопротеинов, что приводит к дестабилизации коллагеновых волокон. У человека повышение степени двойного лучепреломления гликопротеинов отмечается в возрастной группе 41—50 лет, а затем наблюдается снижение показателя, что было наиболее четко выражено в промежуточной и глубокой зонах суставного хряща. Наряду с появлением участков с демаскированием (разволокнением) пучков коллагеновых волокон в матриксе возрастает плотность расположения пучков коллагеновых волокон, которые кальцифицируются. Наблюдается вращение в зону кальцифицированного хряща кровеносных сосудов, что сопровождается замещением хрящевой ткани костной. Описанные выше изменения структурной организации клеток и матрикса хряща приводят к потере эластических и прочностных свойств.

Физиологическая регенерация. Физиологическая регенерация протекает за счет обновления клеточных элементов и матрикса с выраженными адаптивными преобразованиями в зависимости от величины, амплитуды, объема двигательной нагрузки и с четкой зависимостью от функционирования диффузионно-нагрузочного механизма по обеспечению трофики, т. е. поступления пластических, энергетических и регуляторных веществ. С возрастом существенно сужается диапазон адаптивных возможностей хрящевых тканей. Это связано со снижением плотности клеток, преобразованиями

в макромолекулярной организации матрикса хрящевых тканей и с изменением спектра гуморально-гормональных влияний, снижением интенсивности работы диффузионно-нагрузочного механизма при уменьшении двигательной активности организма. Существует точка зрения, что нарушение функционирования хондрона — первая ступень остеоартроза. В хондроне происходит деградация перицеллюлярного коллагена, что отражается на



Рис. 7.11. Капсула хондроцита заполнена волокнистым хрящом (стрелки). Ув. 18 000

трофике хондроцита. В случае гибели клетки в капсуле обнаруживается разрастание волокнистого хряща (рис. 7.11).

Исследования последних лет показали, что в норме процесс обмена коллагена в хрящевой ткани длительный и период полураспада макромолекул составляет от 50 до 300 сут., а по расчетам, выполненным на основе изотопных исследований, установлено, что его обновление осуществляется в течение 120—360 лет.

Репаративная регенерация. Особенности структурно-функциональной организации хрящевой ткани в хрящах, как органичных структурах, определяют специфику направленности репаративных процессов.

Течение процесса репаративной регенерации хряща зависит от наличия или отсутствия перихондрия, вида повреждения (хрящевой или костно-хрящевой дефекты), размера дефекта, специальных биомеханических условий, медикаментозной терапии, тканевой терапии и др.

В ранах хряща, покрытого перихондрием, обычно формируется волокнистая соединительная ткань, которая в последующем дифференцируется в хрящевую ткань. Заживление раны суставного хряща зависит от ее локализации. Раны, расположенные вблизи синовиальной оболочки, заживают из элементов, формирующихся из синовиальной оболочки и наползающих на хрящ. В последующем, путем дифференцировки клеток соединительной ткани, рана может заполниться хрящевой тканью. Раны хряща, не проникающие в костную ткань, заполняются фибрином и детритом. Изредка в них обнаруживаются клетки синовиальной мембраны. Вокруг дефекта формируются изогенные группы клеток, располагающиеся среди бесклеточных территорий матрикса.

В костно-хрящевых ранах формируется два вида тканей. Со стороны дна дефекта клетки-предшественники костной ткани, продуцируя коллаген I типа и остеонектин, образуют органический матрикс кости — остеоид. В области дефекта, прилежащего к суставному хрящу, выявляются недифференцированные клетки, синтезирующие III тип коллагена и лишь единичные клетки, которые экспрессируют коллаген II типа, маркерный коллаген гиалинового хряща. Эти данные свидетельствуют о том, что в процессе регенерации появляются факторы, регулирующие процессы дифференцировки клеток. Выяснение природы последних актуально, так как это расширяет возможности направленной коррекции регенерации суставного хряща. В экспериментах на животных доказано, что раны диаметром 2 мм (нанесенные с помощью стержня), по характеристике тканей, заполняющих дефект, отличаются от более обширных ран диаметром 4 мм. Если в первом случае обнаруживается заполнение раны гиалиновым хрящом, то во втором — волокнистым. Ведется поиск биологически активных веществ, индуцирующих хондрогенез. К числу таких факторов относят костный морфогенетический белок. В культуре ткани была доказана роль фибробластического фактора роста и инсулина в сохранении хондроцитами фенотипических и генотипических качеств в течение длительного периода времени — 9 недель.

Авторы считают перспективным использование культивируемых в таких условиях эксплантатов хряща для заполнения хрящевых дефектов.

Регенерация суставного хряща изучалась и при заполнении зоны дефекта (в пределах толщины суставного хряща) тканями. Показано, что при плотном заполнении зоны дефекта свежей хрящевой тканью возможно протекание репаративного процесса. В случае использования периоста, зона дефекта была выполнена волокнистой тканью. Для формирования полноценного регенерата суставного хряща используют искусственно выращенную клеточную бластему: мезенхимальные клетки, культивированные в агаре или в сочетании с коллагеном. Они выступают в качестве субстрата, укрепляющего суставной хрящ и стимулируют процесс хондрорепарации. Обеспечить возможность восстановления хрящевой ткани, и то, в небольшом объеме возможно с помощью методов медикаментозной терапии. Широко используют препараты на основе глюкозамина, хондроитинсульфатов и гиалуроновой кислоты.

Клеточные источники хондрогенеза, особенности биосинтеза молекулярных компонентов межклеточного вещества, влияние гуморальных и физических факторов на хондрогистогенез изучаются с использованием методов культуры тканей. Показано, что стромальные клетки костного мозга (механоциты) в онтогенезе сохраняют способность к дифференцировке в хондробласты и остеобласты в зависимости от условий культивирования. Так, в уплощенных камерах все потомки одной стромальной клетки проявляли только остеогенные потенции. В высоких камерах слой клеток, прилежащих ко дну, дифференцируется в костные, а расположенный над ним — в хрящевые клетки. Степень аэрации, геометрия пространства, кооперация с другими клетками, биомеханические воздействия направляют дифференциацию клеток скелетогенной ткани в том или ином направлении, что проявляется как в культуре ткани, так и в условиях организма, особенно при репаративных процессах. В числе биомеханических воздействий существенное значение имеет плотность расположения клеток в монослое: при высокой плотности развивается типичная хондрогенная дифференцировка, при малой — она замедляется или даже прекращается. На течение процесса регенерации влияет и размер дефекта.

Костные ткани

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА, КЛАССИФИКАЦИЯ И ГИСТОГЕНЕЗ

Костная ткань — это особая форма соединительной ткани с обызвествленным межклеточным веществом. В ней содержится 67—70% неорганических соединений, среди которых преобладают соли фосфатов кальция [гидроксиапатит $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ и $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$]. Органическое вещество кости представлено белками и липидами.

Основная роль костной ткани — опорно-механическая. Кости защищают жизненно важные органы от механических повреждений, способствуют перемещению тела в пространстве. Костная ткань выступает как депо кальция и фосфора в организме. Костные трабекулы образуют каркас для костного мозга.

Кость состоит из клеток и межклеточного вещества. Выделяют ретикулофиброзную (грубоволокнистую) и пластинчатую костные ткани, различающиеся между собой структурной организацией и физическими свойствами межклеточного вещества. Макроскопически выделяют губчатое и компактное вещество кости, которые имеют сходные состав и структуру матрикса, но различаются плотностью. Компактная костная ткань составляет 80% зрелого скелета, окружает костный мозг и области губчатой кости. Площадь поверхности на единицу объема губчатого вещества примерно в 20 раз больше по сравнению с компактной.

Эмбриональный остеогистогенез. В связи с различными биомеханическими и биофизическими условиями эволюционно сформировались два основных пути образования костной ткани: прямой — из клеток скелетогенной мезенхимы (развитие грубоволокнистой костной ткани, костей черепа) и непрямой, при котором из скопления клеток скелетогенной мезенхимы формируются модели костей, состоящие из хрящевой ткани, а затем эти хрящевые модели замещаются костной тканью (длинные кости и др.).

При *прямом остеогистогенезе* исходным материалом являются скопления клеток скелетогенной мезенхимы. Остеогистогенез протекает в четыре этапа.

На первом этапе формируется остеогенный островок, состоящий из скоплений мезенхимных клеток и сосудов, прорастающих в эту область. Клетки мезенхимы ориентируются согласно векторам нагрузки, претерпевают остеогенную трансформацию и образуют остеобластические островки, в которых часть клеток располагается по периферии островков, а часть — оказывается внутри островка. В связи с этим происходит ограничение, компартментализация, внутриостровкового пространства, в котором остеобласты осуществляют биосинтез межклеточного вещества и затем секрецию по всей поверхности.

Клетки, образующие периферический слой островков, осуществляют биосинтез межклеточного вещества по поверхности, обращенной во внутриостровковое пространство. Остеобласты внутриостровкового пространства перестают вступать в митотический цикл, а клетки периферического слоя сохраняют способность к делению. Это дает возможность островку не только расширяться в периферических отделах, но и за счет биосинтетической деятельности клеток, отделившихся от периферического слоя во внутриостровковое пространство, формировать межклеточное вещество.

На втором этапе остеогенеза клетки внутриостровкового пространства сохраняют контакты с клетками периферического слоя, несмотря на образующееся между ними межклеточное вещество. Это приводит к тому, что остеобласты приобретают отростчатую форму, превращаясь в остеоци-

ты, а межклеточное вещество оказывается пронизанным огромным количеством каналов. Формирование межклеточного вещества внутриостровкового пространства начинается с биосинтеза клетками макромолекул органического матрикса (гликозаминогликанов, гликопротеинов и коллагеновых волокон), который характеризуется специфическими тинкториальными свойствами и получил название остеоидной ткани.

Третий этап — минерализация межклеточного вещества. Остеобласты периферического слоя «перекачивают» из капилляров ионы Ca^{2+} и PO_4^{3-} . В местах локальной концентрации этих ионов происходит эпитактическое формирование кристаллов гидроксиапатита, прежде всего, на волокнах коллагена. Это ведет к изменению тинкториальных свойств межклеточного вещества, которое приобретает характер грубоволокнистой костной ткани. Состоящие из остеоида, а затем из грубоволокнистой костной ткани трабекулы одновременно увеличиваются в толщину и в длину, а в связи с переменным направлением вектора нагрузки приобретают разнонаправленный характер и соединяются, образуя ячейки. Одновременно, распространяясь в трех плоскостях, костные ячейки формируют органную структуру — кость, способную выполнять опорную функцию.

Окончательные границы кости определяются, с одной стороны, величиной и направлением вектора нагрузки, обусловленного как положением организма и его частей в пространстве, так и тягой мышц, прикрепляющихся к поверхностям формирующейся кости. С другой стороны, контакты с другими костями ограничивают возможности экстенсивного роста формирующейся кости и начинается неравномерное утолщение костных пластинок и стенок ячеек с одновременным созреванием межклеточного вещества до максимального насыщения минеральным компонентом, то есть осуществляется переход грубоволокнистой костной ткани в пластинчатую.

Четвертый этап остеогистогенеза — процесс формирования пластинчатой костной ткани. Процесс перестройки формирующейся кости на этом этапе связан с формированием непрерывного слоя пластинчатой костной ткани, местами состоящей из нескольких слоев (на поверхности трабекулы), чтобы противодействовать максимальной величине вектора нагрузки. Затем происходит градиентное утолщение стенок ячеек за счет отложения новых слоев костной ткани в участках повышенной нагрузки и рассасывание стенок ячеек в тех местах, где нагрузка ниже. Так как межтрабекулярные пространства сообщаются друг с другом, то из надкостницы через систему прободающих каналов остеобласты переходят в слой центральных каналов ячеек. Формируется внутренний слой остеобластов, выстилающих костномозговую полость кости, или эндост. В том случае, если нагрузка на кость продолжает возрастать, то из соединяющихся между собой периферических ячеек под слоями генеральных пластинок начинают формироваться остеоны.

Таким образом, сформированная путем прямого остеогенеза кость представляет собой градиентную по биомеханическим качествам систему, состоящую из структурно-функциональных единиц различной сложности (наружных и внутренних генеральных пластинок, остеонов) и включающую

взаимодействующие между собой тканевые компоненты (опорно-трофический, микроциркуляторный, нервный и иммунный).

Непрямой остеогистогенез — это способ развития костной ткани через стадию хрящевой. При непрямом остеогистогенезе в участках внутренней среды тела зародыша в соответствии с генетической программой и действующими условиями из клеток скелетогенной мезенхимы возникают скопления клеток, которые противодействуют силам нагрузки и контактируя друг с другом, формируют так называемый перепончатый скелет, или скелето-бластему [Мажуга П. М., Хрисанфова Е. Н., 1980]. Клеточные скопления перепончатого скелета располагаются прежде всего вокруг нервной трубки, образуя осевой скелет и вырастают в закладку конечностей.

Скопления мезодермальных клеток, участвующих в образовании перепончатого скелета, в основном закладываются из той части сомитов, которые получили название склеротома. В процессе формирования участков перепончатого скелета имеет место гетерогенность клеточного состава, включающего клетки эктодермы и эктомезенхимы. Участки перепончатого скелета по общей форме весьма приблизительно соответствуют будущим группам костей скелета. В их составе можно выделить периферические участки, без четкой границы переходящие в окружающую мезенхиму, и центральные участки, состоящие из более крупных клеток. В местах контакта частей перепончатого скелета, который формируется не только в соответствии с генетической программой, но и в местах перепада и перехода нагрузок, регистрируются два процесса: в участках, где разнопеременные нагрузки имеют критическую величину, происходят дистрофические и некротические изменения клеток. В других участках, в которых эти нагрузки ниже критической величины, имеет место фиброгенная дифференцировка клеток. Указанные участки соответствуют зонам формирования будущих суставов. Складывающиеся на этом этапе развития зародыша условия, при которых на перепончатый скелет приходится все возрастающие нагрузки, а сосудистое русло еще не сформировалось, приводят к тому, что клетки участков перепончатого скелета претерпевают хондрогенную дифференцировку и сравнительно быстро образуют вокруг себя хрящевой матрикс. Одновременно происходит дальнейшее расщепление общих зачатков на участки, соответствующие будущим костям скелета.

В связи с хондрогенной дифференцировкой перепончатый скелет преобразуется в хрящевой, а в участках контакта хрящевых моделей усиливаются некротические изменения клеток, ведущие к формированию полостей будущих суставов; протекает дифференцировка клеток, выстилающих поверхность суставов и капсулы — синовиоцитов и фибробластов, формирующих наружные слои суставных капсул и связок. В связи с этими процессами хрящевые модели большинства костей имеют суставные концы, входящие в состав суставов, и тело, окруженное надхрящницей. В составе надхрящницы располагаются полипотентные стволовые клетки линии механоцитов, которые являются исходным материалом для дифференцировки в прехондробласты и хондроциты, и за счет этого осуществляется рост хрящевых моделей

в толщину. Благодаря формированию сосудистого русла и вращанию сосудов в участки наиболее активных морфогенетических перестроек, что имеет место в хрящнице, и возрастанию нагрузок на хрящевые модели, как в связи с общим увеличением массы плода, так и действием мышечного аппарата, в надхрящнице складываются условия, необходимые для остеогенной дифференцировки потомков стволовых клеток. В связи с тем, что по биофизическим закономерностям, пик нагрузки приходится на поверхности тела хрящевых моделей, именно здесь образуется слой губчатой костной ткани — костная манжетка, а процесс образования костной ткани в этом месте определяется как периостальный остеогенез. Охватывая тело хрящевой модели, костная манжетка увеличивает ее прочность, но ухудшает трофику хрящевой ткани. В связи с этим в ее центральных отделах происходят дистрофические и некротические изменения хондроцитов, приводящие к нарушению структуры хрящевого матрикса и процессам пассивного отложения минеральных солей. Сочетание продуктов распада с гиперконцентрацией минералов является мощным индуцирующим фактором для хондролиза, ангиогенеза и остеогенеза со стороны клеточных комплексов костной манжетки. От внутренней поверхности костной манжетки по направлению к центральным отделам хрящевой модели начинает вращаться сосудистая почка. У вершины сосудистой почки расположены клеточные элементы, обладающие хондролитическими свойствами, за счет действия которых в хрящевой ткани формируется канал. Непосредственно за этой группой клеток расположены клетки, образующие гемокапилляр, а по периферии обнаруживаются клетки, обладающие остеогенными потенциями.

СТРОЕНИЕ КОСТНОЙ ТКАНИ И КОСТИ КАК ОРГАНА

Различают пластинчатую и грубоволокнистую (ретикулофиброзную) костную ткань.

Грубоволокнистая костная ткань (ретикулофиброзная) обнаруживается у плодов, а у взрослых — в местах прикрепления сухожилий мышц к костям, в местах зарастания черепных швов, в зубных альвеолах, в костном лабиринте внутреннего уха. В любом возрасте этот вид костной ткани может появляться в ответ на повреждение, в результате лечения, стимулирующего костеобразование, а также при нарушениях метаболизма, воспалительных и неопластических процессах.

Грубоволокнистая костная ткань характеризуется высокой скоростью формирования и обмена. Межклеточное вещество грубоволокнистой костной ткани состоит из мощных пучков коллагеновых волокон, расположенных параллельно или под углом друг к другу, большого количества протеогликанов и гликопротеинов и имеет низкое содержание минеральных солей.

Плотность расположения остеоцитов более высокая, чем в пластинчатой костной ткани. Остеоциты уплощены, лежат в лакунах и не имеют определенной ориентации по отношению к волокнам.

Пластинчатая костная ткань отличается от ретикулофиброзной костной ткани упорядоченным расположением коллагеновых волокон в составе костных пластинок. Костные пластинки, в свою очередь, формируют параллельные концентрические слои — остеоны — структурно-функциональные единицы пластинчатой кости. Остеоны вместе с другими костными пластинками (наружные, внутренние периферические (генеральные) пластинки, интерстициальные пластинки) формируют основную массу компактной кости человека. Суммарно в составе компактной кости минеральный компонент матрикса по весу и в процентном отношении несколько меньше органического (табл. 7.2).

Таблица 7.2

Суммарный состав компактного вещества кости
(по Hauschka P. V., Wians F. H., 1989)

Компактная кость	Плотность*, г/см ³	% по весу	% по объему
Клетки + жидкость	1,05	10	15
Минеральные компоненты матрикса	3,15	60	40
Органические компоненты матрикса	1,41	30	45

* Плотность компактной кости — 2,10 г/см³.

КЛЕТКИ КОСТНОЙ ТКАНИ

Клетки костной ткани происходят из двух клеточных линий: плюрипотентных мезенхимальных стволовых клеток и гемопоэтической стволовой клетки. Предшественники мезенхимальных клеток — «колониестимулирующие единицы» — дифференцируются в преостеобласты, располагающиеся вблизи костных поверхностей, которые при наличии соответствующих условий могут дифференцироваться в остеобласты. Дифферон костной ткани может быть представлен следующим рядом: *остеогенная клетка (преостеобласт) → остеобласт → остеоцит*.

Гемопоэтическая стволовая линия состоит из циркулирующих или костномозговых моноцитов, дифференцирующихся в преостеокласты и остеокласты. Мезенхимальные клетки, дифференцирующиеся в остеобласты, содержатся в костных каналах, эндосте, периосте и костном мозге. Еще один источник преостеобластов составляют васкулярные перициты. Клетки мезенхимы имеют неправильную форму, крупное ядро, окруженное узкой цитоплазмой, практически не содержащей мембранных органелл. На процесс дифференцировки клеток влияет щелочная фосфатаза, остеогенный фактор — костный морфогенетический белок (ВМР — bone morphogenetic protein) и pO_2 (парциальное давление кислорода). При высоких значениях pO_2 остеогенные клетки дифференцируются в остеобласты, при низких — в хондробласты.

Остеобласты относят к клеткам, формирующим костную ткань. Они располагаются на поверхности кости и плотно прилегают к соседним клет-

кам. Часть клетки, обращенная к новообразованному органическому матриксу, содержит преимущественно ГЭС, в то время как ядро находится на противоположном полюсе клетки. Osteoblastы отличаются по асимметрично расположенному ядру. Основная функция остеобластов — синтез и секреция органического матрикса кости (коллагеновые и неколлагеновые белки), включающие внутри- и внеклеточные этапы. Внутриклеточный этап заключается в биосинтезе и процессинге коллагена I типа, секреции и экскреции его во внеклеточное пространство. Внеклеточный этап связан с формированием микрофибрилл, фибрилл и организации их в коллагеновые волокна, образующих сложно организованный коллагеновый каркас. Наряду с этим, остеобласты синтезируют и неколлагеновые белки (гликопротеины, остеоонектин, остеокальцин, костный сиалопротеин, остеопонтин и др.), а также коллагеназу и активатор плазминогена. Маркером остеобластов является синтезируемый ими фермент щелочная фосфатаза. Osteoblastы принимают участие в контроле обмена электролитов, минерализации кости посредством синтеза продуктов матрикса и образования матриксных везикул. Кроме того, системные факторы, в частности, паратгормон и цитокины могут стимулировать остеобласты к высвобождению факторов, активирующих остеокласты.

Одним из нерешенных вопросов биофизики, физиологии и морфологии костной ткани является изучение механизма реакции остеобластов и остеоцитов на направленность и величину вектора нагрузки. В основном обсуждается один механизм, согласно которому, деформация волокнистых структур межклеточного вещества (особенно минерализованных) ведет к появлению пьезоэлектрических зарядов, величина и распределение которых, оказывая влияние на биомембраны остеобластов и остеоцитов, определяют интенсивность биосинтетического процесса в этих клетках и места образования и выхода молекулярных компонентов в межклеточное вещество. В связи с этим недостаточно нагружаемые участки костного межклеточного вещества подвергаются полному рассасыванию с одновременным разрушением минеральной и органической фазы. Микроскопически это проявляется в увеличении размеров лакун остеоцитов, просветлении прилежащих участков межклеточного вещества и в формировании вблизи внутренней поверхности остеобластов участка рассасывания межклеточного вещества, который называется остеобластической лакуной резорбции.

Osteoblastы разделяют на активные и покоящиеся. Активные остеобласты формируют остеоид, период созревания которого около 10 суток.

Активные остеобласты — это крупные клетки кубической или цилиндрической формы диаметром 20—40 мкм, покрывающие 2—8% поверхности кости. Они имеют короткие микроворсинки, базофильную цитоплазму и эксцентрично расположенное ядро, богатое РНК. Ядро занимает до трети объема клетки и характеризуется преобладанием эухроматина над гетерохроматином, который беспорядочно распределен вдоль внутренней поверхности ядерной оболочки. В кариоплазме определяются одно или два ядрышка, окруженные гетерохроматином. В цитоплазме имеется хорошо

развитая ГЭС с умеренной плотностью упаковки цистерн и канальцев, большое количество свободных рибосом и полирибосом. Митохондрии — преимущественно вытянутой формы, с низкими кристами, зачастую содержат кальций. Комплекс Гольджи хорошо развит и представлен уплощенными мешочками и секреторными пузырьками. Выявляются лизосомы и окаймленные пузырьки. В цитоплазме дифференцирующихся остеобластов определяются скопления гранул гликогена, которые, однако, отсутствуют в клетках, формирующих костную ткань. Имеются и липидные включения. Высока активность щелочной фосфатазы. Остеобласты выделяют матриксные пузырьки, содержащие липиды, Ca^{2+} , щелочную фосфатазу и другие фосфатазы, что приводит к кальцификации остеоида. Минерализованный матрикс замуровывает клетку и она превращается в остеоцит. Основной функцией активных остеобластов является синтез и секреция компонентов органического матрикса кости, выработка матриксных пузырьков, принимающих участие в минерализации, цитокинов и факторов роста. В активных остеобластах может снижаться синтетическая деятельность и они превращаются в покоящиеся остеобласты или, продуцируя и окружая себя матриксом, — в остеоциты.

Наряду с остеокластами, резорбцию межклеточного вещества по стенкам канала остеона осуществляют и остеобласты. При интенсивной остеолитической активности группы рядом лежащих остеобластов, формируют лакуны остеобластической резорбции.

Покоящиеся остеобласты — это клетки, которые находятся на поверхности костной ткани, формируя своеобразную выстилку, играющую важную роль в обеспечении барьера кровь—кость, но не принимают участия в формировании кости. Эти клетки имеют удлиненную и уплощенную форму, большое количество цитоплазматических отростков, формирующих контакты с отростками других остеоцитов. Плотность расположения мембранных органелл в таких клетках по сравнению с активными остеобластами значительно снижена. Под влиянием паратиреоидного гормона эти клетки синтезируют ферменты, разрушающие остеоид, что в дальнейшем облегчает прикрепление остеокласта к костной ткани, и рассматривается как первый этап в резорбции кости.

Остеоциты — высокодифференцированные клетки, происходящие из остеобластов, окруженные минерализованным костным матриксом и располагающиеся в остеоцитарных лакунах, заполненных коллагеновыми фибриллами (рис. 7.12).

В зрелом скелете человека остеоциты составляют 90%. Клетки имеют вытянутую форму, размер около 15×45 мкм, содержат одно небольшое ядро, окруженное бедной органеллами цитоплазмой, в которой определяются округлой формы митохондрии и свободные рибосомы. Комплекс Гольджи развит слабо. Объем лизосом и ГЭС зависит от функционального состояния остеоцитов. От тел остеоцитов отходят длинные (50—60 мкм) цитоплазматические отростки, толщиной 5—6 мкм, располагающиеся в канальцах и анастомозирующие с соседними клетками. Плотность расположе-

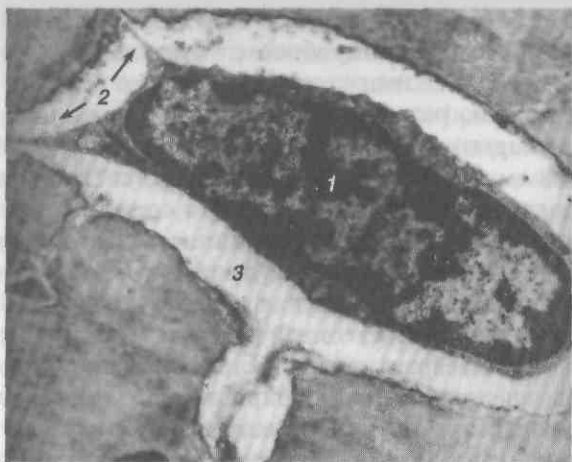


Рис. 7.12. Остеоцит в лакуне.
Электронная микрофотография.

1 — ядро остеоицита; 2 — отростки остеоицита; 3 — лакуна.
Ув. 16 000

ния остеоцитарных лакун высокая, около 25 000 на 1 мм^3 . Через цитоплазматические отростки осуществляется контакт остеоцитов между собой и с остеобластами эндоста или периоста. Контакты формируются на стадии остеоида, в последующем они образуют сеть, пронизывающую минерализованный костный матрикс (каналы). Периостеоцитарные пространства между плазматической мембраной остеоицита и матриксом содержат интерстициальную жидкость, по которой метаболиты поступают к клеткам.

Общая площадь периостео-

цитарных пространств в костях человека составляет от 1000 до 5000 м^2 , а объем — 1—1,5 л. В этих пространствах содержится Ca^{2+} , концентрация которого равна 0,5 ммоль/л, что практически в 3 раза ниже концентрации в плазме крови. Возможно, за счет этого осуществляется постоянный приток Ca^{2+} в костную ткань.

Основная функция остеоцитов — обеспечение обмена воды, белков и ионов в костной ткани. Остеоциты принимают участие в остеоплазии и остеоллизе, хотя в отношении последнего имеются противоречивые точки зрения. Биосинтетическая активность остеобластов и остеоцитов, а в связи с этим и организация межклеточного вещества, зависят от величины и направленности вектора нагрузки, а также характера и величины гормональных влияний. В связи с этим костная ткань — это лабильная, интенсивно меняющаяся структура.

Остеокласты. Остеокласты — клетки, осуществляющие резорбцию костной ткани. Они возникают из гемопозитических гранулоцитарно-макрофагальных колониеобразующих единиц (КОЕ), являющихся предшественниками моноцитов/макрофагов. Об этом свидетельствует экспрессия на мембранах остеокластов рецепторов Fc, C3 и других мембранных маркеров макрофагов. В настоящее время не установлен механизм, который приводит к перемещению макрофагов между остеобластами к ненагружаемым участкам межклеточного вещества кости и к слиянию макрофагов с образованием многоядерных клеток — остеокластов. На их формирование влияют интерлейкин-3 и 1,25 дигидроксивитамин D_3 .

Остеокласты — многоядерные крупные клетки размером до 150—180 мкм. В клетке может содержаться от 4 до 20 ядер. Ядра остеокластов

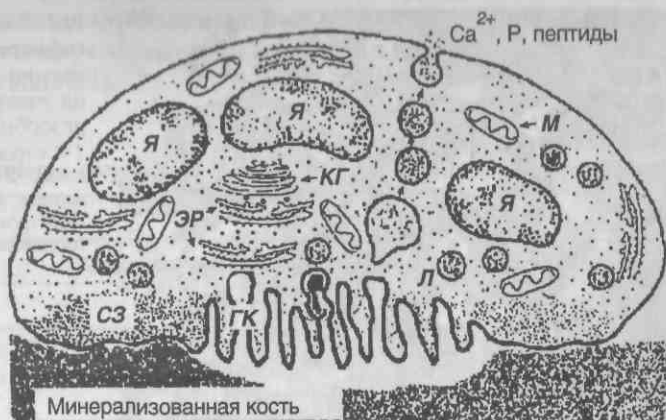


Рис. 7.13. Остеокласт:

Я — ядро; *М* — митохондрии; *Л* — лизосомы; *ЭР* — эндоплазматический ретикулум; *КГ* — комплекс Гольджи; *СЗ* — светлая зона; *ГК* — гофрированная каемка

практически одинаковой величины, формы и структуры. Они располагаются в центральной части клетки, имеют овально-вытянутую форму; эухроматин преобладает над гетерохроматином (рис. 7.13).

Остеокласты имеют куполообразную форму, с четкой дифференциацией структуры на 4 зоны: гофрированный край, светлую, везикулярную и базальную зоны. На рабочих участках плазмолемма остеокласта разделяется на светлую зону и гофрированный край.

Светлая зона — это зона прикрепления остеокласта к костной ткани. Благодаря плотному прикреплению создается замкнутое пространство, в котором поддерживается высокая концентрация катионов H^+ и протеолитических ферментов. В ней не содержится мембранных органелл, цитоплазма низкой плотности. В большом количестве определяются актиновые микрофиламенты, принимающие участие в формировании контакта остеокласта с поверхностью минерализованной кости. Адгезия остеокласта к костному матриксу опосредуется рецепторами. Для рецептора витронектина расшифрована специфическая аминокислотная последовательность белков матрикса — Arg-Gly-Asp.

Гофрированный край имеет мелкие выросты цитоплазмы различной величины, довольно плотно прилежащие друг к другу, направленные к поверхности кости, между которыми определяются фрагменты резорбируемого костного межклеточного вещества (рис. 7.14). Протяженность гофрированного края остеокластов днем в 2 раза больше, чем ночью. Эти данные коррелируют с циркадианным ритмом формирования костного матрикса и свидетельствуют о наличии биологического ритма резорбции кости остеокластами. Показано, что гофрированная каемка остеокластов является динамичной структурой и образуется только при контакте с кост-

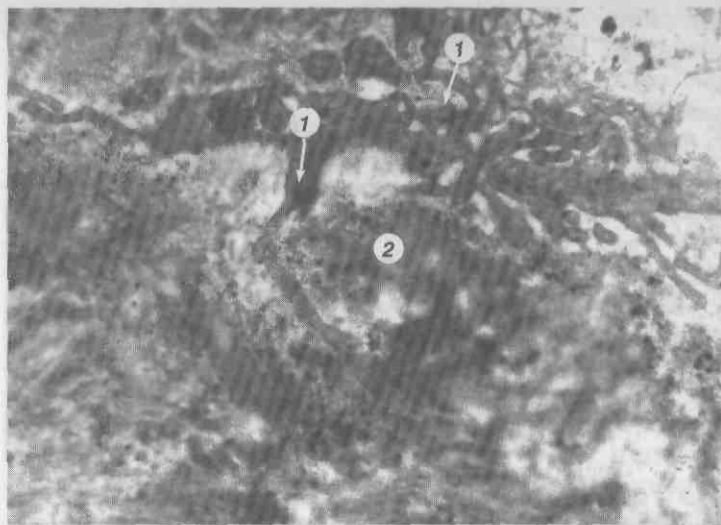


Рис. 7.14. Фрагмент гофрированной каемки остеокласта на участке резорбции кости:
1 — отростки остеокластов; 2 — минерализованная костная ткань. Электронная микрофотография. Ув. 36 000

ным межклеточным веществом, но отсутствует при перемещении остеокласта.

Рабочая часть поверхности остеокласта, как правило, глубоко погружена в резорбируемое межклеточное вещество, образуя остеокластическую лакуну резорбции (лакуну Хаушипа). В местах размещения нескольких остеокластов микроскопически определяется изъеденный за счет лакун контур межклеточного вещества костной ткани. В образовании резорбционной лакуны принимают участие ферменты тирозинкиназа, цистеиновые протеиназы. Кроме того, резорбционная активность остеокластов зависит от уровня коллагеназы, ионов водорода и кислородных свободных радикалов. Через мембрану остеокласта в области гофрированного края секретруется два типа продуктов, приводящих к деструкции костной ткани: через протонный насос выделяются катионы H^+ , активация функционирования которого приводит к секреции протонов, закислению в очаге резорбции (рН снижается от 7 до 4) и растворению минералов кости. Катионы H^+ образуются из H_2CO_3 . Органический костный матрикс (остеоид) препятствует взаимодействию остеокластов с минерализованной костной тканью. Он разрушается катепсинами и коллагеназой, секретруемыми остеобластами и остеокластами.

Везикулярная зона остеокласта, расположенная вблизи гофрированного края, содержит многочисленные лизосомы. В базальной зоне остеокласта в цитоплазме обнаруживаются ядра, развитый комплекс Гольджи со значительным количеством цистерн и секреторных пузырьков и умеренно развитая ГЭС. Митохондрии определяются в довольно большом количестве между ядром и плазмолеммой на участках, противоположных рабочим, и являются показателем активности остеокластов. Остеокласты могут передвигаться с одного участка резорбции на другой. После выполнения ре-

порционной функции остеокласт может разделиться на мононуклеарные клетки. Регуляция функциональной активности остеокластов осуществляется остеобластами, системными и локальными факторами, представленными в таблице (табл. 7.3).

Таблица 7.3

Факторы, регулирующие функциональную активность остеокластов

Факторы	
Стимулирующие	Ингибирующие
Системные	
Паратгормон (ПТГ) Кальцитриол ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$) Тироксин (T_4)	Кальцитонин Эстрогены Тестостерон
Локальные	
Интерлейкины (IL-1, IL-3, IL-6, IL-11) Факторы некроза опухолей (TNF_α , TNF_β) Макрофагальный колониестимулирующий фактор (M-CSF) Гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF) Фактор стволовых клеток (SCF) Простагландины	Интерферон γ (IFN_γ) Трансформирующий фактор роста (TGF_β) Интерлейкины (IL-4, IL-13)

МАТРИКС КОСТНОЙ ТКАНИ

Матрикс костной ткани занимает 90% ее объема, остальная часть приходится на клетки, кровеносные и лимфатические сосуды. Костный матрикс состоит из органического и минерального компонентов. Неорганические компоненты составляют около 65% веса кости, органические компоненты — 20%, на долю воды приходится около 10%.

Органический матрикс. Основу органического матрикса (90%) составляет коллаген I типа с небольшим количеством (5%) коллагенов III, IV, V и XII типов. Коллаген I типа образует волокна с большим диаметром, что характеризует их прочность к растяжению и нагрузкам. Минерализация осуществляется вдоль фибрилл коллагена I типа. Остальные 5% составляют неколлагеновые белки (остеокальцин, остеоонектин, костные сиалопротеины, костные фосфопротеины, костный морфогенетический белок, протеолипиды, гликопротеины и костно-специфические протеогликаны). Неколлагеновые белки влияют на формирование кости, минерализацию и активность клеток. Остеонектин обладает высоким сродством к костной ткани и коллагену I типа, регулирует рост кристаллов, что обуславливает его важную роль в кальцификации. Неколлагеновые белки (фибронектин, костный сиалопротеин, остеоопонтин и тромбоспондин) обеспечивают межклеточные взаи-

модействия, ремоделирование костной ткани (остеокальцин), выступают как стимуляторы кальцификации (фосфопротеины). Костные протеолипиды, фосфопротеины связываются с кальцием, стимулируют минерализацию и рост кристаллов. Протеогликаны обеспечивают консолидацию коллагеновых фибрилл и связь коллагенов с кристаллической фазой матрикса. Низкомолекулярные протеогликаны влияют на формирование фибрилл коллагена I типа, стимулируют скорость их образования, а также прирост в толщину и длину. Структуре «коллаген—протеогликаны—кристалл» придается важная роль в обеспечении механических свойств костной ткани. Костный матрикс содержит цитокины и факторы роста (табл. 7.4), часть из которых является продуктом синтеза остеобластов; другие, вероятно, мигрируют в кость из прилежащих тканей. Такие факторы роста, как трансформирующий фактор роста бета (TGF β) и инсулиноподобный фактор роста — 1 (GF-1) синтезируются остеобластами и стимулируют их рост по принципу аутокринного и (или) паракринного эффекта.

Таблица 7.4

Цитокины и факторы роста в костной ткани (по Oyajobi O., Russel G. G., 1992)

Цитокины и факторы роста	Присутствующие в костном матриксе	Продуцируемые остеобластами
IGF-1 и IGF-2	+	+
TGF β_1 и TGF β_2	+	+
PDGF (AA, AB, BB)	+	+
TGF α	+	?
FGF (основные и кислые)	+	+
BDGF (β_2 -микроглобулины)	+	?
PTH-rP	?	+
GM-CSF, M-CSF	?	+
IL-1 α и IL-1 β	+	+
IL-6	?	+
IL-8	?	+
TNF α	?	+

Неорганический матрикс. Минеральный компонент межклеточного вещества бывает в двух основных формах — аморфной и кристаллической. Аморфный фосфат кальция составляет 60% минеральной фазы. Это гранулы округлой формы размером от 5 до 20 нм. Растворимость фосфата кальция выше, чем у апатита, что имеет важное биологическое значение для обеспечения постоянства концентрации кальция в интерстициальной жидкости. Он представляет собой лабильный резерв ионов кальция и фосфора. Аморфный фосфат кальция — продукт жизнедеятельности костной клетки и его осаждение также регулируется клеткой. 6% объема минеральной фазы составляет CaCO $_3$, около 1,5% — MgPO $_4$. В костной ткани содержатся: свинец (хлориды и фториды), стронций, радий, барий, калий и натрий. Последний составляет около 50% всей его массы в организме. Небольшая доля прихо-

дится на окта-, ди-, три-, β -трикальцийфосфат, брунеит и другие вещества. Значительный объем в кости занимают кристаллы гидроксиапатита размером от 10 до 150 нм. С особенностью организации кристаллической фазы кости связаны основные функциональные свойства — прочность, метаболизм, жизнеспособность и др. Показано, что при остеопорозе изменяются размеры кристаллов гидроксиапатита, их физико-механические и биохимические свойства.

Минерализация костной ткани. Механизмы минерализации кости до конца не раскрыты. Предполагают, что существует несколько механизмов биоминерализации. На основе одних механизмов осуществляется минерализация пластинчатой костной ткани, других — хрящевой ткани и грубоволокнистой костной ткани.

Минерализация пластинчатой костной ткани протекает следующим образом. Вначале осуществляется биосинтез коллагена, ГАГ, протеогликанов и гликопротеинов. Коллаген определенным образом располагается в костной ткани. Предполагаемая модель упаковки коллагена в кости представлена на рисунке 7.15. Согласно этой модели, молекулы коллагена перекрываются лишь на 9% их длины. Линии молекул располагаются уступами латерально и формируют фибриллы с отверстиями между концами молекул — зоны отверстий, а область, состоящая из неперекрывающихся молекул, названа зоной перекрытия. Минеральные вещества, имеющиеся в костной ткани, откладываются внутри фибрилл и между ними (преимущественно в зоне отверстий), с последующим распространением в противопо-

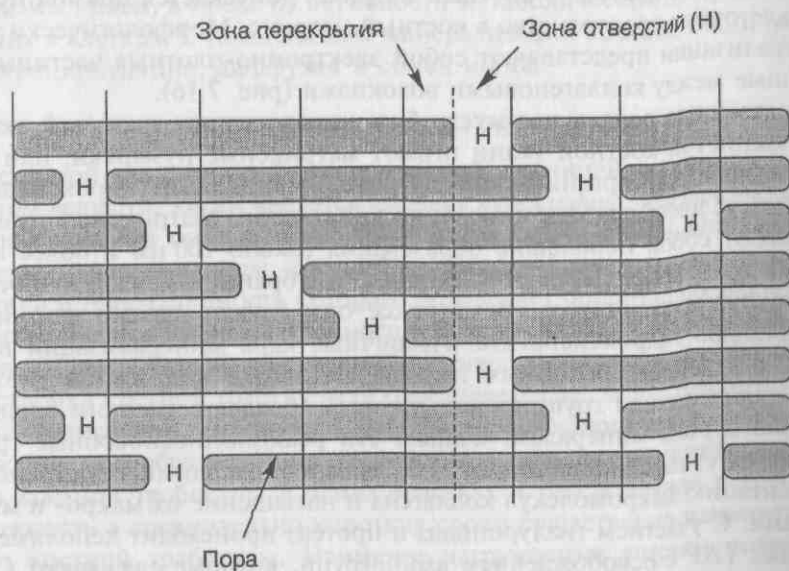


Рис. 7.15. Предполагаемая модель упаковки коллагена в кости [по Hodge A. J., Petrusksa J. A., 1963]. На схеме показаны перекрывающиеся молекулы коллагена, зоны отверстий (Н) и поры

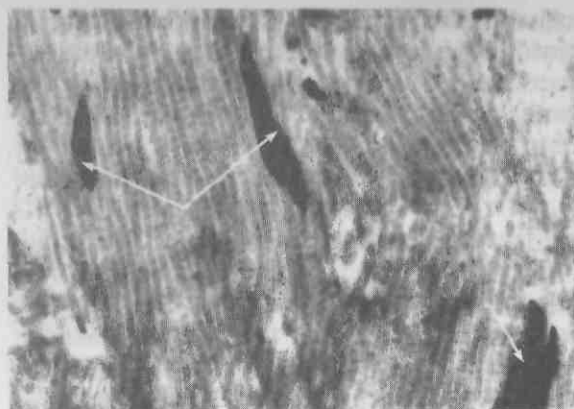


Рис. 7.16. Минерализация коллагеновых волокон. Отложения кальций-фосфата (стрелки) на поверхности между коллагеновыми волокнами. Электронная микрофотография. Ув. 20 000

областями, а через 40 мин. почти в одинаковой концентрации метка обнаруживается над клетками и над ближайшими областями межклеточного вещества. Через 6 ч более 60% метки определяется над межклеточным веществом. Помимо опосредованного транспорта (межклеточное пространство → остеогенные клетки → костный матрикс) допускается прямой путь через межклеточное пространство в костный матрикс. Морфологически участки минерализации представляют собой электронно-плотные частицы, расположенные между коллагеновыми волокнами (рис. 7.16).

Существенную роль в процессах биоминерализации хрящевой ткани и грубоволокнистой костной ткани играют матриксные пузырьки, или везикулы, насыщающие органический матрикс кристаллами гидроксиапатита, что создает условия для формирования кристаллов. Матриксные пузырьки представляют собой небольшие образования (около 100 нм и более в диаметре), которые отделяются от клеточной мембраны в межклеточное пространство путем экзоцитоза. В матриксе они служат ядрами формирования кристаллов гидроксиапатита. Первичные ядра минерализации возникают на реакционноспособных группах нативных коллагенов фибрилл, комплексообразующие группировки которых обладают высоким сродством к различного рода минералам. Однако эти реакционноспособные группы блокированы сульфатированными ГАГ, обеспечивающими пространственную ориентацию макромолекул коллагена и насыщение их макро- и микроэлементами. С участием гиалуронидаз и протеаз происходит деполимеризация кислых ГАГ с освобождением аминогрупп, которые связывают Ca^{2+} и PO_4^{3-} с образованием ядер кристаллизации.

Согласно другой гипотезе, основную роль в минерализации играют ферменты: щелочная фосфатаза, АТФаза, фосфорилаза — отщепляющие неор-

ложном направлении от зоны перекрытий вплоть до полной минерализации фибриллы. Периодичность минеральной фазы равна около 70 нм, т. е. соответствует периоду коллагеновых фибрилл.

Транспорт остеотропных ионов исследован с помощью радионуклида ^{45}Ca . Фракция, содержащая кальций, переносится через эндотелиальную стенку гемокapилляра в межклеточное пространство, откуда перемещается в остеобласты. Через 15 мин. после введения ^{45}Ca 60% метки выявляется над осте-

ганический фосфат от органического субстрата. В частности, щелочная фосфатаза высвобождает неорганический фосфат из эфиров. В результате формируется локальный избыток ионов фосфора и кальция и образуются преципитаты фосфора и кальция. Кроме того, щелочная фосфатаза действует как трансфераза и обеспечивает фосфорилирование коллагена. Минерализация коллагена I типа начинается на поверхности фибрилл, а затем распространяется вглубь, формируя непрерывную минеральную фазу. Определенную роль в процессе связывания ионов играет остеокальцин, главный неколлагеновый белок кости, и β -глицерофосфат.

Важным процессом, происходящим при минерализации, является разрушение ингибиторов минерализации. По мнению одних исследователей, в такой роли выступают протеогликаны, которые разрушаются деполимеризующими ферментами типа гиалуронидазы и протеазы. Другие полагают, что ингибиторами кальцификации коллагена являются пирофосфаты, фосфонаты и дифосфонаты. Инактивация этих ингибиторов происходит под воздействием фермента пирофосфатазы, разрушающего неорганический пирофосфонат.

Таким образом, процесс минерализации является как ферментативным, так и физико-химическим. Вокруг сформировавшихся кристаллов гидроксиапатита удерживается гидратный слой, что обеспечивает условия для быстрого обмена неорганических ионов между поверхностным слоем кристалла, гидратной оболочкой и внеклеточной жидкостью. Интенсивность обмена кальция между внеклеточной жидкостью и минерализованным матриксом зависит от концентрационных различий в солевом составе кости, плазмы крови, а также от активности метаболических процессов, происходящих в клетках. С повышением минерализации костной ткани снижаются микроциркуляция, диффузия и обмен ионов.

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ЕДИНИЦЫ

Исходной структурно-функциональной единицей опорных структур в губчатом веществе кости является *костная перекладина, или трабекула*, образованная костной тканью, а в компактной кости — *остеон*. Основным формообразующим фактором костной трабекулы является вектор нагрузки, величина и направленность которого определяет ориентацию макромолекулярных компонентов межклеточного вещества. Костная трабекула формируется как пространственная система, противодействующая вектору нагрузки. Перестройка костной трабекулы осуществляется за счет остеосинтетической и остеолитической активности остеобластов, остеоцитов и остеокластов. Отложение новообразованного костного межклеточного вещества на поверхности костной трабекулы в одних участках и рассасывание в других дают возможность в сравнительно короткие сроки существенно изменить ориентацию костной трабекулы. Наименее нагружаемые участки подвергаются рассасыванию с помощью остеокластов. Вместе с тем, следует отметить, что костная трабекула может иметь различную форму, обеспечивая выполнение опорной функции только при противодействии одному вектору, т. е. в од-

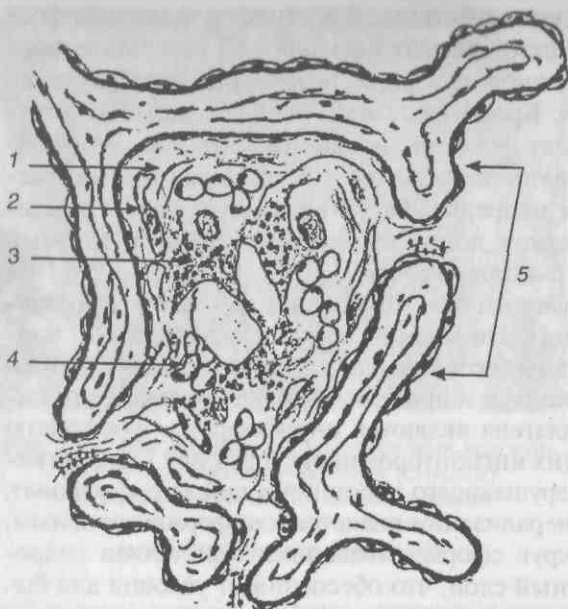


Рис. 7.17. Структурные компоненты ячейки кости: 1 — соединительная ткань; 2 — синусоидные капилляры; 3 — очаги кроветворения; 4 — жировые клетки; 5 — костные трабекулы, формирующие стенки костной ячейки

невые компоненты — микроциркуляторное и клетки иммунной системы располагаются в ячейке и вблизи костной трабекулы.

Следует подчеркнуть две особенности. Одна заключается в том, что в момент формирования ячейки лимфатические капилляры образуются только по ее наружной поверхности, а не внутри ее и, таким образом, внутриячеечного лимфатического русла нет. Артериальный приток в пространстве внутри ячейки происходит под несколько большим давлением и это обуславливает повышенное давление тканевой жидкости во внутриячеечном пространстве, препятствует формированию лимфатических капилляров. Вторая особенность связана с тем, что пространство внутри ячейки оказывается благоприятной средой для очагов кроветворения.

Высокие биомеханические качества костных ячеек определяют возможность построения из них крупных и прочных макроскопических опорных структур и, в связи с этим, большинство коротких костей построены из ячеек. В длинных костях, где величины нагрузок существенно возрастают, система ячеек не обеспечивает необходимую прочность и они трансформируются в многослойные *разветвленные трубчатые системы* — *остеоны*, формирующие пластинчатую костную ткань. Взаимоотношения между структурно-функциональными единицами кости складываются на этапах

ной плоскости. Учитывая, что организм человека испытывает действие векторов нагрузки как минимум в трех плоскостях, костная трабекула является исходной структурой для более сложных трехмерных опорных конструкций.

Такой конструкцией является *костная ячейка* (рис. 7.17), которую в идеальном приближении можно считать кубом, имеющим вход во внутреннее пространство через одну из стенок. Костные трабекулы одной стенки переходят без границы в костные трабекулы других стенок. Костная ткань ячеек окружена средой: по наружной поверхности — это соединительная, а по внутренней — ретикулярная ткани. Все остальные тка-

русло, нервные элементы

развития костей скелета в зависимости от распределения вектора нагрузки. В связи с этим эпифизы построены из ячеек, а в метадиафизе определяется переход от ячеек к остеонам. Диафизы костей состоят из остеонов, наружных и внутренних генеральных пластинок, а во внутреннюю полость кости обращены отдельные костные трабекулы.

Остеон состоит из системы связанных между собой костных пластинок, окружающих центральный канал

(рис. 7.18). Остеоциты располагаются между слоями костных пластинок. Снаружи остеон ограничен линией цементации, отделяющей его от других остеонов. Центральный канал заполнен соединительной тканью, в которой размещаются кровеносные лимфатические сосуды и нервные волокна.

Используя тетрациклиновую метку, было доказано, что время образования остеонов в семилетнем возрасте составляет около 40 суток, а после 40 лет увеличивается до 79 суток. Остеон представляет собой такую же динамичную структуру, как и костная пластинка и ячейка, и в ответ на увеличение нагрузки происходит образование новых слоев костной ткани по внутренней поверхности его центрального канала, что ведет к возрастанию количества пластинок и сужению просвета канала. При уменьшении нагрузки *остеолитическая деятельность остеобластов внутренней поверхности канала* ведет к уменьшению количества пластинок у остеонов и расширению просвета центрального канала.

Остеоны разделяют на три группы: 1) растущие остеоны с хорошо выраженным центральным каналом и узким ободком остеонидной костной ткани под слоем остеобластов. Сосуды канала, как правило, расширены и заполнены кровью; 2) зрелые, покоящиеся остеоны, с узким просветом центрального канала, слабо выраженным слоем уплощенных остеобластов и с суженным просветом сосудов; 3) представлена остеонами резорбционного типа, которые характеризуются расширенным центральным каналом, имеющим неровные контуры в связи с резорбцией костной ткани остеобластами. В просвете центрального канала определяется значительное количество клеточных элементов, расширенные и заполненные кровью сосуды. Изменение величины нагрузки создает условия для перехода от растущих остеонов к зрелым формам и от зрелых к резорбционным, а также от резорбционных остеонов к зрелым, что создает гетероморфность остеонов в пределах кости. Перестройка остеонов продолжается всю жизнь. Число

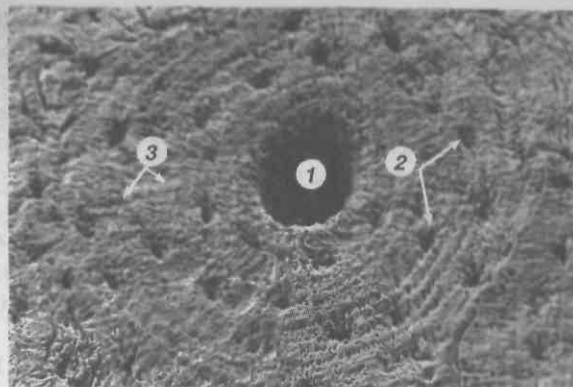


Рис. 7.18. Остеон компактной части кости:
1 — центральный канал остеона; 2 — лакуны остеонитов;
3 — канальцы отростков остеонитов. СЭМ. Ув. 600. Препарат О. В. Слесарева

остеонов, приходящихся на единицу площади среза в пластинчатой кости, с годами уменьшается. Кроме того, в молодом возрасте остеоны имеют более крупные размеры, а в старческом их диаметр значительно уменьшен, а по внутренней поверхности формируется гиперкальцифицированное кольцо. Резорбцию межклеточного вещества по стенкам канала остеона осуществляют остеокласты и остеобласты. Между остеонами располагается слой пластинок, получивший название вставочные. Коллагеновые волокна в костных пластинках имеют упорядоченное расположение — под углом к волокнам соседних пластинок, что обеспечивает прочностные свойства. Здесь же обнаруживаются костные каналцы, содержащие отростки остеоцитов. Тела остеоцитов располагаются в лакунах.

Интерстициальные каналы компактной кости включают два звена микроциркуляции, которые являются единой трофической системой. Первое звено — это центральные, прободающие и соединительные каналы, содержащие кровеносные сосуды. Центральные каналы располагаются в центре остеона, имеют различный диаметр (от 30 до 150 мкм), стенки этих каналов образованы костными пластинками. Они ориентированы, в основном, вдоль длинной оси кости, и лишь отдельные из них имеют тангенциальную ориентацию. Прободающие каналы (диаметр от 30 до 60 мкм) располагаются в кости по направлению от периоста и эндоста к центральным каналам. Соединительные каналы выполняют роль анастомозов между центральными каналами.

Второе звено — лакунарно-канальцевая система, которая обеспечивает обмен между остеоцитами и кровью. Лакуны остеоцитов в кости разделяют на 5 типов в зависимости от функциональной активности клеток: 1) неактивная лакуна, имеющая ровные границы, характеризует фазу покоя остеоцитов, на этой фазе поддерживается тонкая регуляция гомеостаза кальция и фосфора; 2) остеолитическая лакуна — лакуна больших размеров и неправильной формы, остеоциты, располагающиеся в таких лакунах, содержат большое количество лизосом и осуществляют периостеоцитарный остеолит (синоним: остеоцитарная остеоклазия); 3) остеопластическая лакуна — по стенкам лакуны определяется большое количество новообразованных радиально расположенных коллагеновых волокон; методом тетрациклиновой метки доказано, что разрушение кости и ее созидание происходят синхронно, остеоциты, располагающиеся в таких лакунах, содержат развитую ГЭС; 4) пятнистая лакуна, остеоциты, располагающиеся в лакуне, окружены ореолом из кальцифицированного и некальцифицированного матрикса, обычно такие лакуны определяются в костной ткани при патологических состояниях (флюорозе, рахите и др.); 5) пустая лакуна, содержащая продукты распада остеоцитов; после гибели остеоцитов такие лакуны окружены сверхминерализованной мертвой тканью.

Клеточные лакуны соединяются с канальцами, формируя единую лакунарно-канальцевую систему.

Надкостница (периост). На поверхности кости формируется надкостница. В ней различают два слоя — внутренний остеогенный (камбиальный) и наружный фиброзный.

Внутренний слой надкостницы включает остеогенные клетки, которые способны дифференцироваться в хрящевые или костные. Клеточные элементы надкостницы располагаются в три слоя: первый состоит из преостеобластов, мелких стволовых клеток; второй — из остеобластов, между которыми располагаются капиллярные петли, и третий — из фибробластов, формирующих коллагеновый каркас. Ультраструктура этих клеток переменна и зависит от степени дифференцировки. Цитоплазма у малодифференцированных клеток базофильна, определяется высокая плотность свободных рибосом, что свидетельствует об интенсификации ростовых процессов. По мере дифференцировки клеток возрастает объем ГЭС. Клетки остеогенного слоя надкостницы принимают участие в процессах перестройки кости, при развитии и росте.

Наружный слой надкостницы представлен плотной волокнистой соединительной тканью, состоящей из коллагеновых волокон, небольшого числа эластических волокон и фибробластов. Надкостница содержит сосуды, переходящие в мягкие ткани. В наружном слое надкостницы имеется сеть лимфатических сосудов. В остеогенном слое капиллярные петли располагаются между остеобластами. Надкостница прочно крепится к поверхности кости за счет пучков прободяющих волокон (волокон Шарпея).

Эндост. Со стороны костного мозга кость выстлана тонкой оболочкой, аналогичной периосту. Однако граница между наружным и внутренним слоями менее выражена. В покоящейся кости в нем обнаруживается непрерывный слой неактивных плоских остеогенных клеток. Слой остеогенных клеток может быть нарушен деятельностью остеокластов, выполняющих резорбцию костного матрикса для пополнения потребности организма в кальции. Остеогенные потенции клеток эндоста проявляются в условиях резорбции, при переломах, развитии и росте.

ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ И ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ РЕГЕНЕРАЦИЯ

Кости у мужчин и женщин формируются приблизительно до 25 лет. До 40 лет масса костной ткани практически не изменяется, а затем — до 50 лет идет ее небольшая потеря (до 0,4% в год). У женщин потеря костной ткани более высокая и составляет 0,9—1,1%. К 90 годам у мужчин убыль костной ткани достигает 18,9%, в то время как у женщин — 32,4%. Изменения в губчатой кости происходят намного раньше, чем в компактной. Количество трабекул уменьшается на 45% при постклимактерических остеопорозах.

Костная ткань — динамическая система, которая на этапах развития и зрелости характеризуется определенным соотношением компонентов и их обновлением. Так, остеокальцин, например, в 50—100 раз больше связывается со зрелой костью, чем с эмбриональной. В надкостнице с повышением возраста не определяется митотическая активность в остеобластическом слое. Снижается плотность расположения остеобластов на поверхности кости. Остеоциты местами разрушаются и в составе костной ткани обнаруживаются участки с пустыми лакунами остеоцитов. В связи с непрекращаю-

щимся переходом органических и минеральных компонентов межклеточного вещества в сосуды происходит сначала истончение, а затем рассасывание костных структур (возрастной остеопороз).

За счет снижения активности биосинтетических процессов в клетках в межклеточном веществе уменьшается содержание хондроитинсульфатов, играющих важную роль в кальцификации. Это приводит к формированию слабо- и среднеминерализованных остеонов. Накопление в субпериостальных областях кости кератансульфатов нарушает периостальное костеобразование, что приводит к снижению механической прочности кости и к переломам. Качественные изменения выражаются в уменьшении доли гликопротеидов и в возрастании роли коллагеновых белков в составе органического матрикса. Это ведет к уменьшению содержания воды и при несущественном изменении прочности ткани к статическим нагрузкам, уменьшается ее прочность к динамическим нагрузкам, т. е. возрастает хрупкость кости. Количественные изменения проявляются в уменьшении доли костной ткани в объеме участка кости.

Перестройка (ремоделирование) костной ткани. Продолжительность резорбции у пациентов среднего возраста в губчатой кости составляет 40—50 сут., в компактной — 30 сут. В этом возрасте скорость обновления скелета составляет в среднем 8% массы костной ткани в год (в компактном веществе кости — около 4%, в губчатом — около 20%).

В физиологических условиях процессы ремоделирования, протекающие в костной ткани, должны обеспечить как структурно-поддерживающую функцию скелета, так и выполнение метаболической роли в минеральном гомеостазе. Ремоделирование губчатой кости происходит в несколько стадий: активация, резорбция, формирование остеоида и его минерализация (рис. 7.19). Первая стадия — активация остеокластов. На этой стадии к фокальному участку кости прикрепляются остеокласты. Фактор, который инициирует прикрепление остеокластов к кости, в настоящее время не установлен, но возможно, что микрповреждения кости могут явиться сигналом к их стимуляции. Вторая стадия ремоделирования — это формирование локуса резорбции. Полость глубиной 40—60 мкм формируется в течение 4—12 сут. В следующие 7—10 сут. на границе этой области накапливаются протеогликаны, глипротеины и кислая фосфатаза, но практически не определяется коллаген. Эта фаза является пограничной между резорбцией костной ткани и ее формированием. На третьей фазе происходит образование остеоида. Формируются линии цементации, в матриксе появляются такие белки как коллаген, трансформирующие факторы роста. Объем новообразованного остеоида зависит от количества и активности остеобластов, в нем в поляризованном свете можно обнаружить характерное расположение пучков коллагеновых волокон. Последняя стадия — минерализация остеоида. Первой ступенью в кальцификации является появление матриксных везикул, богатых щелочной фосфатазой, остеокальцином и др.

Ремоделирование пластинчатой кости представляет синхронный процесс разрушения—созидания остеонов (рис. 7.20).

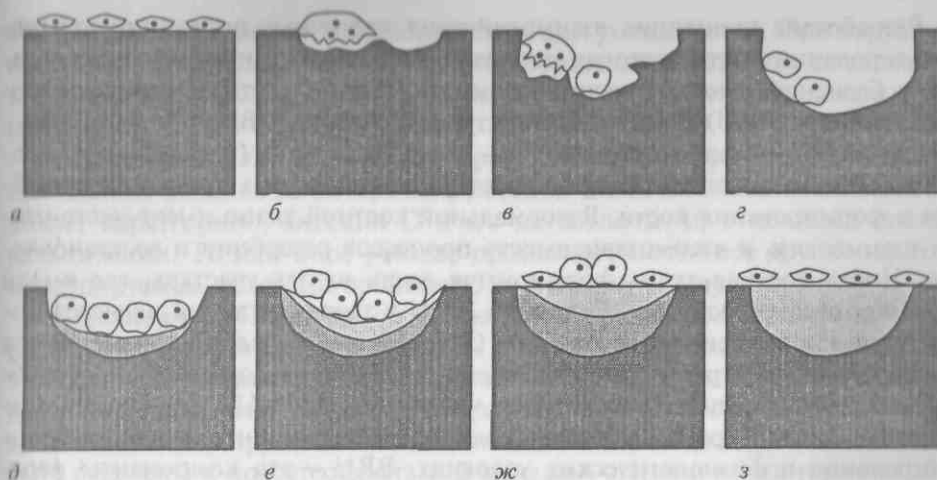


Рис. 7.19. Стадии ремоделирования трабекулярной кости:

а — костная поверхность, покрыта слоем покоящихся остеобластов; *б* — прикрепление остеокласта к кости. Локус резорбции костной ткани; *в* — формирование резорбционной полости; *г* — резорбционная полость покрыта мононуклеарными клетками; *д*, *е* — дифференцировка остеобластов в резорбционной полости. Синтез остеобlastами матрикса. Минерализация матрикса; *ж* — замещение резорбированной костной ткани новообразованной; *з* — новообразованная костная ткань покрыта слоем покоящихся остеобластов

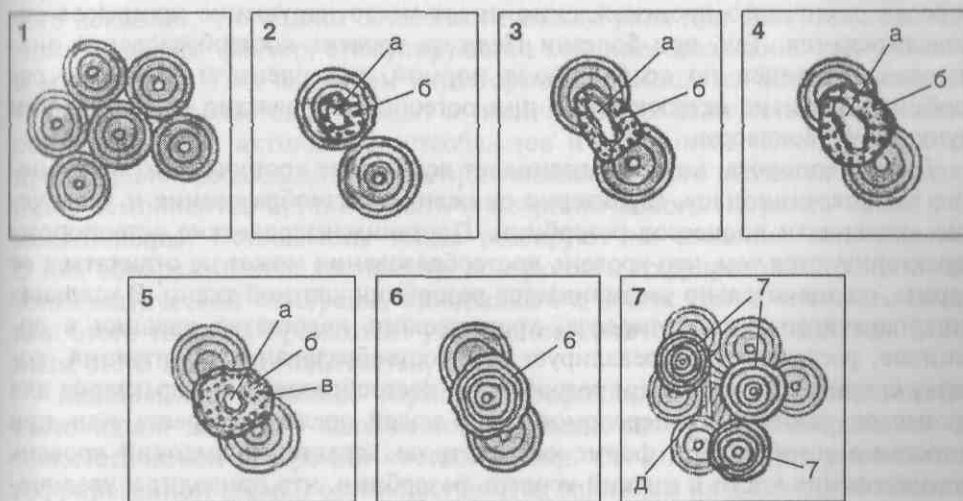


Рис. 7.20. Стадии ремоделирования пластинчатой кости:

1 — группа остеонов; *2* — процесс разрушения остеоона; *3* — резорбция захватывает соседний остеоон; *4* — увеличение полости резорбции; *5* — формирование нового остеоона в полости резорбции; *б* — новый остеоон; *7* — группа новых остеонов (*а* — сосуд; *б* — полость резорбции; *в* — остеоидный слой; *д* — вставочные пластинки)

Разработана концепция взаимодействия клеточных популяций при ремоделировании кости, которая основана на оценке единиц ремоделирования — базисной многоклеточной единицы (BMU), костной ремоделирующей единицы (BRU) и костной структурной единицы (BSU).

Согласно этой концепции, BMU — комплекс клеток (в основном, остеобластов и остеокластов), которые участвуют в локальных процессах резорбции и формирования кости. В нормальной костной ткани имеет место четкая взаимосвязь и взаимозависимость процессов резорбции и восстановления. Новая костная ткань формируется лишь на тех участках, где имели место процессы резорбции. Величина BMU у здоровых людей является постоянной по времени образования. С возрастом у человека изменяются следующие параметры: удлиняется время, требуемое на завершение образования одной единицы; уменьшается число новых BMU, которые формируются в единицу времени. Это приводит к снижению интенсивности ремоделирования в физиологических условиях. BRU — это компоненты перестраивающейся костной ткани. Суммарной активностью результатов ремоделирования является BSU. В случае компактной кости в качестве BSU выступает формирование вторичных остеонов. В губчатой кости BSU занимает площадь 0,5—1 мм².

В скелетной ткани насчитывается около 35 миллионов BSU, каждая — объемом 0,05 мм³, 40% из них приходится на губчатую костную ткань. При нормальном росте и развитии подростков и лиц до 35 лет характерно повышенное костеобразование, что приводит к увеличению массы кости. При остеопенических состояниях, болезни Педжета, остеопетрозе и остеопорозах различного происхождения имеет место нарушение процессов ремоделирования. Так, при болезни Педжета уровень костеобразования значительно увеличен по сравнению с нормой, повышены и процессы резорбции. Развитие остеосклероза при остеопетрозе связано с нарушением функции остеокластов.

Для остеопороза, который возникает вследствие хронического применения глюкокортикоидов, характерно снижение костеобразования и увеличение активности процессов резорбции. Постклимактерические остеопорозы характеризуются тем, что уровень костеобразования может не отличаться от нормы, но значительно увеличивается резорбция костной ткани. В условиях гиперпаратиреоза, гипертиреоза, хронического недостатка кальция в организме, рассасывание превалирует над костеобразованием. Ситуация, которая связана с повышением резорбции и костеобразования, характерна для процессов заживления переломов. Для людей зрелого возраста или при аутосомно-доминантной форме остеопетроза характерен высокий уровень формирования кости и низкий уровень резорбции, что приводит к увеличению массы костных трабекул. В условиях сенильных остеопорозов уровень костеобразования значительно снижен, а резорбции — повышен. При медикаментозной терапии эстрогенами, а также солями кальция у пациенток с постменопаузальным остеопорозом отмечается положительный баланс процессов перестройки костной ткани, при этом уровень формирования ко-

сти соответствует норме, а уровень резорбции уменьшается. При нарушении процессов минерализации повышенное образование остеоида за счет высокой биосинтетической активности остеобластов может приводить к остеопорозу.

Гормональный контроль ремоделирования. Среди гормонов наиболее существенное влияние на метаболизм костной ткани и гомеостаз кальция оказывает паратгормон, витамин D и его метаболиты, и, в меньшей степени, кальцитонин. То или иное участие принимают почти все другие гормоны, продуцируемые железами организма, медиаторы и модуляторы.

Паратгормон. Паратгормон связывается преимущественно с клетками, располагающимися между матриксом кости и сосудами. Они отличаются от остеобластов ультраструктурной организацией — богаты гранулами гликогена, имеют вытянутые митохондрии, развитый комплекс Гольджи и большое количество микротрубочек. По локализации и строению такие клетки могут быть отнесены к преостеобластам. В меньшей степени метка гормона обнаруживалась в остеоцитах. Общий принцип действия паратгормона заключается в том, что он связывается со специфическими рецепторами цитоплазматической мембраны, активизирует аденилатциклазу, что сопровождается повышением уровня цАМФ в клетках. Одновременно стимулируется поступление ионов кальция в клетку, подавление биосинтеза щелочной фосфатазы и коллагена. На более поздних этапах увеличивается выход ионов кальция из кости и повышение их концентрации в крови. Предполагается, что стимулированные паратгормоном остеобласты выделяют цитокины, которые активируют остеокласты и их предшественники. В экспериментах *in vitro* доказано, что клетки остеобластического ряда при действии паратгормона выделяют фактор, стимулирующий колониобразование гранулоцитов и макрофагов. Под влиянием паратгормона повышается митотическая активность остеобластов, что ведет к увеличению их количества. Усиливается остеолитическая активность остеобластов и остеоцитов. Этот процесс сопровождается рассасыванием костного межклеточного вещества и поступлением компонентов органического и неорганического матрикса кости в гемокapилляры. Остеокласты также реагируют на введение паратгормона. В них обнаруживается увеличение поверхности гофрированной каемки цитоплазматической мембраны, прилежащей к кости. При длительном введении этого гормона происходит увеличение количества остеокластов. Механизм этого процесса неизвестен.

Кальцитонин. Действие гормона парафолликулярных эндокриноцитов щитовидной железы — кальцитонина — заключается в ингибировании остеокластической резорбции костной ткани. Он способствует уменьшению гофрированной каемки остеокластов. Под влиянием кальцитонина повышается активность остеобластов и остеоцитов, что ведет к интенсивному перемещению молекул, необходимых для биосинтеза костного межклеточного вещества, из сосудистого русла в матрикс, способствуя насыщению межклеточного вещества органическими и минеральными компонентами и к возрастанию прочности костных структур. Кальцитонин тормозит выход орга-

нических веществ и минеральных компонентов из клеточного матрикса. Наиболее существенное влияние паратгормона и кальцитонина зафиксировано по уровню изменения концентрации ионов Ca^{2+} . За счет постоянного, но разнонаправленного действия паратгормона и кальцитонина, в организме удерживается постоянство концентрации ионов Ca^{2+} в крови несмотря на колебания в поступлении и потреблении этих ионов всеми клетками организма.

Витамин D и его метаболиты. На костную ткань оказывают прямое действие витамин D и его метаболиты. Витамин D представляет собой смесь витамина D_3 и витамина D_2 . D_3 образуется в коже под влиянием ультрафиолетового облучения, а D_2 — из эргостерина пищевых продуктов. Основное действие витамина D на костную ткань — это обеспечение ионами Ca^{2+} и PO_4^{3-} за счет стимуляции их всасывания в кишечнике. Витамин D и его метаболиты усиливают остеокластическую резорбцию кости, уменьшают синтез коллагена остеобластами, стимулируют биосинтез инсулиноподобного фактора роста-I.

Гормон роста. Важным фактором, оказывающим выраженное действие на развитие костных тканей у детей, является гормон роста. У взрослых за счет стимуляции им процессов костеобразования, увеличивается масса кости, а это приводит к деформациям кости. Гормон роста не влияет на течение процессов резорбции. Его действие опосредуется рецепторами на остеобластах, продуцирующих инсулиноподобные факторы роста.

Глюкокортикоиды. Глюкокортикоиды оказывают выраженное действие на формирование костной ткани. Они могут как стимулировать, так и ингибировать процессы резорбции. Для роста костных тканей необходимы низкие дозы глюкокортикоидов, оказывающих стимулирующее действие на биосинтез коллагена. Избыток глюкокортикоидов ингибирует биосинтез коллагена и инсулиноподобного фактора роста-I, что снижает рост костей.

Половые гормоны. Эстрогены и андрогены стимулируют процесс костеобразования, принимают участие в росте костей и закрытии эпифизарной зоны роста. Доказано, что у женщин эстрогены замедляют процессы резорбции костной ткани.

Тиреоидные гормоны. Костная ткань чувствительна к изменению уровня в крови тиреоидных гормонов. Так, их дефицит приводит к нарушению развития центров оссификации, а при избытке — стимулируется остеокластическая резорбция костной ткани, что сопровождается снижением плотности кости.

Инсулин и глюкагон. Механизм действия инсулина и глюкагона на костные ткани изучен недостаточно. Выявлено, что недостаток инсулина у детей приводит к замедлению роста, в связи с чем он рассматривается как важный системный гормон, регулирующий рост костей. Инсулин стимулирует биосинтез макромолекул матрикса костей и хрящей, а также процессы минерализации костной ткани. В резорбции кости непосредственного участия не принимает.

Глюкагон ингибирует резорбцию кости в культуре ткани, но в организме стимулирует секрецию кальцитонина и через него влияет на остеогенез.

Локальные регуляторы ремоделирования. Простагландины (ПГ). В настоящее время установлено, что в регуляции метаболических процессов костной ткани принимают участие и факторы микроокружения, в частности, ПГ. Клетки костной ткани продуцируют простаноиды, из которых наиболее изучены ПГЕ₂. ПГ модулируют различные процессы, включая воспаление, кровообращение и ионный транспорт через клеточные мембраны. Экзогенные ПГЕ₂ стимулируют биосинтез коллагена, пролиферацию и цитодифференцировку клеток периоста, что приводит к утолщению кости за счет развития периостальных напластований. При этом в самой костной ткани при экзогенном воздействии ПГЕ₂ происходит стимуляция процессов резорбции, что сопровождается выделением из кости кальция и магния. Возможно, ПГ регулируют дифференцировку остеобластов и выступают как агенты локального контроля за остеокластической резорбцией кости. ПГ, подобно паратгормону, повышают уровень цАМФ, индуцируя остеобласты к стимуляции активности остеокластов. В экспериментальных условиях доказана связь между продукцией ПГ макрофагами и фактором, активирующим остеокласты, который продуцируется лимфоцитами. Этот механизм может иметь место при резорбции кости вследствие хронического воспалительного процесса или при предопухоловом состоянии.

Инсулиноподобные факторы роста существуют в двух формах (IGF-1, IGF-2). IGF-1 стимулирует биосинтез и ингибирует деградацию коллагена и других компонентов матрикса, стимулирует пролиферацию остеобластов.

Трансформирующий фактор роста-β. Имеется 5 разновидностей данного фактора. Их биологические эффекты связаны с регуляцией пролиферативной активности остеобластов. Они стимулируют биосинтез коллагена I типа, остеопонтина, секрецию цитокинов, щелочной фосфатазы, продукцию ПГЕ₂ и ингибируют выработку остеокальцина.

Факторы роста фибробластов обнаруживаются в костях. Они стимулируют в костных клетках биосинтез коллагена I типа.

Тромбоцитарный фактор роста регулирует костную резорбцию и репликацию костных клеток.

На синтез ДНК и коллагена в остеобластах выраженное действие оказывает интерлейкин-1. Остеобластическая резорбция кости, опосредованная паратгормоном, может стимулироваться остеокальцином.

К местным факторам, стимулирующим резорбцию кости, относят и повышенное напряжение кислорода, натяжение и сдавливание кости, как факторы, модифицирующие активность клеток. Известно, что в кости при приложении к ней внешних сил или сдавливании, возникает «пьезоэлектрический эффект», а на границе твердого вещества с жидкостью — «электрокинетический феномен». Механизмы резорбции костной ткани и вклад биоэлектрических потенциалов в этот процесс нуждаются в дальнейшем уточнении, хотя метод электростимуляции положительно зарекомендовал себя при лечении переломов кости.

Весьма полно изучены восстановительные процессы костной ткани после механического повреждения, вызывающего перелом кости. Регенерационный остеогенез протекает на основе активации закономерных процессов, характерных для физиологической регенерации костной ткани. В образовании костного регенерата участвуют детерминированные остеогенные элементы, являющиеся потомками стволовых стромальных клеток, локализованные в надкостнице, эндосте, каналах остеонов и костном мозге. Эти клетки пролиферируют, дифференцируются в остеобласты, и последние продуцируют грубоволокнистую костную ткань соответственно в периостальной, эндостальной и интермедиарной зонах регенерации. В пролиферирующих клетках периоста уже через 12 ч после перелома регистрируются признаки экспрессии гена костного морфогенетического белка, с 3-х суток эти признаки определяются в клетках периоста на протяжении отломков и в элементах костного мозга, прилежащих к области перелома.

Посттравматический остеогенез всегда сопровождается ростом кровеносных сосудов, которые обеспечивают не только метаболические процессы в зонах регенерации костной ткани, но и привносят малодифференцированные периваскулярные клетки. Анализ клеточно-дифференциальной организации регенерационного гистогенеза позволяет считать, что периваскулоциты, обладающие высокими пролиферативными возможностями, реализуют свои цитогенетические потенции путем дивергентной дифференцировки, являются источником развития остеобластического, фибробластического и хондробластического клеточных дифферонов. Взаимодействующие в процессе регенерации клеточные диффероны формируют в составе регенерата костную, волокнистую соединительную и гиалиновую хрящевую ткани. Потомки стволовой кроветворной клетки являются источниками образования макрофагальных элементов.

Разнообразие тканей и органических структур в составе трубчатой кости обуславливают сложность и динамику гистологического состава посттравматического регенерата в процессе заживления перелома. После альтеративных и деструктивных изменений клеток и тканей в области перелома, в результате макрофагальной реакции, межклеточных внутридифференцированных и междифференцированных взаимодействий ведущими процессами регенерационного гистогенеза являются пролиферация и цитодифференциация.

Ультраструктурный анализ дифференциации элементов фибробластического дифферона (префибробласт — молодой фибробласт — зрелый фибробласт — фиброцит) позволяет вскрыть динамику формирования реактивно измененной рыхлой соединительной ткани, ее дальнейшее созревание в составе регенерата и запрограммированную гибель части ее элементов. Посттравматический гистогенез сопровождается формированием участков гиалиновой хрящевой ткани. Как правило, хрящевая ткань возникает в слабо кровоснабжаемых зонах регенерата и образуется клетками, представляющими элементы хондробластического дифферона (прехондробласт — хонд-

робласт — молодой хондроцит — зрелый хондроцит). При репаративном хондрогенезе происходили процессы обызвествления хряща, что приводило к гибели хондроцитов, межклеточного вещества и последующему энхондральному остеогенезу.

Основным диффероном при регенерационном остеогенезе является остеобластический клеточный дифферон, элементы которого (преостеобласт — молодой остеобласт — зрелый остеобласт — остеоцит) имеют остеогенную детерминацию или могут происходить из индуцируемых к остеогенезу периваскулоцитов. Остеобласты интенсивно синтезируют и секретируют органический матрикс грубоволокнистой костной ткани. С помощью иммунофлуоресцентного метода исследования установлено, что остеобласты способны синтезировать коллаген разных типов в течение процесса заживления перелома кости. В органической основе межклеточного вещества интактной костной ткани, костного регенерата белки неколлагеновой природы (остеокальцин, остеопонтин, костные морфогенетические протеины, остеоонектин, фосфопротеины и др.) обладают свойствами регуляторов минерализации, факторов роста, остеоиндуктивных веществ, митогенных факторов, регуляторов темпа образования коллагеновых фибрилл и позиционных медиаторов.

Процессы минерализации органической основы костного регенерата инициируются матриксными везикулами, которые, отшнуровавшись от плазмолеммы остеобластов, выявляются в остеоиде. Они богаты фосфатом кальция и щелочной фосфатазой, содержат липопротеины и фосфолипиды. Эти вещества, а также некоторые неколлагеновые белки (например, остеоонектин и остеопонтин) оказывают контролирующее влияние на отложение кристаллов гидроксипатита и связывание их с коллагеновыми волокнами.

Остеобласты, продуцируя межклеточное вещество, могут быть соединены простыми неспециализированными межклеточными контактами. Ультрацитохимически показано, что плазматическая мембрана остеобласта подразделяется на три домена: остеоидный, прилежащий к остеоиду; латеральный, контактирующий с соседним остеобластом; сосудистый, обращенный к клеткам-предшественникам и кровеносным сосудам. Активность различных ферментов, секреция коллагена, концентрация ионов кальция обеспечиваются различными доменами клеточной мембраны остеобласта, что свидетельствует о морфофункциональной полярности этих клеток. По мере накопления остеоида и последующей его минерализации остеобласты постепенно окружаются межклеточным веществом, при этом сохраняя с помощью отростков связи между собой и с другими элементами остеобластического дифферона. Остеоциты в процессе дифференцировки и установления межклеточных контактов типа простых неспециализированных и щелевых обеспечивают интегрирующие взаимодействия в составе вновь образованной костной ткани, способствуют транспорту ионов, трофических веществ, метаболитов и др. Взаимные трансформации клеток остеобластического, хондробластического и фибробластического дифферонов и метаплазия ко-

стной, хрящевой и соединительной тканей при посттравматическом остеогенезе не наблюдались.

Процессы резорбции и ремоделирования костной ткани связаны с деятельностью клеток остеокластического дифферона. Результаты изучения ультраструктурной организации, генеза и цитофизиологии остеокластов дают основания считать их костными макрофагами с выраженной секреторной деятельностью. Существует точка зрения о том, что у остеокластов, моноцитов и макрофагов имеются разные клетки-предшественники, образующиеся из стволовой кровяной клетки.

В процессе регенерации костной ткани существует тесная связь между ее образованием остеобластами и резорбцией остеокластами, сопряженность деятельности этих элементов при ремоделировании грубоволокнистой костной ткани в пластинчатую, что регулируется их собственными медиаторами, межклеточными взаимодействиями, компонентами органического неколлагенового матрикса, а также влиянием ряда гормонов. Наряду с этими клеточными дифферонами функционируют типичные мононуклеарные макрофаги с выраженной фагоцитарной активностью. Эти клетки после деминерализации межклеточного вещества, дезинтеграции и растворения органического субстрата фагоцитируют его остатки.

Особой формой повреждения костной ткани является огнестрельное. Повреждение тканей кости происходит от непосредственного удара снаряда о кость и передачи его кинетической энергии на различное расстояние от места прохождения снаряда, а также бокового удара, вызывающего вибрацию, смещение и деформацию тканей, прилегающих к раневому каналу и отстоящих от него на значительном удалении.

После ранения в области огнестрельного перелома (большеберцовой кости собак) выявлялись: зона раневого канала; зона посттравматического

некроза; перинекротическая зона (область), распространявшаяся по проксимальному и дистальному костным отломкам в направлении к эпифизам. При действии высокоскоростных ранящих снарядов диафизы разрушались на множество костных осколков, возникал значительный объем повреждений и некротических изменений клеток и тканей в раневом канале, а также в зоне посттравматического некроза. Изучение биоптатов костной части регенерата показало, что остеобласты не утрачива-

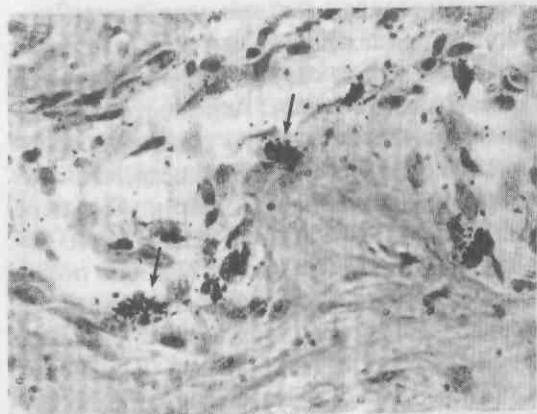


Рис. 7.21. Третья метка ядер остеобластов (стрелки) костного регенерата (10-е сут. опыта). Окраска: гематоксилин и эозин. Ув. 400

ли способность к синтезу ДНК, их меченные ^3H -тимидином ядра обнаруживались на 15—30-е сутки после травмы (рис. 7.21). Эти данные свидетельствовали о развёртывании пролиферативной фазы регенераторного процесса.

Пролиферация детерминированных остеогенных клеток, дальнейшая их дифференцировка и специализация, синтез органического матрикса межклеточного вещества остеобластами приводили к формированию регенерата, состоящего из грубоволокнистой костной ткани (рис. 7.22). Периваскулярные клетки рассматриваются как один из источников образования сложного тканевого регенерата приживлении огнестрельных переломов. Исходя из своих цитогенетических потенций, способности воспринимать воздействия индукторов остеогенной дифференцировки, периваскулоциты дифференцируются в остеобласты и тем самым участвуют в регенерационном костеобразовании. Возможность их дифференцировки в элементы фибробластического и хондриобластического характера в регенерате волокнистой соединительной и хрящевой тканей.

Совершая резорбцию костной ткани в зоне переломов, остеокласты формировались преимущественно в зоне перелома.

Остеокластическая резорбция повреждённых костных структур при огнестрельных переломах является важным составляющим звеном в процессе регенерационного остеогенеза. Вслед за остеокластической резорбцией вращалась рыхлая волокнистая соединительная ткань с содержащимися в ней



Рис. 7.21. Периваскулярные клетки при огнестрельном переломе. 100x

клеточными элементами, способными к дифференциации в различные типы тканей.

проводимыми периваскулярными и остеогенными клетками, дифференцирующимися в остеобласты. Последние, располагаясь в расчищенных остеокластами каналах на поверхности сохранившихся костных пластинок, синтезировали и наслаивали на них новое межклеточное вещество, постепенно дифференцируясь в остециты. Заполнение таких полостей костной тканью происходило вокруг кровеносных сосудов, что приводило к формированию остеоподобных структур на месте поврежденных гаверсовых систем.

Резорбция остеокластами нежизнеспособных элементов костной ткани, костеобразующая деятельность остеобластов, полярные по значению, но сопряженные функции этих клеток, реваскуляризация отломков и осколков способствовали регенерационному эндоссальному остеогенезу. Этот процесс обеспечивал обновление костных пластинок и образование новых поколений остеонов, что содействовало формированию дефинитивной гистоархитектоники кости.

Специального внимания при огнестрельных переломах заслуживают костные осколки. В процессе регенерационного гистогенеза костные фрагменты в области перелома обрастали рыхлой волокнистой соединительной тканью, богатой кровеносными сосудами, которые проникали в каналы осколков и обеспечивали трофику их клеточных и тканевых элементов. Сохранившие жизнеспособность остеогенные клетки осколков включали меченые предшественники ДНК, пролиферировали, дифференцировались, пополняя число зрелых элементов остеобластического дифферона, которые продуцировали органическую основу межклеточного вещества костной ткани. О начальных проявлениях остеогенеза свидетельствовало образование тонких балок грубоволокнистой костной ткани от поверхности осколков, со стороны надкостницы и/или эндоста, а также по краю разрыва костных

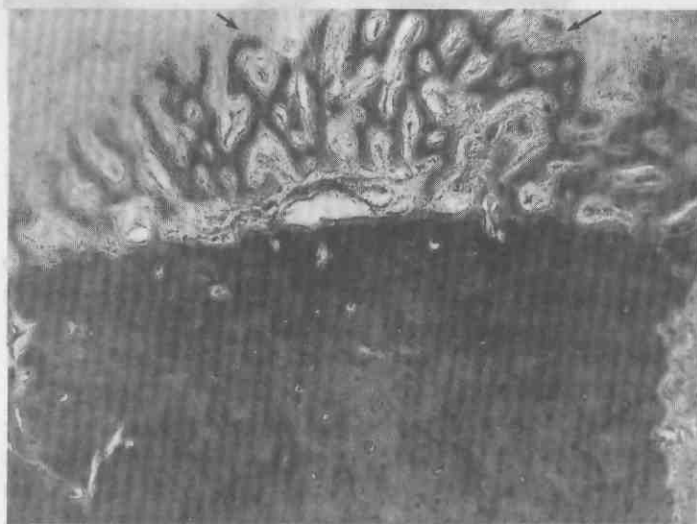


Рис. 7.23. Костный осколок с формирующимися перекладинами грубоволокнистой костной ткани (стрелки) со стороны периоста (10-е сут. опыта).

Окраска: гематоксилин и эозин. Ув. 60

пластинок гаверсовых систем (рис. 7.23). Это отражает принципиально важную возможность гистотипического роста в виде вновь образованной костной ткани за счет камбиальных клеток осколков, что является дополнительным и существенным источником формирования костного регенерата.

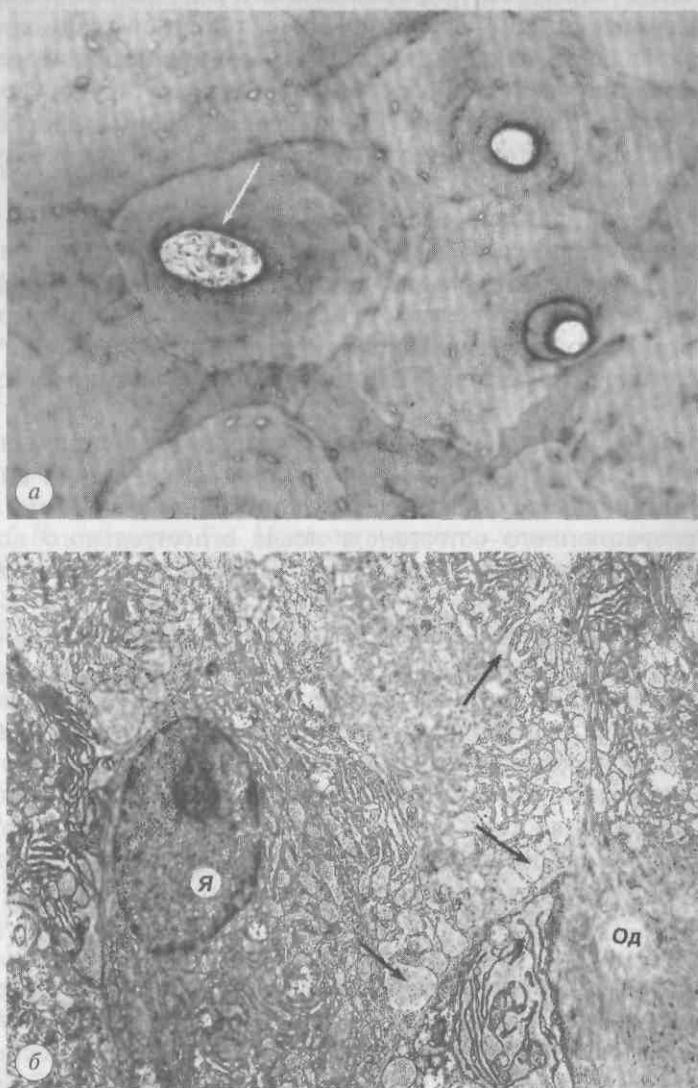


Рис. 7.24. Посттравматическая регенерация костной ткани у человека
(*a* — 5-е, *б* — 34-е сут. от момента повреждения):

a — реваккуляризация канала остеона (стрелка) осколка бедренной кости; *б* — ультраструктура остеобластов с развитой ГЭС (стрелки) в состоянии активного синтеза и секреции органического матрикса (Я — ядро остеобласта, Од — остеоид), регенерат от осколка большеберцовой кости. Окраска: *a* — гематоксилин и эозин. Ув.: *a* — 200; *б* — 4000

стной, хрящевой и соединительной тканей при посттравматическом остеогенезе не наблюдались.

Процессы резорбции и ремоделирования костной ткани связаны с деятельностью клеток остеокластического дифферона. Результаты изучения ультраструктурной организации, генеза и цитофизиологии остеокластов дают основания считать их костными макрофагами с выраженной секреторной деятельностью. Существует точка зрения о том, что у остеокластов, моноцитов и макрофагов имеются разные клетки-предшественники, образующиеся из стволовой кроветворной клетки.

В процессе регенерации костной ткани существует тесная связь между ее образованием остеобластами и резорбцией остеокластами, сопряженность деятельности этих элементов при ремоделировании грубоволокнистой костной ткани в пластинчатую, что регулируется их собственными медиаторами, межклеточными взаимодействиями, компонентами органического неколлагенового матрикса, а также влиянием ряда гормонов. Наряду с этими клеточными дифферонами функционируют типичные мононуклеарные макрофаги с выраженной фагоцитарной активностью. Эти клетки после деминерализации межклеточного вещества, дезинтеграции и растворения органического субстрата фагоцитируют его остатки.

Особой формой повреждения костной ткани является огнестрельное. Повреждение тканей кости происходит от непосредственного удара снаряда о кость и передачи его кинетической энергии на различное расстояние от места прохождения снаряда, а также бокового удара, вызывающего вибрацию, смещение и деформацию тканей, прилегающих к раневому каналу и отстоящих от него на значительном удалении.

После ранения в области огнестрельного перелома (большеберцовой кости собак) выявлялись: зона раневого канала; зона посттравматического



Рис. 7.21. Третьевая метка ядер остеобластов (стрелки) костного регенерата (10-е сут. опыта). Окраска: гематоксилин и эозин. Ув. 400

некроза; перинекротическая зона (область), распространявшаяся по проксимальному и дистальному костным отломкам в направлении к эпифизам. При действии высокоскоростных ранящих снарядов диафизы разрушались на множество костных осколков, возникал значительный объем повреждений и некротических изменений клеток и тканей в раневом канале, а также в зоне посттравматического некроза. Изучение биоптатов костной части регенерата показало, что остеобласты не утрачива-

ли способность к синтезу ДНК, их меченные ^3H -тимидином ядра обнаруживались на 15—30-е сутки после травмы (рис. 7.21). Эти данные свидетельствовали о развертывании пролиферативной фазы регенераторного процесса.

Пролиферация детерминированных остеогенных клеток, дальнейшая их дифференцировка и специализация, синтез органического матрикса межклеточного вещества остеобластами приводили к формированию регенерата, состоящего из грубоволокнистой костной ткани (рис. 7.22). Периваскулярные клетки рассматриваются как один из источников образования сложного тканевого регенерата при заживлении огнестрельных переломов. Исходя из своих цитогенетических потенций, способности воспринимать воздействия индукторов остеогенной дифференцировки, периваскулоциты дифференцируются в остеобласты и тем самым участвуют в регенерационном костеобразовании. Возможность их дифференцировки в элементы фибробластического и хондробластического дифференцировочных обуславливало наличие в регенерате волокнистой соединительной и гиалиновой хрящевой тканей.

Совершая резорбцию костной ткани в зоне посттравматического некроза, остеокласты формировали многочисленные резорбционные лакуны.

Остеокластическая резорбция поврежденных костных структур при огнестрельных переломах является важным составляющим звеном в процессе регенерационного остеогенеза. Вслед за остеокластами в костные каналы вращалась рыхлая волокнистая соединительная ткань с гемокapиллярами, со-

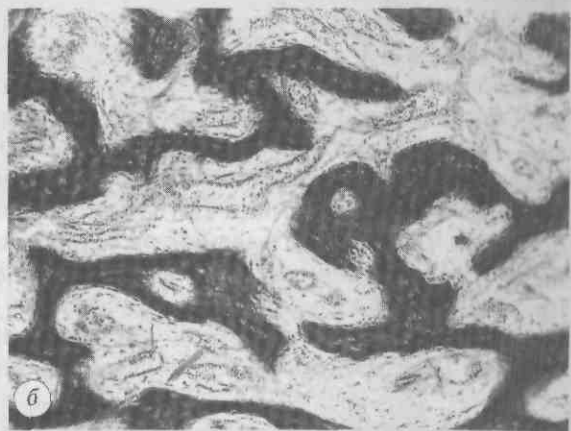
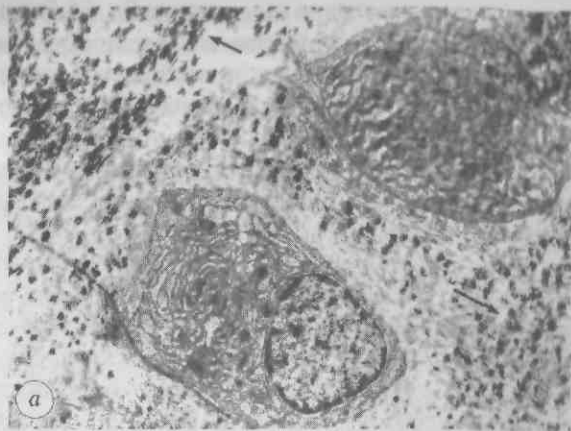


Рис. 7.22. Регенерационный остеогенез при заживлении перелома (а — 5-е, б — 10-е сут. опыта).

а — остеобласты и межклеточное вещество с минеральными компонентами (стрелки) — электронная микрофотография; б — интермедиарная часть костного регенерата. (окраска: по Румянцеву-Овчарову). Ув.: а — 5000; б — 70

Следует отметить, что костные отломки и особенно осколки, подвергшиеся различной степени резорбции и деминерализации, представляют собой органический матрикс, состоящий в основном из белковых компонентов. Вблизи таких осколков, краев отломков в хорошо васкуляризированной соединительной ткани регистрировались очаги индуцированного остеогенеза. Освобождаемые от деминерализирующейся костной ткани костные морфогенетические белки способствуют дифференцировке остеогенных клеток-предшественников в остеобласты, а также рекрутируют периваскулярные клетки к остеогенной дифференцировке. Подобный процесс является еще одним вкладом в регенерационный остеогенез при заживлении крупного дефекта костной ткани.

Для адаптивной фазы процесса регенерации костной ткани характерно возрастание представительства в регенерате элементов остеобластического дифферона, снижение внутри- и междифферонной гетероморфии, ремоделирование костного регенерата с образованием пластинчатой костной ткани, сопровождающееся повышением количества коллагена, поляризационно-оптических показателей и степени минерализации межклеточного вещества.

Гистологический анализ биопсийного материала, полученного от раненых при заживлении огнестрельных переломов длинных трубчатых костей, показал принципиальное сходство с результатами исследования закономерностей регенерационного остеогенеза после огнестрельного повреждения в эксперименте. Подтверждена способность остеогенных клеток к пролиферации. Ангиогенез при регенерации костной ткани не только обеспечивает метаболизм этого процесса — растущие кровеносные сосуды пополняют резерв клеток, способных к дифференцировке в остеобласты, что особенно важно при образовании крупных дефектов кости. Регенерационный эндоссальный остеогенез является одним из механизмов посттравматической регенерации костной ткани человека, существенно его значение при заживлении многочисленных рассеянных по отломкам локальных повреждений, вторичных некрозов костной ткани. Костные осколки с жизнеспособными остеогенными элементами являются продуцентами грубоволокнистой костной ткани, которая включает их в состав сложного тканевого регенерата при заживлении костной раны (рис. 7.24).

Проецируя модусы филэмбриогенеза на регенерационный гистогенез при заживлении огнестрельного перелома, при котором на определенных стадиях значительный объем в регенерате занимают хрящевая и волокнистая соединительная ткани, замещающиеся костной, не без основания эти процессы можно рассматривать как регенерационные гистогенетические рекапитуляции, совершающиеся путем анаболии. Существенно, что гистогенетические рекапитуляции «оправданы» функционально и морфогенетически и потому закреплены естественным отбором. Они в качестве одной из форм проявления наследственности служат той основой, на которой и разыгрываются явления эволюционной изменчивости процессов гистогенеза.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Гололобов В. Г. Регенерация костной ткани при заживлении огнестрельных переломов.— СПб.: Петербург — XXI век, 1997.
- Данилов Р. К. Реакции клеток и тканей и их жизнеспособность в огнестрельной ране/ Общ. патология и медицинская реабилитация.— СПб.: ВМЕА, 1994.— С. 54—61.
- Дедух Н. В., Бенгус Л. М., Котульский И. В. Роль простагландинов в процессах развития и роста хрящевой ткани// Усп. совр. биол.— 1995.— № 4.— С. 501—509.
- Дедух Н. В., Жигун А. И., Ролик А. В. Регенерация суставного хряща: достижения и перспективы// Ортопед., травматол. и протезир.— 1997.— № 3.— С. 25—26.
- Дедух Н. В., Зупанец И. А., Черных В. Ф., Дрогозов С. М. Остеоартрозы. Пути фармакологической коррекции.— Харьков: Основа, 1992.
- Дедух Н. В., Панков Е. Я. Гормональная регуляция процессов развития// Усп. совр. биол.— 1988.— № 6.— С. 454—469.
- Кабак С. Л., Феценко С. П., Аниськова Е. П. Костно-суставная система: морфологические и биологические аспекты формирования.— Мн.: Наука і техника, 1990.
- Клишов А. А., Графова Г. Я., Гололобов В. Г. и др. Клеточно-дифференциальная организация тканей и проблема заживления ран// Арх. анат.— 1990.— Т. 98, вып. 4.— С. 5—23.
- Корж А. А., Дедух Н. В., Шевченко С. Д. и др. Диагностика и консервативное лечение заболеваний и повреждений опорно-двигательной системы. Остеопороз.— Харьков: Основа, 1995.— Кн. 1.
- Корж А. А., Черных В. П., Филиппенко В. А. и др. Диагностика и консервативное лечение заболеваний и повреждений опорно-двигательной системы. Остеопороз.— Харьков: Основа, 1997.— Кн. 2.
- Лаврищенко Г. И., Оноприенко Г. А. Морфологические и клинические аспекты репаративной регенерации опорных органов и тканей.— М.: Медицина, 1996. 207 с.
- Луцки О. Д., Иванова А. Й., Кабак К. С. Гистология людини.— Львів: Мир, 1993.
- Микроскопическая техника. Руководство для врачей и лаборантов/ Под ред. Д. С. Саркисова, Ю. Л. Перова.— М.: Медицина, 1996.
- Насонов Е. Л., Скрипникова И. А., Насонова В. А. Проблема остеопороза в ревматологии.— М.: СТИН, 1997.
- Павлова В. Н., Копьева Т. Н., Слуцкий Л. И., Павлов Г. Г. Хрящ.— М.: Медицина, 1988.
- Ревелл П. А. Патология кости: Пер. с англ.— М.: Медицина, 1993.
- Родионова Н. В. Функциональная морфология клеток в остеогенезе.— Киев: Наукова думка, 1989.
- Суханов А. В., Аврунин А. С., Корнилов Н. В. Перестройка костной ткани после нарушения целостности кости// Морфология.— 1997.— Т. 112, вып. 6.— С. 82—87.
- Франке Ю., Рунге Г. Остеопороз: Пер. с нем.— М.: Медицина, 1995.
- Aubin J. E., Turksen K. Monoclonal antibodies as tools for studying the osteoblast lineage// Microsc. Res. Techn.— 1996.— V. 33, N 2.— P. 128—140.
- Baron R. Molecular mechanisms of bone resorption// Acta Orthop. Scand.— 1995.— V. 66, Suppl. 266.— P. 67—70.
- Buckwalter J. A., Glimcher M. D., Cooper R. R., Recker R. Bone Biology. Part I// J. Bone Joint Surg. 1995.— V. 77-A.— P. 1256—1275.
- Buckwalter J. A., Glimcher M. D., Cooper R. R., Recker R. Bone Biology. Part II// J. Bone Joint Surg. 1995.— V. 77-A.— P. 1276—1289.
- Douglas D. L. Composition of bone// Med. Int.— 1990.— N 73.— P. 3036—3037.
- Hauschka P. V., Mavrakos A. E., Hafrazi M. E. et al. Growth factors in bone matrix// J. Biol. Chem.— 1986.— V. 261, N 10.— P. 1265—1267.
- Heinegard D. K., Pimentel E. R. Cartilage matrix proteins/ articular cartilage and osteoarthritis.

- Ed. Kuettner K. E., Schleyerbach R., Peyron J. G., Hascall V. C. New York: Raven Press, 1992.— P. 89—111.
- Hirakawa K., Hirota S., Ikeda T. et al. Localization of the mRNA for bone matrix proteins during fracture healing as determined by in situ hybridization// *J. Bone Miner. Res.*— 1994.— V. 9, N 10.— P. 1551—1557.
- Jundt G., Berhauser K., Termine J. et al. Osteonectin — a differentiation marker of bone cells// *Cell. Tiss. Res.*— 1987.— V. 248, N 2.— P. 409—415.
- Lian J. B., Gundberg C. M. Basic science and pathology. Osteocalcin. Biochemical considerations and clinical applications// *Clin. Orthop.*— 1988.— V. 226, N 1.— P. 267—291.
- Mayer H., Scutt A., Ankenbauer T. Subtle differences in the mitogenic effect of recombinant human bone morphogenetic proteins-2 to 7 on DNA synthesis on primary boneforming cells and identification of BMP 2/4 receptor// *Calcif. Tiss. Int.*— 1996.— V. 58, N 1.— P. 249—255.
- McKee M., Nanci A. Osteopontin at mineralized tissue interfaces in bone, teeth and osseointegrated implants: Ultrastructural distribution and implications for mineralized tissue formation, turnover and repair// *Microsc. Res. Techn.*— 1996.— V. 33, N 2.— P. 141—164.
- Nakase T., Nomura S., Yoshikawa N. et al. Transient and localized expression of bone morphogenetic protein 4 messenger RNA during fracture healing// *J. Bone Miner. Res.*— 1994.— V. 9, N 5.— P. 654—659.
- Poole C. A. Chondrons. The chondrocyte and its pericellular microenvironment/ *Articular Cartilage and Osteoarthritis*/ Ed. Kuettner K. E., Schleyerbach R., Peyron J. G., Hascall V. C. New York: Raven Press, 1992.— P. 201—221.
- Romanowski R., Jundt G., Termine J. D. et al. Immunoelectron microscopy of osteonectin and type I collagen in osteoblasts and bone matrix// *Calcif. Tiss. Int.*— 1990.— V. 46, N 6.— P. 353—360.
- Van den Wijngaert F. P., Burger E. H. Demonstration of tartrate-resistant acid phosphatase in undecalcified, glycolmethacrylate-embedded mouse bone: A possible marker for (pre) osteoclast identification// *J. Histochem. Cytochem.*— 1986.— V. 34, N 8.— 1317—1323.
- Zheng M. H., Nicholson G. C., Warton A., Papadimitriou J. M. What's new in osteoclast ontogeny?// *Pathol. Res. Pract.*— 1991.— V. 187, N 1.— P. 117—125.

МЫШЕЧНЫЕ ТКАНИ

Общая характеристика и классификация

Живую систему характеризует способность к сокращению, морфобиохимической основой которого является взаимодействие белков актомиозинового комплекса. Практически во всех эукариотических клетках обнаруживаются сократительные белки, но только в специализированных мышечных системах развито актомиозинового комплекса в клетках достигает уровня, необходимого для производства механической работы. В составе немускульных органов выделяется популяция клеток, содержащая в своей цитоплазме гладкие и поперечноисчерченные миофибриллы. Это большая и разнородная группа миоидных клеток, источники развития и пути дифференцировки которых исследуются. Часто миоидные клетки появляются в условиях патологического развития органов, в культуре эпителиальных, нервных и других тканей.

Источниками развития мышечных тканей и миоидных клеток позвоночных являются участки мезодермы, эктодермы и мезенхима. По классификации Н. Г. Хлопина (1945), все мышечные ткани делятся на пять самостоятельных типов: 1) соматического типа; 2) целомического типа; 3) гладкая мышечная ткань внутренних органов и сосудов; 4) нейрального происхождения; 5) миоэпителиальные элементы.

С учетом последних данных о наличии большой группы миоидных клеток, учения о стволовых клетках и дифферонах предлагается следующая генетическая классификация мышечных тканей.

ГЕНЕТИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ МЫШЕЧНЫХ ТКАНЕЙ И МИОИДНЫХ КЛЕТОК ПОЗВОНОЧНЫХ И ЧЕЛОВЕКА

МЫШЕЧНЫЕ ТКАНИ

1. Мезодермальные.

1.1. Спланхномезенхимная.

1.1.1. Висцеральная.

Популяции: гладкие миоциты оболочек и стромы внутренних органов.

1.1.2. Сосудистая.

Популяции: гладкие миоциты в стенке сосудов.

1.2. Миотомная.

1.2.1. Соматическая.

Популяции: миосателлитоциты и миосимпласты.

1.2.2. Переднего отдела пищеварительной трубки.

Популяции: миосателлитоциты и миосимпласты.

1.2.3. Лимфатических сердец.

Популяции: миосателлитоциты и миосимпласты.

1.2.4. Электрических органов.

Популяции: электроциты.

1.3. Целомическая.

1.3.1. Сердечная.

Популяции: рабочие, импульсзадающие (пейсмекерные), проводящие, секреторные миоциты.

2. Эктодермальные.

2.1. Нейральная.

2.1.1. Мионейральная.

Популяции: гладкие миопигментоциты радужины глаза.

2.2. Эктомезенхимная.

2.2.1. Дermalная.

Популяции: гладкие миоциты мышцы, поднимающей волос.

МИОИДНЫЕ КЛЕТКИ

1. Мезодермальные.

1.1. Спланхномезенхимные.

1.1.1. Миофибробласты.

1.1.2. Миоидные семенных канальцев.

1.1.3. Миоэндокринные юкстагломерулярного комплекса, ренин-секретирующие миоциты матки.

1.1.4. Пейсмекерные в стенке почечных чашечек.

1.1.5. Миоидно-секреторные теки фолликула яичников.

1.1.6. Перициты кровеносных сосудов.

2. Эктодермальные.

2.2. Эктомезенхимные.

2.2.1. Миоидные ЦНС.

Популяции: исчерченные клетки и миотубы в шишковидной железе, мозжечке, паутинной оболочке, головном мозге.

2.3. Эпидермальные.

2.3.1. Миоэпителиальные.

Популяции: миоэпителиоциты слюнных, потовых и молочных желез.

2.3.2. Миоидные эпидермиса кожи.

Популяции: миоидные эпителиоциты регенерирующего эпидермиса.

2.4. Прехордальные.

2.4.1. Миоидные тимуса.

Популяции: исчерченные миоциты и миотубы.

2.4.2. Миоидные аденогипофиза.

Популяции: исчерченные волокна.

Все тканевые системы, обладающие белками актомиозинового комплекса, можно разделить на три большие группы: 1) мышечные ткани; 2) миоидные клеточные комплексы; 3) все остальные клетки, содержащие актомиозиновый комплекс. Мышечные ткани высших позвоночных и человека включают в себя скелетную и сердечную исчерченные ткани, висцеральную (неисчерченную) и мионейральную ткани.

Миоидные клеточные комплексы — клетки, возникающие из различных эмбриональных зачатков и содержащие в своей цитоплазме актомиозиновые комплексы, организованные в миофибриллы. В классификацию включаются источники развития — зародышевые листки и эмбриональные зачатки, виды тканей и клеточные популяции. Все это позволяет оценить гистобластические потенции и опухолевый рост тканей.

Выделенные в классификации виды мышечных тканей имеют различный филогенетический возраст, который можно представить последовательностью: немышечные сократимые клетки — миоэпителиальные клетки — гладкомышечные клетки — желудочковые миоциты сердца пойкилотермных — предсердные миоциты млекопитающих — желудочковые миоциты млекопитающих — соматические мышечные волокна.

Рассматривая происхождение древнейшей сократимой соматической мышечной ткани, А. А. Заварзин (1953) полагал, что соматическая мышечная и нервная ткани появляются в эволюции в составе пограничных тканей в виде примитивной нервно-мышечной системы, которая погружается во внутреннюю среду организма, где в дальнейшем происходит расчленение составляющих ее функциональных компонентов. Н. Г. Хлопин (1946) выделял следующие источники соматической мышечной ткани: миоэпителиальные элементы, находящиеся в эктодерме и энтодерме у наиболее низкоорганизованных кишечнополостных. Однако он склонялся к мысли о том, что именно клетки примитивной эктодермы предковых форм приобрели особенности нейроэпителиальных и миоэпителиальных клеток. Часть примитивных «миоэпителиальных» элементов в дальнейшем стала развиваться в направлении сократимых миоэпителиальных элементов, то есть происходила дивергентная дифференцировка клеток первичной эктодермы в различных направлениях, что привело к формированию эпителиального, нервного и мышечного дифферонов.

Следовательно, в литературе вполне устоялось мнение о том, что среди различных типов мышечных тканей мышечная ткань соматического типа является наиболее древней, возникает у кишечнополостных и продлевает в ряду типов и классов животного мира наиболее длительную эволюцию. Эволюционное усложнение тканевых элементов соматической мускулатуры происходит следующим образом: эпителиально-мышечные клетки, веретеновидные одноядерные гладкомышечные, косо- и поперечноисчерченные клетки, многоядерные поперечнополосатые мышечные волокна. Последние, согласно исследованиям, включают две части: клеточную (клетки-миосателлиты) и симпластическую, объединенные общей базальной пластиной сарколеммы.

Преодоление клеточной организации в эволюции соматической мышечной ткани — это качественный скачок, который, вероятно, сопровождался изменением не только структурной организации ткани, но и метаболических процессов, в частности изменением соотношения процессов пролиферации и дифференцировки. На основе эволюционно более древнего неконкурентного типа метаболизма ДНК и специфических белков в клетках и симпластах соматической мышечной ткани позвоночных возник конкурентный тип отношений двух синтезов.

В отличие от соматической (скелетной) мышечной ткани, филогенетически более молодые сердечная, гладкая энтомезенхимная (спланхномезенхимная) мышечные ткани имеют клеточную форму структурной организации. Здесь процессы пролиферации и дифференцировки строятся на основе неконкурентного типа метаболизма ДНК и специфических белков.

Поперечнополосатая скелетная мышечная ткань

Скелетная мышечная ткань составляет около 35—40% массы тела человека. В качестве основного структурного компонента эта ткань входит в состав скелетных мышц. Кроме того, из нее состоят мышцы языка, верхней трети пищевода и некоторых других органов. Особенности строения этой разновидности мышечных тканей становятся более понятными с учетом данных о ее развитии.

Гистогенез скелетной мышечной ткани позвоночных и человека — это процесс преобразования структур от исходной клеточной формы организации до симпластической. Различают следующие стадии: миобластическую, миосимпластическую, мышечных трубочек (миотуб), молодых и зрелых мышечных волокон (рис. 8.1). Согласно современным представлениям, вся скелетная мышечная ткань развивается из единого источника — миотомов мезодермы. Исходные стволовые клетки миотома мигрируют в места закладки скелетных мышц. Для изучения миграции миотомных клеток в экспериментальной эмбриологии применяется метод межвидовой, или гетеротопической, трансплантации. Суть метода заключается в том, что у куриных эмбрионов удаляют сомиты той области, где находятся стволовые миогенные клетки до их миграции в закладку будущей мышцы конечности, и на их место пересаживают сомиты той же области зародыша японского перепела. Клетки последнего легко распознаются благодаря наличию в ядрах крупных глыбок хроматина. Так, прослежена миграция стволовых миогенных клеток мезодермы сомитов в область закладки практических всех мышц конечностей, языка, живота.

При электронно-микроскопическом исследовании материала закладки скелетных мышц конечностей у птиц, млекопитающих и человека среди большого разнообразия клеточного материала выделяются клетки, обладающие высоким пролиферативным потенциалом, способностью вступать

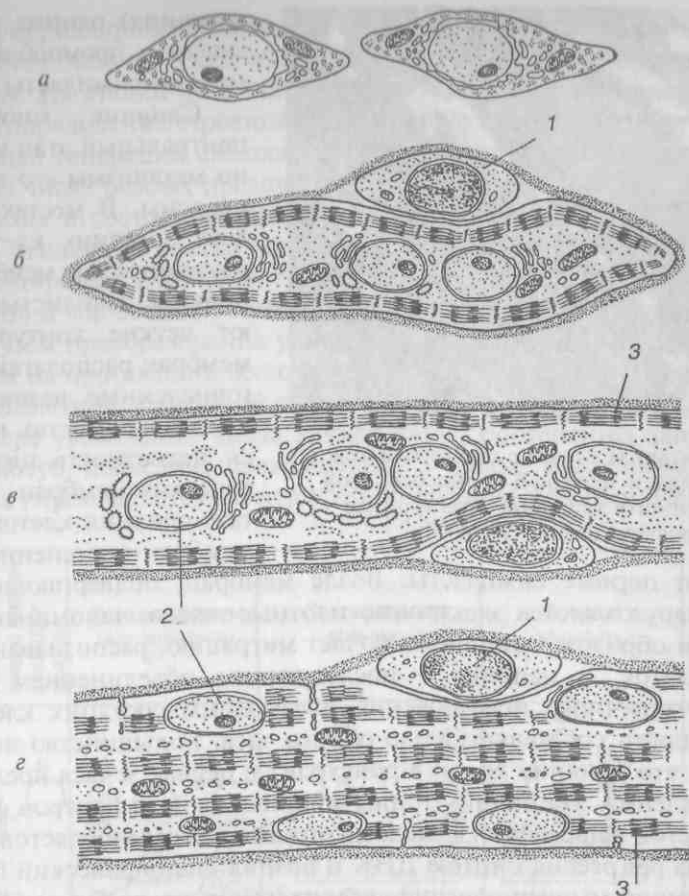


Рис. 8.1. Стадии гистогенеза скелетной мышечной ткани:

а — миобластическая; *б* — миосимпластическая; *в* — мышечных трубочек; *г* — зрелое мышечное волокно; 1 — миосателлитоцит; 2 — ядро; 3 — миофибриллы [по А. А. Клишову, 1989]

в контакт друг с другом и формировать путем слияния многоядерные симпласты. Такие клетки называются промиобластами. Они имеют веретеновидную форму, значительная часть их цитоплазмы занята крупным светлым ядром, в котором преобладает эухроматин и содержатся 1—3 ядрышка. Органеллы общего значения развиты слабо: имеются небольшие митохондрии с темным матриксом, рибосомы и полисомы, элементы эндоплазматической сети. Гранулы гликогена распределены диффузно. Иногда встречаются капли липидов. Промиобласты составляют пролиферативный пул скелетно-мышечной ткани. После серии митотических циклов формируются инициальные миобласты, которые по биохимическим свойствам относятся к более дифференцированной части клеточного материала закладки скелетной мышечной ткани. Инициальные миобласты путем присоединения

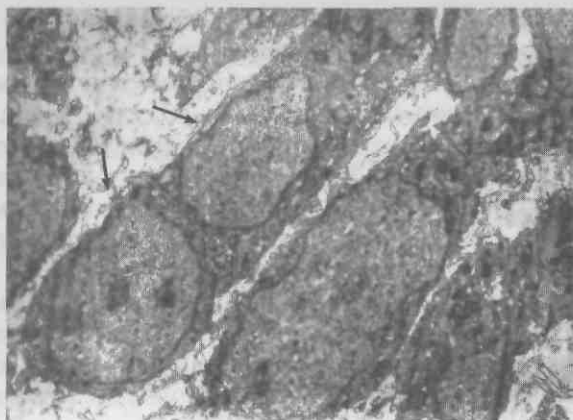


Рис. 8.2. Контакт и слияние промиобластов (стрелки) закладки передней большеберцовой мышцы куриного эмбриона. Электронная микрофотография. Ув. 6000

(слияния) ранних постмитотических промиобластов формируют симпласты (рис. 8.2).

Слияние миобластов — центральный этап миогенеза, но механизмы его во многом не ясны. В местах контакта двух соседних клеток цитоплазматические мембраны становятся извилистыми, теряют четкие контуры, вдоль мембран располагаются многочисленные везикулы, а в некоторых местах нарушается целостность цитоплазматических мембран. В результате слияния клеток остатки мембран постепенно исчеза-

ют, возникают первые симпласты. Возле мембран, подвергающихся разрушению, обнаруживаются электронно-плотные тельца, напоминающие лизосомы. Таким образом, слияние включает миграцию, распознавание и выстраивание клеток в цепочку с последующим объединением мембран в результате частичного исчезновения плазмолемм соседних клеток. Его продолжительность составляет около одного часа. Большинство исследователей считает, что слияние клеток происходит в первые 4 часа после их митотического деления. На ранних этапах миогенеза число центров формирования симпластов определяется числом инициальных миобластов, в которых произошла репрессия синтеза ДНК и возник специфический белковый синтез. Активация мышечноспецифических генов во время эмбриогенеза осуществляется группой миогенных регуляторных факторов (MyoD, миогенин, myf-5, MRF-4). После слияния миобластов синтез ДНК и деление ядер больше не происходят. Рост миосимпластов осуществляется за счет синтеза специфических и общих белков, а также путем добавления новых одноядерных миобластов. В цитоплазме миосимпластов впервые появляются единичные миофибриллы.

Следующая стадия миогистогенеза носит название стадии миотуб. В центральной части миотуб (мышечных трубочек) располагаются цепочки ядер, ориентированные продольно. В саркоплазме увеличивается число миофибрилл, занимающих периферическое положение. С помощью радиоавтографии выявлено, что синтез белков наиболее интенсивно идет у концов миофибрилл и в области Z-линии. Период полужизни быстро обновляющихся белков миосимпластов составляет 7—13 сут. и медленно обновляющихся — 31—34 сут. В процессе эмбрионального гистогенеза в симпластах идет смена популяций миозиновых молекул. В развивающихся миотубах наблюдается снижение интенсивности синтеза РНК, но возрастает содержа-

ние миофибриллярных белков. На стадии миосимпластов и миотуб еще не определяется четкая гексагональная структура миофибрилл, отсутствуют саркомеры. На стадии поздних миотуб и молодых мышечных волокон происходит упорядочение строения миофибрилл. Со стадии миотуб возле предшествующей генерации симпластов закладываются новые симпластические центры из числа особых предшественников — промиоцитов, то есть клеток, находящихся в состоянии пролиферативного покоя (рис. 8.3). Промиоциты — это мышечные клетки, способные воспринимать экзогенные стимулы дифференцировки. Они служат потенциальным источником развития новых симпластов и миосателлитоцитов. Миосателлитоциты возникают из промиоцитов путем преобразования ультраструктуры ядра и цитоплазмы. Они сохраняются на протяжении всего онтогенеза. Эти клетки являются камбиальными в скелетной мышечной ткани.

По мере увеличения числа миофибрилл, постепенно занимающих всю толщу миотуб, последние превращаются в зрелые мышечные волокна. При этом ядра перемещаются на периферию волокна под сарколемму.

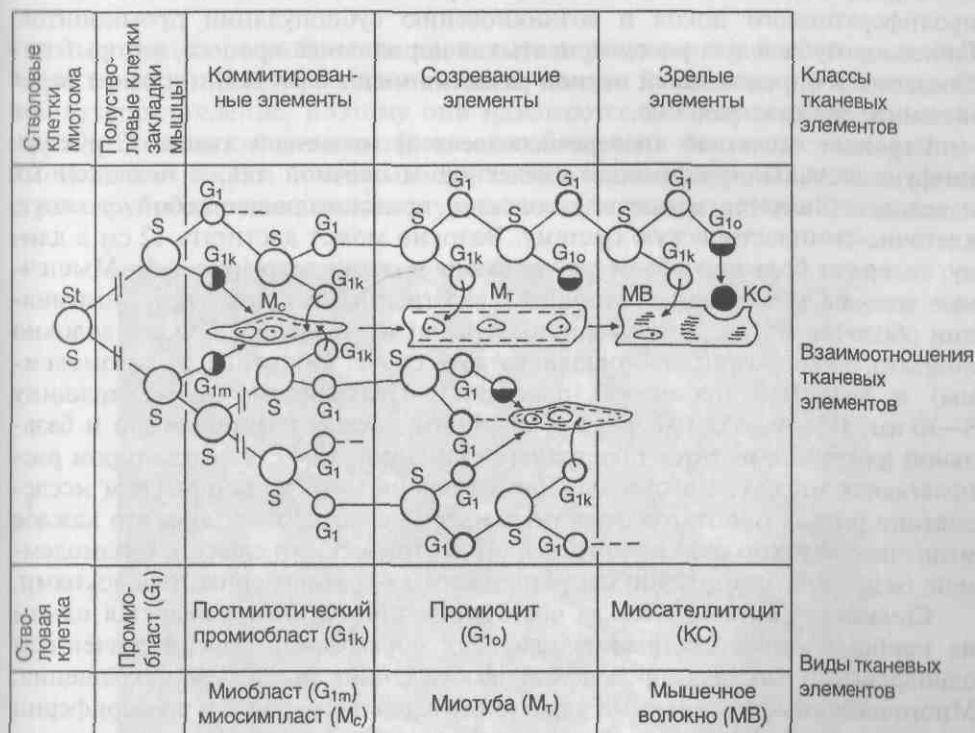


Рис. 8.3. Схема структурно-функциональной организации клеточных дифферонов скелетной мышечной ткани:

St — стволовая клетка; G_1 — клетка в пресинтетическом периоде; G_{1o} — клетка в пролиферативном покое; S — клетка в синтетическом периоде; G_{1k} — клетки в пресинтетическом периоде, коммитированные на слияние между собой или с симпластом

Таким образом, в миогистогенезе путем дивергентной дифференцировки стволовых клеток миотома возникает система взаимодействующих дифферонов — клеточного (миосателлитоциты) и симпластического, которые развиваются параллельно в составе клеточно-симпластической тканевой единицы (см. рис. 8.3).

Программированная гибель миотуб. Естественно возникающая гибель является одним из важнейших компонентов развития тканей и органов. Гибель мышечных трубочек наблюдается на стадии развития миотуб, а число гибнущих элементов не превышает 4—6% общего числа симпластов. Относительно причин гибели миотуб имеется несколько точек зрения. Одна из них связана с первичным поражением мембран плазмолеммы и митохондрий, нарушением межтканевых взаимоотношений. Ведущим механизмом гибели, по мнению большинства исследователей, является апоптоз. Высказана гипотеза о том, что гибель миотуб следует рассматривать в связи с особенностями пролиферации и дифференцировки в развивающейся скелетной мышечной ткани. Предполагается, что в результате гибели миотуб выделяются продукты, способствующие переходу части промиобластов в состояние пролиферативного покоя и возникновению субпопуляции промиоцитов. Гибель миотуб следует рассматривать как нормальный процесс, который наблюдается в определенный период развития мышечной ткани и имеет ограниченное распространение.

Строение скелетной (поперечнополосатой) мышечной ткани. Структурно-функциональной единицей скелетной мышечной ткани позвоночных и человека является мышечное волокно, представляющее собой сложную клеточно-симпластическую систему. Волокно может достигать 12 см в длину, содержит большой объем саркоплазмы и сотни ядер (рис. 8.4). Мышечные волокна имеют вид цилиндров с заостренными концами, в инвагинации оболочки которых вплетаются сухожильные волокна. Каждое волокно покрыто сарколеммой, состоящей из двух слоев: внутреннего (плазмолеммы) и внешнего (базальной пластины). Плазмолемма имеет толщину 8—10 нм, а базальная пластина — 30—40 нм. Между плазмолеммой и базальной пластиной имеется пространство шириной 15—25 нм, в котором располагаются миосателлитоциты. При электронно-микроскопическом исследовании реплик биоптатов скелетных мышц человека показано, что каждое мышечное волокно окружено тремя концентрическими слоями: плазмолеммой, базальной пластиной и наружным слоем — ретикулярными волокнами.

Симпласт. Симпластическая часть мышечного волокна является одним из наиболее высокоспециализированных образований, предназначенным одновременно как для проведения возбуждения, так и для сокращения. Многочисленные удлинённые ядра лежат вдоль оси волокна по периферии саркоплазмы. В окооядерной зоне и интерфибриллярных промежутках содержатся рибосомы, глыбки гликогена, митохондрии, пероксисомы.

Миофибриллы занимают значительную часть саркоплазмы (рис. 8.5). Их количество в одном волокне достигает 1—2 тыс., диаметр составляет 0,5—2 мкм, а длина сопоставима с длиной волокна. Каждая миофибрилла со-

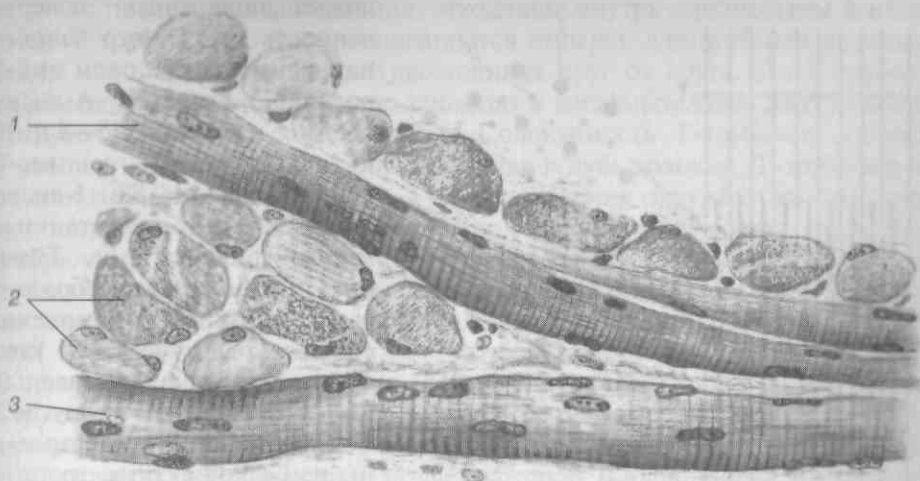


Рис. 8.4. Продольные (1) и поперечные (2) разрезы мышечных волокон (схема строения)

стоит из большого количества правильно чередующихся темных и светлых полос (дисков). В поляризованном свете темные диски обнаруживают двойное лучепреломление, поэтому они называются анизотропными (А-дисками). Светлые диски таким свойством не обладают и называются изотропными (I-дисками). Все темные диски соседних миофибрилл располагаются строго друг под другом, на одном уровне, так же, как и светлые. Это обуслов-

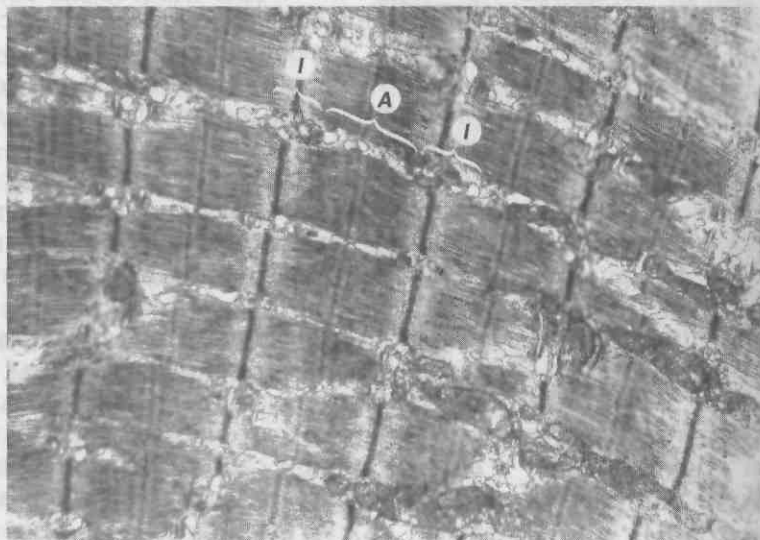


Рис. 8.5. Миофибриллы в саркоплазме мышечного волокна. Электронная микрофотография. А — анизотропные диски; I — изотропные диски. Ув. 12 000

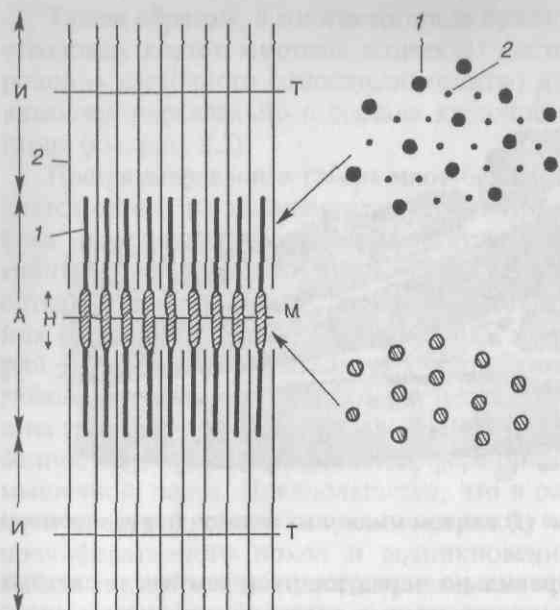


Рис. 8.6. Схема строения саркомера:

И — I-диск; А — А-диск; Т — телофрагма, Н — Н-полоска; М — М-линия; 1 — толстые миофиламенты; 2 — тонкие миофиламенты (по В. Г. Елисееву и др., 1970)

ливаает поперечную исчерченность мышечного волокна, видимую в световом микроскопе. Каждый А-диск состоит из тонких (5—8 нм) и толстых (10—12 нм) миофиламентов (рис. 8.6). I-диск представлен только тонкими миофиламентами. Толстые миофиламенты образованы миозином — комплексом белковых молекул, где кроме миозина выделены М-, С-, Н-белки и другие. Тонкие филаменты построены из белков актина, тропомиозина, тропонина. При взаимном расположении миофиламенты на поперечных срезах образуют гексагональные структуры: вокруг толстой нити находится 6 тонких. Точно посередине каждого I-диска проходит вертикальная Z-линия (телофрагма), в составе которой

различают белки альфа-актинин, десмин и виментин. Между двумя соседними телофрагмами заключен саркомер, являющийся структурно-функциональной единицей миофибриллы. У позвоночных длина саркомера составляет примерно 2—3 мкм. Саркомер включает в себя А-диск и половинки соседних с ним I-дисков. Условная формула саркомера: $1/2$ I-диска + А-диск + $1/2$ I-диска. Тонкие филаменты I-дисков идут от Z-полоски к середине саркомера, где они входят в промежутки между толстыми филаментами. В расслабленном саркомере они внедряются в эти промежутки приблизительно на $1/4$ ширины А-диска, поэтому середина А-диска менее плотная, она соответствует Н-зоне. В середине Н-зоны находится М-линия, состоящая из нитей, соединяющих средние участки соседних толстых филаментов.

В состав саркоплазмы входят также промежуточные филаменты, состоящие из белка коннектина. Коннективные филаменты располагаются вдоль и поперек миофибрилл и обеспечивают сокращение мышечного волокна как целой единицы ткани. В подмембранном слое симпласта обнаружены белки винкулин и спектрин, также входящие в состав опорного аппарата симпласта.

Важной отличительной особенностью строения мышечных волокон является хорошо развитая система канальцев. Плазмолемма симпласта образу-

ет узкие поперечные впячивания, отходящие внутрь саркоплазмы и называемые Т-трубочками. Они располагаются поперек длинной оси волокна на более или менее одинаковых расстояниях друг от друга. По Т-трубочкам волны деполяризации свободно проходят к миофибриллам. Внутри волокна Т-трубочки широко разветвляются. Совокупность Т-трубочек составляет Т-систему мышечного волокна. Проникая вглубь волокна, Т-трубочки опоясывают каждую миофибриллу, а их разветвления окружают каждый саркомер на уровне Z-полосок. В продольном направлении вокруг каждой миофибриллы идут анастомозирующие между собой элементы гладкой саркоплазматической сети (L-каналы), оканчивающиеся терминальными цистернами. Две соседние терминальные цистерны саркоплазматической сети и залегающая между ними Т-трубочка формируют триаду (рис. 8.7). В триадах происходит передача возбуждения в виде волны деполяризации. Структуры саркоплазматической сети в области триад накапливают ионы кальция. В присутствии этих ионов происходит распад молекул АТФ. При этом освобождается энергия, за счет которой миофибриллы сокращаются. Механизм сокращения миофибрилл сводится к взаимодействию тонких и толстых миофиламентов путем их скольжения навстречу друг другу. В результате взаимного встречного перемещения нитей актина и миозина телофрагмы сближаются, саркомеры укорачиваются, что приводит к укорочению миофибрилл и, следовательно, к уменьшению длины мышечного волокна.

Помимо миофибрилл и хорошо развитой саркоплазматической сети в симпластах содержатся и другие органеллы. Около 70% от общего числа рибосом приходится на полисомы. Показано, что в развивающихся симпластах вначале преобладает синтез актина, затем миозина, еще позже — тропомиозина. Актиновые филаменты синтезируются на полисомах, содержащих 15—25 рибосом, а миозиновые — 70—75 рибосом. Диаметр рибосом в симпластах составляет 12,5 нм. Большинство

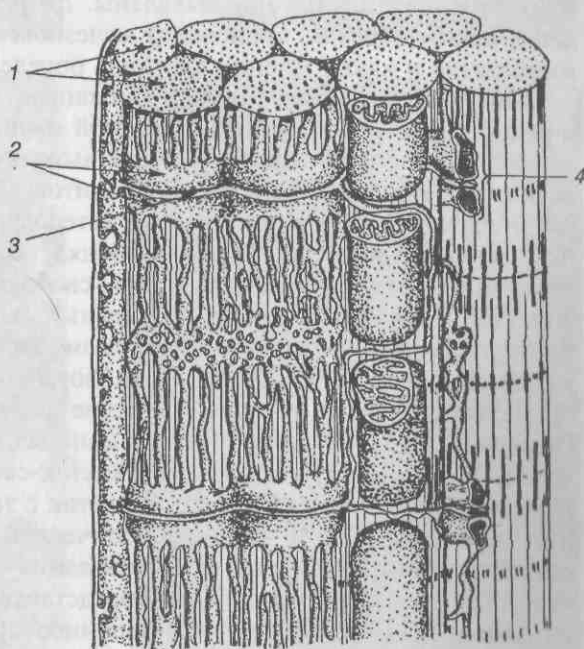


Рис. 8.7. Схема строения триады мышечного волокна:

1 — миофибриллы; 2 — терминальные цистерны саркоплазматического ретикулума; 3 — Т-трубочка; 4 — триада (по А. А. Клишову, 1989)

митохондрий локализуется в интерфбриллярных пространствах. В миогенезе с возрастанием степени зрелости симпластов наблюдается увеличение электронной плотности матрикса и числа крист митохондрий, увеличивается активность ферментов. Если в миообластах митохондрии занимают 4% объема клетки, то в миотубах и мышечных волокнах — 7,5—9%. В незрелых симпластах митохондрии располагаются у миофибрилл беспорядочно, а затем ориентируются вдоль Z-линии. Форма митохондрий при этом изменяется от округлой к удлинённой. Количество лизосом в саркоплазме невелико. Они участвуют в обновлении ультраструктур симпласта. Наименее изученными субклеточными структурами являются пероксисомы, которым отводится определенная роль в регуляции липидного и перекисного обмена. В симпластах скелетных мышц пероксисомы имеют вид небольших продолговатых образований (микротелец) размером 0,15—0,25 мкм, расположенных рядами по несколько частиц параллельно направлению миофибрилл. Микротельца окружены мембраной, которая непрерывно переходит в мембрану эндоплазматической сети, и имеют матрикс умеренной электронной плотности. Центриоли в зрелых мышечных волокнах встречаются преимущественно в условиях патологического миогенеза. Но в клеточных формах развивающейся скелетной мышечной ткани (промиообластах, миообластах и миосателлитоцитах) они выявлены. До настоящего времени не установлено, каким образом происходит исчезновение центриолей после слияния миообластов и какие именно факторы определяют данный процесс.

Миосателлитоциты. Миосателлитоциты участвуют в физиологической и репаративной регенерации скелетной мышечной ткани позвоночных и человека. В молодой мышечной ткани выявляются две основные морфологические разновидности миосателлитоцитов. Одни клетки имеют узкое вытянутое ядро, в котором преобладает гетерохроматин. Цитоплазма, окружающая ядро в виде небольшого ободка, содержит мало митохондрий с незначительным количеством крист, свободные рибосомы, плохо развитую эндоплазматическую сеть, уплощенный комплекс Гольджи, центриоли. Фибриллярный компонент в цитоплазме не обнаруживается. В других клетках имеются светлое ядро округлой формы и развитая цитоплазма, богатая органеллами. Такие морфологические разновидности миосателлитоцитов (темные и светлые) встречаются в мышцах птиц, мышей, крыс, кроликов, человека. Соотношение двух форм клеток-сателлитов в мышцах с возрастом меняется в сторону преобладания клеток с темным ядром. При сопоставлении данных электронно-микроскопической радиоавтографии с особенностями ультраструктурного преобразования сателлитных клеток показано, что популяция клеток-сателлитов представляет собой непрерывный переход из одной формы в другую. Постепенное преобразование ультраструктуры миосателлитоцитов отражает процесс дифференцировки, который протекает в тесном единстве с созреванием симпластов (рис. 8.8). Количество этих клеток зависит от возраста, типа мышцы и видовых различий объекта. В постнатальном онтогенезе позвоночных миосателлитоциты участвуют в развитии симпластической части волокон в качестве источника новых

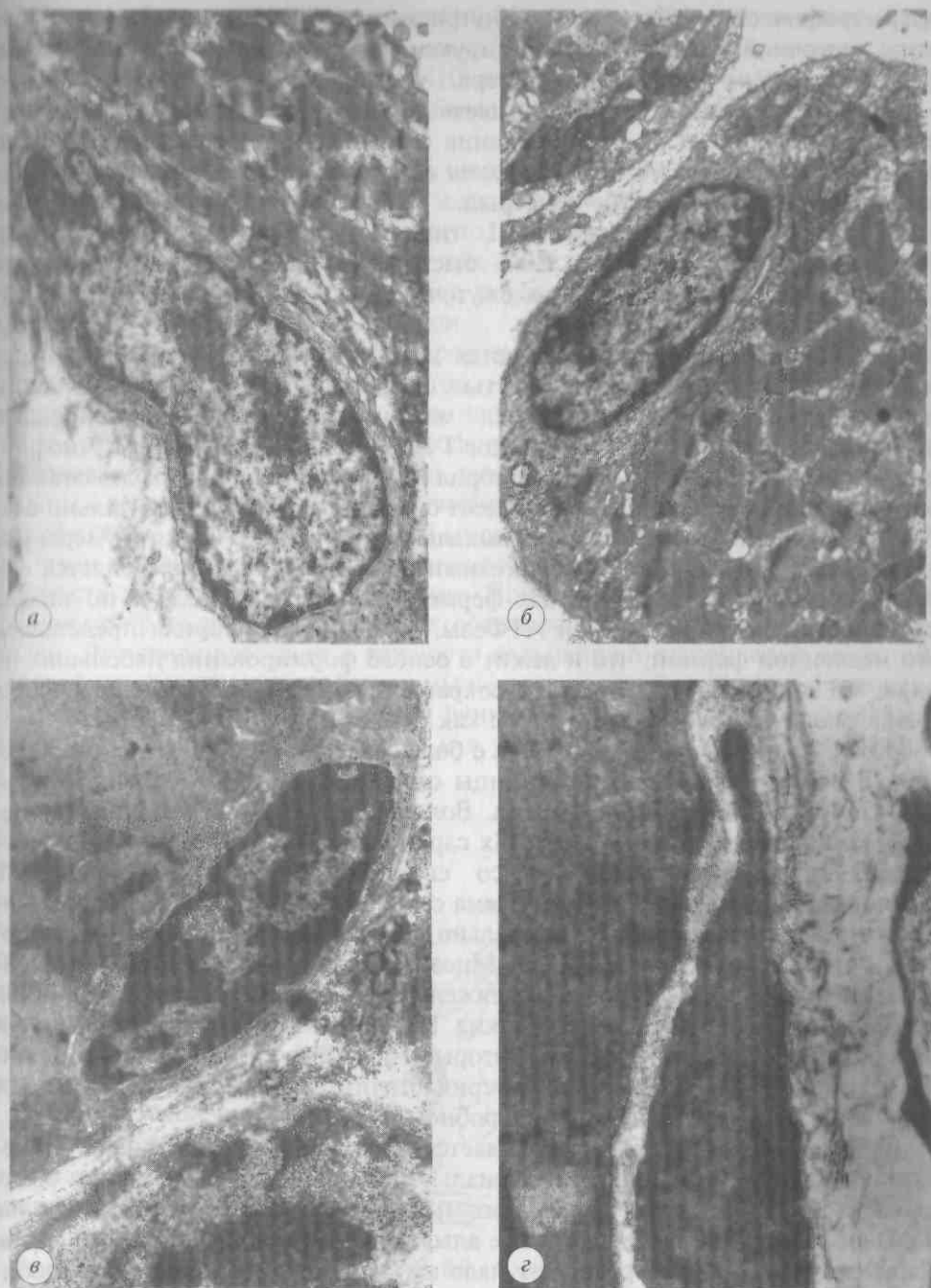


Рис. 8.8. Миосателлитоциты в гистогенезе скелетной мышечной ткани белой крысы: *а* — эмбрион 17 суток; *б* — 10 суток постнатального развития; *в* — половозрелая особь; *г* — 26 месяцев постнатального развития. Электронные микрофотографии. Ув.: *а, б, в* — 12 500, *г* — 6500

ядер, трофическом обеспечении внутрисимпластических процессов, являются клеточной частью дифференцирующейся скелетной мышечной ткани, формирующей ее камбиальный резерв.

Гистофизиологические типы мышечных волокон. Каждая мышца имеет свойственное только ей распределение (соотношение) мышечных волокон определенного типа. *По силе, скорости сокращения и выносливости* выделяют: I тип — медленный, II — быстрый.

По утомляемости волокна II типа подразделяются на подтипы: IIА — медленно утомляемые, IIВ — быстро утомляемые. Существуют еще IIС — волокна, обладающие промежуточными между I и II типами морфофункциональными свойствами.

Волокна I типа характеризуются малой силой и скоростью сокращения, но значительной выносливостью. Они образуют мионы небольшого диаметра, которые иннервируются малыми двигательными нейронами спинного мозга. Саркоплазма мионов I типа богата миоглобином, миофибриллы плотно упакованы. В межфибрилярных промежутках располагаются митохондрии. Мембранный компонент симпласта развит относительно слабо. Из включений наиболее часто выявляются липидные капли и умеренное количество гранул гликогена. Гистохимически в волокнах определяется высокая активность окислительных ферментов (например, СДГ), но низкая активность миофибрилярной АТФазы. Миозин миофибрилл представлен его медленной формой, что и лежит в основе формирования небольших по силе, но длительных мышечных сокращений; суммарно это проявляется в виде малой утомляемости мышцы как органа.

Ко II типу относятся волокна с большой силой и скоростью сокращения. В составе двигательной единицы они иннервируются большими альфа-мотонейронами спинного мозга. Волокна IIА подтипа по диаметру несколько больше волокон I типа. Их саркоплазма богата миоглобином, содержит крупные митохондрии со светлым матриксом. Мембранный компонент занимает около 15% объема саркоплазмы симпласта. Гистохимические реакции выявляют относительно высокую активность АТФазы миозина, умеренную активность СДГ. Миозин миофибрилл представлен преимущественно быстрой формой как тяжелых, так и легких цепей в различной комбинации. Следовательно, волокна IIА подтипа относятся к быстрым окислительно-гликолитическим, которые способны к мощным сокращениям и устойчивы к утомлению. Внутриклеточные процессы в волокнах IIА типа основаны на аэробном и анаэробном путях обмена.

В подтипе IIВ волокон наблюдается совокупность гистофизиологических признаков, являющихся материальной основой для выполнения быстрых и сильных, но кратковременных мышечных сокращений. Это волокна большого диаметра, иннервируемые альфа-мотонейронами спинного мозга. Саркоплазма симпласта содержит мало митохондрий, липидов и миоглобина, но много миофибрилл, гранул гликогена, хорошо развитую саркотубулярную сеть. Активность СДГ и миофибрилярной АТФазы невысокая. Миофибриллы содержат быструю изоформу миозина.

Преинкубация препаратов при pH 4,35 выявляет ПС субпопуляцию волокон. Количество последних в мышцах незначительно. Иммуоцитохимически показано, что миофибриллы ПС волокон содержат уникальную тяжелую цепь миозина и различные комбинации легких цепей медленной и быстрой изоформ миозина.

В настоящее время не сложилось единого мнения о том, различаются ли гистофизиологически между собой миосателлитоциты в составе различных типов мышечных волокон. Установлено, что в медленных (красных) волокнах количество этих клеток больше, чем в быстрых, но в постнатальном онтогенезе прослеживается постепенное уменьшение числа миосателлитоцитов в обоих типах мышечных волокон.

Структурно-метаболическая гетероморфность мионов является важнейшим маркером нормального состояния мышцы как органа, служит диагностическим тестом в оценке патологии нервно-мышечной системы человека, а также является основанием для профориентации в спортивной медицине. Исследования показывают, что в тех видах спорта, выступления в которых связаны с различным режимом физической подготовки, спортсмены высшей квалификации имеют определенный мионный состав, который является результатом генетической предрасположенности и отбора спортсменов, которые соответствуют данной специализации. При этом у спортсменов, которые прошли отбор по одному виду спорта, состав волокон в мышцах практически сходен. Это свидетельствует о важности дальнейшего накопления сведений о гистофизиологических свойствах мышечных волокон в норме и факторах, контролирующей мозаику волокон в функционально различных мышцах позвоночных и человека в онтогенезе и в условиях регенерации и патологии скелетной мышечной ткани.

Область контакта участка мышечного волокна и моторного нейрона является сложно устроенной, что позволяет выделить ее в виде особого специализированного компартмента. Контакт нерва с мышечным волокном осуществляется, как правило, в области, близкой к середине мышечного волокна. В этом месте на поверхности симпласта обнаруживается короткое окончание аксона, находящееся в углублении сарколеммы, и шванновская клетка, изолирующая это окончание (рис. 8.9). Ветвление аксона

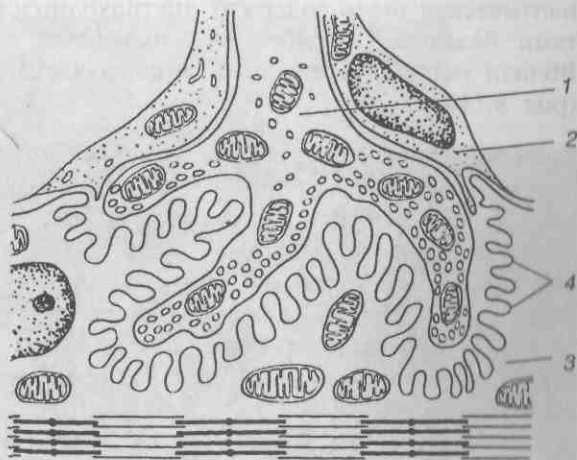


Рис. 8.9. Схема ультраструктурной организации нервно-мышечного синапса:
1 — концевое ветвление аксона; 2 — глиа; 3 — мышечное волокно; 4 — постсинаптическая мембрана симпласта (субсинаптические складки)



Рис. 8.10. Нервно-мышечный синапс:
1 — аксон; 2 — глия;
3 — мышечное волокно;
4 — субсинаптические складки. Электронная микрофотография. Ув. 12 000

с прилегающей к нему частью мышечного волокна (подошвой) составляет двигательную концевую пластинку, или нервно-мышечное соединение. Участок аксолеммы нейрона, обращенный к симпласту в области нервно-мышечного соединения, формирует пресинаптическую часть. Прилежащий к ней участок плазмолеммы с базальной пластиной симпласта формирует субнейральные (субсинаптические) складки (рис. 8.10). В углублениях сарколеммы мембраны короткого окончания аксона и симпласта разделяются первичной синаптической щелью шириной 20—60 нм. Первичная синаптическая щель содержит ацетилхолинэстеразу и ограничена компонентами базальной мембраны сарколеммы с надмембранным комплексом. Вблизи нервно-мышечного синапса часто встречаются миосателлитоциты (рис. 8.11).

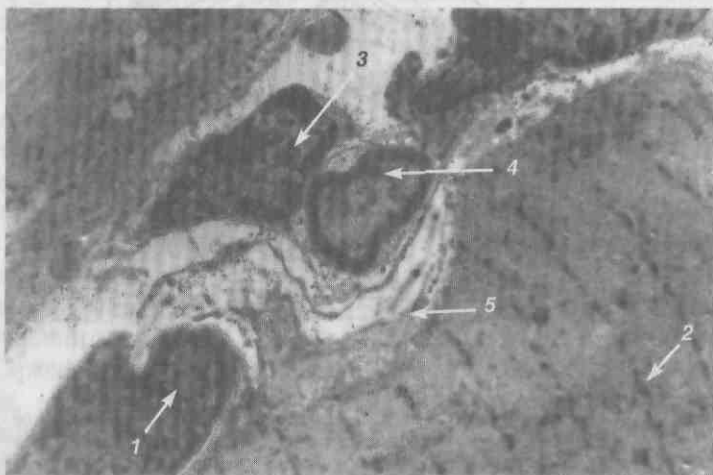


Рис. 8.11. Миосателлитоцит в области нервно-мышечного соединения:
1 — миосателлитоцит;
2 — мышечное волокно;
3 — шванновская клетка;
4 — нервное волокно;
5 — синапс. Электронная микрофотография. Ув. 6000

Возрастные изменения. В позднем онтогенезе происходит ряд ультраструктурных изменений в клеточной и симпластической частях мышечного волокна. Наиболее выраженными являются утолщение базальной мембраны, дезорганизация миофибрилл, «растекание» Z-линии, возникновение скоплений митохондрий под сарколеммой, отделение миосателлитоцитов от симпласта и переход их в межклеточное пространство (см. рис. 8.8, з). С возрастом уменьшается окислительная активность мышечных волокон I типа и возрастает гликолитическая активность мышечных волокон II типа. Вместе с тем показано, что у пожилых людей площадь, занимаемая мышечными волокнами IIА и IIВ типов, меньше, чем у молодых. Ряд существенных возрастных изменений претерпевает ультраструктура области нервно-мышечного соединения. У пожилых людей обнаруживается удлинение нервных окончаний и постсинаптической мембраны, появление терминалей неправильной формы, явления денервации волокон.

Регенерация. Посттравматическая регенерация скелетной мышечной ткани состоит из следующих морфологически различимых фаз: активации жизнеспособных миогенных предшественников (миосателлитоцитов) с образованием миобластов, их пролиферации, последующего слияния и развития новых клеточно-симпластических структур (рис. 8.12). Для исхода регенерации большое значение имеют оптимальные межтканевые взаимодействия мышечной ткани с соединительной и нервной тканями.

В ходе изучения морфологии заживления огнестрельной кожно-мышечной раны конечности нами было показано, что в посттравматическом миогистогенезе длительно сосуществуют процессы дегенерации и пролифера-

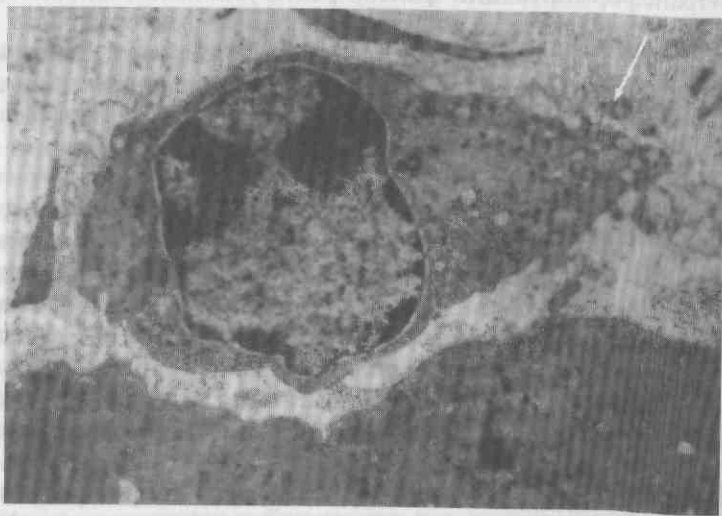


Рис. 8.12. Миобласт под базальной пластиной (стрелка) сарколеммы мышечного волокна поврежденной передней большеберцовой мышцы крысы (5-е сутки регенерации). Электронная микрофотография. Ув. 8000

ции мышечных структур. Наиболее жизнеспособными элементами и основным источником миобластов являются миосателлитоциты. Кроме того, наблюдается вычленение ядерно-саркоплазматических территорий из состава симпласта. При этом возле некоторых миоядер возникает система мембран, везикул или инвагинаций сарколеммы, создающая картину отделения ядра и околядерной саркоплазмы от симпласта в виде клетки. Но фактов, свидетельствующих о развитии таких участков в миобласты, способные к митотическому делению и формированию новых симпластов, недостаточно. Гипотеза о возможном участии миоядер симпластов в регенерации скелетной мышечной ткани требует дальнейшей разработки с использованием надежных маркеров, позволяющих проследить сегрегацию и дальнейшую судьбу ядерно-саркоплазменных территорий.

В процессе формирования мышечно-соединительнотканного регенерата часть новообразованных миотуб и молодых мышечных волокон гибнет. Число гибнущих новообразованных мышечных элементов возрастает к концу эксперимента, что позволило охарактеризовать регенерационный миогенез как незавершенный. Первичная хирургическая обработка не вносит принципиальных изменений в течение фаз регенерации, но оптимизирует процесс заживления за счет уменьшения доли мышечных волокон, вовлеченных в процесс дегенерации.

В последние годы появилось много работ, посвященных изучению стимуляторов пролиферации и дифференциации миосателлитоцитов. Интерес исследователей привлекает проблема регуляции миосателлитогенеза с помощью факторов роста. В экспериментах на животных показано, что основной фактор роста фибробластов, АВ- и ВВ-изоформы тромбоцитарного фактора роста, бета-трансформирующий фактор роста усиливают митотическую активность клеток-сателлитов, а инсулиноподобные факторы роста стимулируют не только пролиферацию, но и их дифференцировку. Действие факторов роста в различных сочетаниях является потенциальным механизмом для регуляции активности миосателлитоцитов и может использоваться в лечебной практике, в том числе при заместительной тканевой терапии миодистрофий.

Миогенные факторы роста выделяются и в самой регенерирующей скелетной мышце. При иммунохимическом исследовании обнаружено, что в регенерирующей мышце заметно возрастает количество трансферрина, который в интактной мышце обнаруживается лишь в перимизии. Предполагается, что трансферрин и трансферринзависимый фактор роста играют важную роль в регенерации мышцы, активируя пролиферацию клеток-сателлитов. Имеются данные о том, что сами миосателлитоциты способны выделять инсулиноподобный фактор роста, стимулирующий регенерацию скелетной мышцы.

Таким образом, изучение влияния различных факторов роста на миогенез позволит целенаправленно регулировать пролиферацию и дифференцировку мышечных структур не только в эксперименте, но и в клинической практике.

Вопросы тканевой терапии. Чрезвычайно перспективным, с точки зрения клинической медицины, является поиск новых путей лечения поврежденных мышц человека. Часть исследований опирается на экспериментальную модель, предложенную в 50-х годах XX столетия А. Н. Студитским. После предварительной травматизации мышечная ткань животных при аутотрансплантации образует так называемый вторичный мышечный орган. В результате воздействия травмирующего фактора (накалывание мышцы иглой, предварительная денервация мышцы) происходит активация камбиальных элементов. В опытах по культивированию мышечного биоптата в диффузионных камерах было показано, что у животных и человека единичный фрагмент мышечной ткани может стать источником появления малодифференцированных клеточных элементов. В организме животных из этих элементов развиваются новые мышечные структуры. Установлено, что источником регенерации измельченной мышечной ткани являются миосателлитоциты. Воздействие трипсина на измельченную мышечную ткань перед трансплантацией облегчает выход миосателлитоцитов из биоптата и улучшает условия для их дальнейшего развития. В настоящее время в ряде стран создаются и работают центры тканевой терапии, занимающиеся разработкой новых способов лечения поврежденных мышц с использованием методов культивирования и трансплантации миосателлитоцитов.

Поперечнополосатые мышечные ткани нелокомоторного аппарата

К данной группе относятся исчерченные мышечные ткани, входящие в состав стенки ряда органов — верхнего отдела пищевода, лимфатических сердец, электрических органов, истинных голосовых связок, кожная мышца и др.

Исчерченная мышечная ткань пищевода. В эмбриональном гистогенезе мышечной ткани пищевода последовательно из клеточного материала закладки идет формирование мышечных волокон, имеющих клеточно-симпластический тип строения. Исходные клетки — миобласты — путем слияния формируют миосимпласты с центрально расположенными ядрами, развивающимися миофибриллами и органеллами общего значения. Увеличение числа ядер в миотубах происходит путем слияния одноядерных сателлитных клеток с симпластом. В дальнейшем формируются дифференцированные мышечные волокна, окруженные базальной мембраной, под которой располагаются клетки-миосателлиты.

Таким образом, в процессе эмбрионального развития исчерченной мышечной ткани пищевода наблюдаются все стадии миогистогенеза, характерные для мышечной ткани соматического типа. Вместе с тем существует ряд морфогистохимических особенностей. А именно: мышечная ткань пищева-

да состоит из однородной популяции волокон, имеющих умеренный уровень активности окислительных ферментов и миофибриллярной АТФазы; иннервация мышечных волокон осуществляется только безмиелиновыми нервными волокнами, но заканчивающимися моторными бляшками (синапсы в большинстве случаев имеют гроздевидную форму и беспорядочно располагаются в мышечной оболочке пищевода).

Регенерация. Исчерченная мышечная ткань пищевода обладает свойством восстанавливаться. Опыты показывают, что после повреждения тканей стенки пищевода возникает популяция миобластов, которая в дальнейшем развивается в соответствии с закономерностями эмбрионального гистогенеза поперечнополосатой мышечной ткани соматического типа. Источником развития миобластов являются миосателлиты и ядерно-саркоплазматические участки симпластов.

Исчерченная мышечная ткань лимфатических сердец представляет собой разновидность мышечной ткани, участвующей в процессе лимфооттока путем нагнетания лимфы в лимфатические сосуды с силой, превышающей максимальное артериальное давление и способной возратить лимфу к сердцу. Эта ткань у амфибий и птиц рассматривается в качестве разновидности мускулатуры соматического типа.

Гистогенез мышечной ткани «некровного» сердца подробно изучен различными методами, включая электронно-микроскопическую радиографию. Показано, что у головастика 39—40 ст. в основании хвоста в пространстве между наружным покровом и миотомами обнаруживаются клетки разного типа, один из которых (светлый тип) определяется как презумптивные миобласты. Путем слияния последние формируют клеточно-симпластическую систему, окруженную общей гликолеммой. Характерно, что в саркоплазме симпластов в большом количестве обнаруживаются гранулы гликогена и липидные капли. Имеются одноядерные клетки, которые содержат пучки миофиламентов, но лишены зачатков Z-линий. При введении ^3H -тимидина изотоп включается в одноядерные клетки-миосателлиты, и через 72 ч в симпластах появляются меченные ^3H -тимидином ядра, что характеризует слияние постмитотических клеток-миосателлитов с симпластом.

Таким образом, миогенез ткани лимфатических сердец протекает сходно с соматическим, что свидетельствует о едином генетическом источнике развития двух морфологически сходных видов тканей.

Регенерация мышечных тканей лимфатических сердец позвоночных сходна с регенерацией соматической мышечной ткани. Миогенным потенциалом обладают клетки-миосателлиты, которые, активируясь, формируют популяцию миобластов, способную к развитию в новые клеточно-симпластические системы. Вместе с тем в редких случаях с помощью электронно-микроскопической радиографии выявлен синтез ДНК в ядрах симпластической части мышечного волокна. Описаны митозы миоядер симпластов. Однако судьба постмитотических ядер симпластов не прослежена. Полученные данные свидетельствуют в пользу гипотезы об отсутствии стой-

кого антагонизма между синтезом ДНК и специфических белков в симпластах мышечной ткани лимфатических сердец амфибий.

Электрические органы. В эволюции позвоночных часть соматической мышечной ткани входит в состав парных электрических органов, расположенных по бокам головы электрических скатов. Масса органов достигает $1/6$ массы тела. В мышечной ткани накапливается электрический заряд, напряжение при разряде достигает 60—300 вольт при силе тока до 5 ампер.

Впервые гистофизиологию и происхождение электрических органов рыб изучил А. И. Бабухин. Однако гистогенез, соотношение процессов пролиферации и дифференцировки изучены еще недостаточно. Морфологическое описание, что в гистогенезе электрических органов происходит дифференцировка миотуб в специализированные электроциты. При этом в миотубах постепенно исчезают миозиновые филаменты.

Сердечная мышечная ткань

Ранняя детерминация прекардиальных клеток была установлена в пределах проспективно кардиогенных зон, маркируемых еще в эмбриональном эпибласте. Морфогенетические миграционные смещения их приводили к образованию прекардиальной спланхномезодермы, клетки которой образуют парные закладки будущих желудочков сердца — в области головного отростка, а будущих его предсердий — по сторонам от передней части первичной полоски, и проявляют в последующем способности к пульсирующим сокращениям и некоторые электрофизиологические особенности. Относительно быстро происходящее выселение из спланхномезодермы клеток ангиобласта, образующих слой клеток эндокарда, приводит к окончательному выделению из висцеральных листков спланхнотомов мезодермы парных эпителиоморфных образований — миокардиальных пластинок, смещающихся по энтодерме (вместе с ангиобластом) по направлению к средней линии эмбриона. Пространство между ангиобластом и миокардиальными пластинками заполняется кардиогелем — богатым гликозаминогликанами веществом.

Парные миокардиальные пластинки эмбрионов позвоночных образованы одним-двумя слоями плотно расположенных друг по отношению к другу крупных короткоотростчатых спланхоэпителиальных клеток. На их поверхности обнаруживаются немногочисленные короткие микроворсинки, иногда — реснички. Клеточные контакты представлены, в основном, небольшими по протяженности терминальными полосками с межмембранным пространством порядка 4—10 нм; в их относительно рыхлый субмембранный электронно-плотный материал проникают тонкие филаменты, которые могут располагаться вблизи него. Апоикальные части клеток контактируют также с помощью редких десмосом и *fasciae adhaerentes*. Ядра клеток спланхоэпителия миокардиальных пластинок светлые, обычно содержат не-

сколько (2—5) ядрышек, образованных преимущественно гранулярным компонентом и нередко примыкающих к ядерной оболочке. В последней многочисленны ядерные поры. В цитоплазме клеток миокардиальных пластинок нарастает содержание свободных рибосом, но еще малочисленны полирибосомы и короткие элементы ГЭС, мелкие, округлые, бедные кристами митохондрии. Идентифицируются микротрубочки и липидные капли. Хаотично ориентированы тонкие филаменты, они часто обнаруживаются в отростках клеток. Комплекс Гольджи относительно развит и по периферии его диктиосом иногда встречаются мультивезикулярные тельца и окаймленные везикулы. Последние можно обнаружить и у клеточной поверхности.

Обособление миокардиальных пластинок из спланхномезодермы — это один из этапов кардиального миогенеза, непосредственно предшествующий процессу морфологически распознаваемой дифференцировки кардиомиоцитов в миокардиальном слое трубчатого сердца позвоночных. Понятия «миокардиальные пластинки», как и образующийся из них миокардиальный слой трубчатого сердца, достаточно плотно и объективно отражают их прямое отношение к кардиальному миогенезу. Можно также утверждать о последовательном образовании эндо-, мио- и эпикардиального слоев в стенке трубчатого сердца позвоночных.

Морфологические проявления дифференциации кардиомиоцитов. Трансформация клеток миокардиальных пластинок в малодифференцированные сердечные миоциты протекает относительно синхронно, и образовавшийся при их слиянии миокардиальный слой трубчатого сердца представлен практически чистой и относительно мономорфной популяцией примитивных кардиомиоцитов.

Основным качественным отличием раннего эмбрионального кардиального миогенеза от соматического является отсутствие факта слияния клеток миокардиальных пластинок в симпласт. Это, как и полное завершение цитокинеза, является одним из определяющих факторов будущего клеточного строения сердечной мышечной ткани. Объективным доказательством специфики развития мышцы сердца были результаты экспериментов по эксплантированию миокарда [Хлопин Н. Г., 1946], показавшие его способность к экстензивному росту вне организма и трансформации в пролиферирующие сердечно-мышечные клетки. Это, как и характерные проявления роста вне организма мезотелия серозных оболочек, свидетельствует о генетически едином источнике развития кардиомиоцитов и мезотелиоцитов — спланхномезодерме.

Для последующего отражения процессов дифференцировки клеток прекардиальной мезодермы (миокардиальных пластинок) в мышечные клетки сердца и в связи с еще имеющейся неопределенностью границ применения термина «кардиомиобласт» в кардиоморфологии наиболее обоснованным принято рассматривать все клетки развивающейся сердечной мышечной ткани с наличием в них проявлений саркомерогенеза и нарастающего содержания миофибрилл как миоциты разной степени дифференцированно-

сти. Исходя из предлагаемой терминологии, кардиомиобластами следует считать кардиомиогенные клетки гистогенетического ряда, еще не имеющие специальных органелл — миофибрилл. Таковыми являются клетки миокардиальных пластинок.

Как показали ультраструктурные исследования раннего миокардиоге­неза, в цитоплазме клеток миокардиальных пластинок и миокардиального слоя еще не сокращающейся сердечной трубки обнаруживаются тонкие актиновые (диаметром 5—6 нм) и промежуточные (диаметром 8—11 нм) филаменты. Основным морфологическим проявлением процесса дифференцировки кардиомиобластов в малодифференцированные кардиомиоциты является появление в цитоплазме миозиновых миофиламентов (диаметром до 15—16 нм и длиной до 1,5 мкм). Образование их — процесс, неразрывно связанный с последующей гексагональной упаковкой с актиновыми нитями, в которой участвует электронно-плотный богатый α -актинин и винкулином материал примитивных дисков Z, терминальных полос и *fasciae adhaerentes*. Первые локусы миофибрилло­генеза обнаруживаются в периферических участках саркоплазмы малодифференцированных кардиомиоцитов. Явления раннего саркомерогенеза и наличие тонких примитивных миофибрилл очевидны уже в части клеток нефункционирующего трубчатого сердца.

Начавший сокращаться миокардиальный слой в трубчатом сердце позвоночных (так же, как и миокардиальные пластинки) образован одним-двумя рядами низкодифференцированных сердечно-мышечных клеток, по форме напоминающих эпителиальные (рис. 8.13). Их интеркинетические ядра занимают значительный объем. Ядрышки (1—5 в плоскости сре-

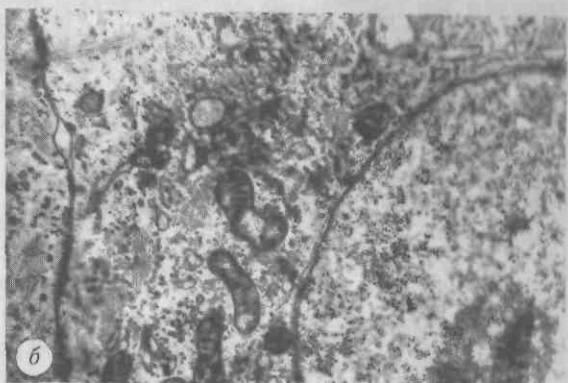
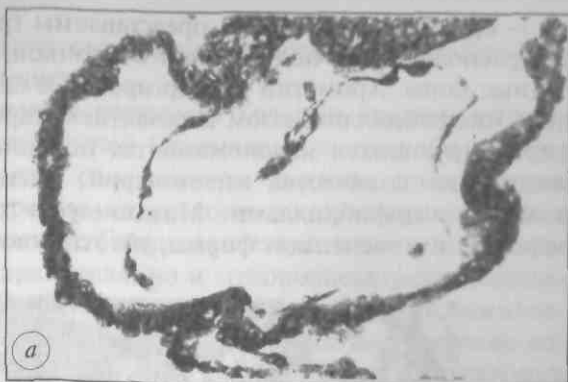


Рис. 8.13. Гистологическое строение стенки сердечной трубки зародыша курицы 33 часов инкубации (а) и ультраструктура малодифференцированного кардиомиоцита в ее миокардиальном слое (б). а — поперечный срез. Окраска: гематоксилин и эозин. Ув. 200. б — электронная микрофотография. Ув. 12 500

за) — крупные, в основном представлены гранулярным компонентом и часто располагаются под ядерной оболочкой, в которой имеются многочисленные поры. Хроматин диспергирован в кариоплазме. Наряду с интенсивным миофибриллогенезом и развитием саркоплазматической сети, в дифференцирующихся кардиомиоцитах позвоночных очевидны закономерное увеличение количества митохондрий, распределение их у полюсов ядер и между миофибриллами. Митохондрии характеризовались увеличением размеров и изменением формы, уплотнением матрикса, увеличением коли-

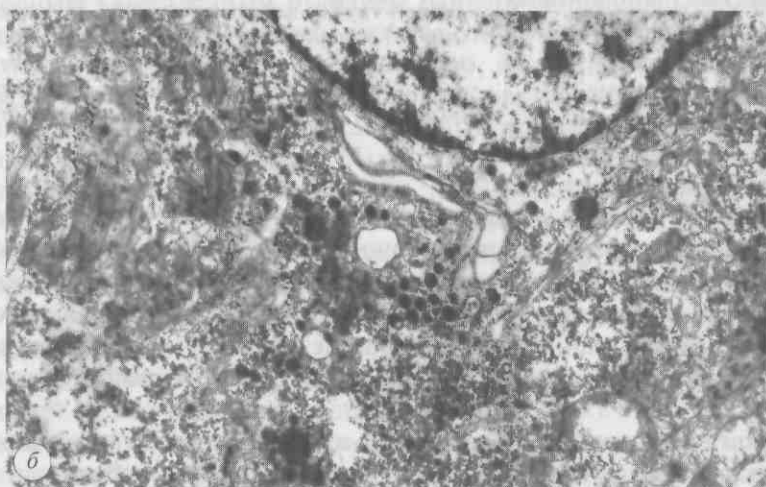
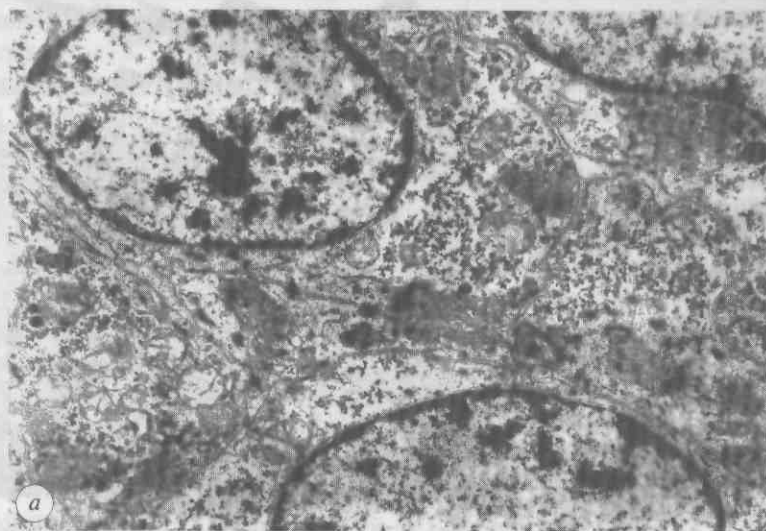


Рис. 8.14. Ультраструктура дифференцирующихся кардиомиоцитов в желудочке (а) и предсердии (б) сердца зародыша человека 7-и недель внутриутробного развития. Электронные микрофотографии. Ув.: а — 7200, б — 9500

чества крист, появлением межмитохондриальных контактов. Нарастает содержание гликогена в кардиомиоцитах.

Интенсивное развитие элементов комплекса Гольджи кардиомиоцитов сопутствовало появлению на внутренней (граничащей с кардиальным гелем) поверхности миокардиального слоя тонкого, рыхлого, прерывистого гликокаликса. По данным электронно-микроскопической автордиографии и ультрацитохимии, именно комплекс Гольджи участвует в синтезе и секреции не только составляющих кардиогеля, но и мукополисахаридов базального компонента сарколеммы. Выраженная гиперплазия структур комплекса Гольджи и замена везикулярного типа его организации вакуолярным сопровождалась появлением в зоне диктиосом осмиофильных секреторных гранул. Типичных лизосом в клетках миокардиального слоя нет. Их идентификация в дифференцирующихся кардиомиоцитах возможна в период трабекулярного, и для атриального миокарда (рис. 8.14). Но к концу первой половины пренатального (эмбрионального) периода развития высших позвоночных в миоцитах желудочков происходит значительная редукция элементов ГЭС сети и комплекса Гольджи и практически полное исчезновение осмиофильных специфических гранул.

По ходу постнатальной дифференцировки сердечных миоцитов млекопитающих и человека снижается содержание недифференцированной саркоплазмы, различной природы филаментов (исключая миофиламенты), элементов комплекса Гольджи и ГЭС (в кардиомиоцитах желудочков), а также рибосом, микротрубочек, гранул гликогена; в вентрикулярных и, частично, в атриальных кардиомиоцитах дифференцируется Т-система.

Дальнейшее развитие сократительного аппарата в позднем пренатальном и в раннем постнатальном периодах происходит путем надставки новых саркомеров и путем наслоения вновь синтезированных миофиламентов, осуществляемое с обязательным участием свободных рибосом и полисом. Завершается процесс дифференцировки кардиомиоцитов к 16–20 годам. Значительное влияние на ее протекание оказывают изменения гемодинамических условий, связанные с зарращением овального отверстия и артериального протока. В это же время происходит физиологическая атрофия миокарда правого желудочка и физиологическая гипертрофия миокарда левого желудочка.

Дифференцировка кардиомиоцитов позвоночных сопровождается *интеграцией* их в целостную тканевую систему. Свойственная спланхническому эпителию прекардиальной мезодермы специализация контактирующих поверхностей характерна для миокардиального слоя трубчатого сердца. Закономерны увеличение протяженности терминальных полос, *fasciae adhaerentes*, наличие внедряющихся под различными углами пучков тонких филаментов в субмембранный комплекс этих соединений. Но уже в раннем кардиомиогенезе наблюдаются быстрая редукция терминальных полос, по-

степенно нарастают количество и протяженность десмосом, *fasciae adhaerentes*, количество щелевых соединений.

Одним из основных составляющих кардиомиогенез процессов является *пролиферация* дифференцирующихся кардиомиоцитов. Отмечено закономерное резкое повышение их митотической активности и близкий к 100% пролиферативный пул в период начала трабекуляции примитивного вентрикулярного и атриального миокарда. В последующем, по ходу прогрессирующей дифференцировки сердечных мышечных клеток с развертыванием тканеспецифических синтезов и накоплением «критической массы» белков сократительного аппарата, а также организацией ультраструктур (тубул Т-и L-систем, нексусов), отсутствующих в пролиферативно-активных кардиомиоцитах, показатели их митотического индекса и индекса митозов закономерно снижаются и практически достигают нулевого уровня к периоду рождения зрелорождающихся видов животных; несколько пролонгирована динамика снижения митотической активности дифференцирующихся кардиомиоцитов у незрелорождающихся видов — в течение первого месяца после рождения. Особенности пролиферативной активности дифференцирующихся кардиомиоцитов характерны для миокарда каждого отдела сердца. Так, у птиц, млекопитающих и человека индекс митозов неодинаков в компактном и трабекулярном миокарде формирующегося желудочка, в миокарде предсердий.

Применив метод электронно-микроскопической автордиографии, П. П. Румянцев установил, что, в отличие от соматического миогенеза, при дифференцировке кардиомиоцитов в раннем кардиомиогенезе отсутствует антагонизм между синтезом ДНК и синтезом миофибриллярных белков. Им также достаточно полно изучены структурные проявления митотического деления кардиомиоцитов и феномен резорбции Z-дисков в прометафазе, происходящий в G₁-периоде клеточного цикла реконструктивный (частично по принципу самосборки) саркомерогенез из сохраняющихся в цитоплазме делящейся сердечно-мышечной клетки актиновых и миозиновых миофиламентов. Значительное увеличение продолжительности митотических циклов кардиомиоцитов по ходу их дифференцировки является своеобразным отражением их адаптации к нарастающему конфликту двух совпадающих во времени синтезов — ДНК и сократительных белков; да и с появлением каждой новой генерации кардиомиоцитов возрастают масштабы реорганизации сократительного аппарата в митозе и в постмитотическом периоде интерфазы.

В финале гистогенетической пролиферации кардиомиоцитов нарастает полиплоидизация некоторой части их ядер, а также образование дву- или многоядерных кардиомиоцитов. В постнатальном развитии некоторых млекопитающих, приматов, человека, когда митозы кардиомиоцитов уже не регистрируются, более чем в 50% их ядер обнаружен высокий уровень плоидности (они становятся тетра- и октаплоидными). При этом не исключается даже такой механизм полиплоидизации ядер кардиомиоцитов, как слияние интерфазных ядер двуядерных миоцитов. В возникновении полиплоидных

многоядерных кардиомиоцитов наиболее вероятны явления незавершенного или аномального митоза.

Гибель сердечно-мышечных клеток как важный компонент гистогенеза, механизмы ее, локусы и закономерные периоды активации, специфика морфологических проявлений, значение в кардиальном миогенезе и в кардиогенезе еще недостаточно отражены в современной литературе. Однако многие факты, свидетельствующие в пользу генетического программирования этой важной составляющей гистогенеза мускулатуры сердца, способствуют обоснованному проведению новых исследований.

Таким образом, исходя из анализа имеющихся конкретных данных и суждений о событиях в раннем кардиальном миогенезе, можно заключить, что исходные (стволовые) клетки для всего гистогенетического ряда клеток развивающейся сердечно-мышечной ткани, последовательно мигрируя из кардиогенных зон эмбрионального эпибласта, и далее из парных закладок кардиальной спланхномезодермы, морфогенетически обособляются как миокардиальные пластинки, по сути своей представляющие популяции коммитированных, морфологически недифференцированных кардиомиогенных клеток. По ходу их миграции, интеграции и формирования основного функционального слоя трубчатого сердца все они проявляют способность к пролиферации, а в миокардиальном слое — и к специфической дифференцировке в малодифференцированные кардиомиоциты.

Основной качественной особенностью всех этапов кардиомиогенеза в развивающемся миокарде является отсутствие в нем морфологически недифференцированных кардиомиогенных клеток (типа миосателлитоцитов в соматической мускулатуре).

Все кардиомиоциты примитивного миокарда являются сократительно-секреторными. Однако к концу первой половины пренатального развития становится очевидным угасание секреторной функции у желудочковых сердечно-мышечных клеток вплоть до практически полной ее утраты в постнатальном периоде.

В аспекте теории дифференной организации тканей обсуждаются факты довольно ранней дивергентной дифференцировки кардиомиоцитов трубчатого сердца на желудочковые и предсердные, являющиеся разными клеточными популяциями. Известно, что в состав их сократительного аппарата входят различные изоформы актина, миозина и других контрактильных белков.

Установлено, что начало сокращений миокардиального слоя трубчатого сердца в раннем кардиомиогенезе связано с образованием сократительных импульсов самими малодифференцированными кардиомиоцитами желудочка и наличием проводниковых межклеточных контактов. Утрата ими пейсмейкерной функции происходит в связи с дифференцировкой клеток проводящей системы сердца — проводящих кардиомиоцитов. В настоящее время можно констатировать, что проводящие миоциты сердца также являются составляющими элементами единого дифферона сердечной мышечной ткани: они возникают по ходу дивергентной дифференцировки малодифферен-

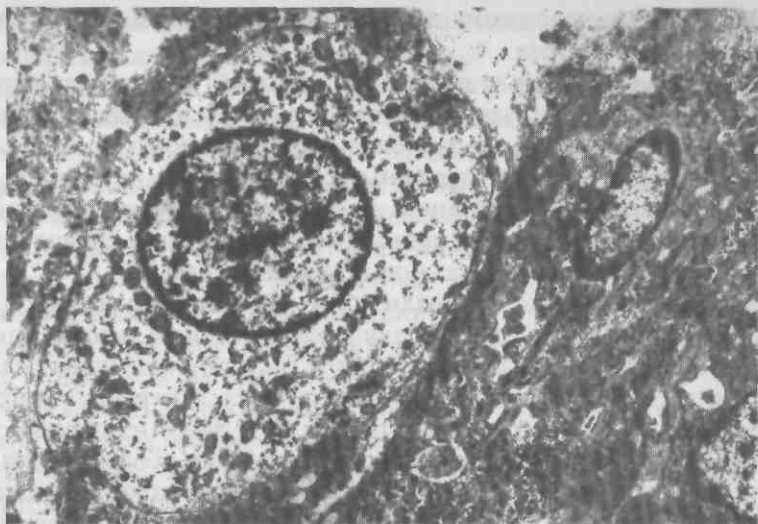


Рис. 8.15. Светлый проводящий кардиомиоцит в миокарде предсердия сердца зародыша человека 7-и недель внутриутробного развития. Электронная микрофотография. Ув. 6000

цированных кардиомиоцитов и так же, как сократительные и сократительно-секреторные, проходят стадии дифференцирующихся и дифференцированных клеток. Объективная морфологическая идентификация всех дифференцирующихся проводящих кардиомиоцитов впервые возможна в местах их дефинитивной локализации. В сердце человека тканевые элементы различных отделов его проводящей системы дифференцируются на 7—8-й неделе внутриутробного развития (рис. 8.15). В этот срок уже возможна идентификация импульс-генерирующих Р-клеток (светлых, с единичными пучками миофиламентов и митохондриями, наличием большого количества гликогена и др.) и переходных клеток (с наличием менее упорядоченно расположенных митохондрий и миофибрилл по сравнению с сократительными миоцитами, отсутствием Т-системы). В желудочках выделяется еще один тип проводящих миоцитов — миоциты Пуркинье.

Основными проявлениями дифференцировки проводящих миоцитов являются: редукция клеточных отростков, увеличение объема цитоплазмы, длительно сохраняющаяся округлая форма ядер и деконденсация в них хроматина, гранулярная структура ядрышка, уменьшение содержания свободных рибосом и полисом, появление сети промежуточных филаментов, гиперплазия элементов комплекса Гольджи, быстрое исчезновение гранул гликогена, уменьшение относительного объема миофибрилл, замедленный миофибриллогенез и наличие очагов локального неориентированного саркомерогенеза даже на поздних стадиях постнатального кардиогенеза, упрощенная структура митохондрий и незначительное увеличение их количества и др. Формирующиеся базальные мембраны и межклеточные связи (десмо-

сомы, щелевые контакты, нексусы, зоны входа миофиламентов) объединяют проводящие миоциты в кластеры и волокна Пуркинье. Фигуры митоза и проявления гистогенетической гибели проводящих клеток встречаются крайне редко. Специфика гистогенеза мышечной ткани проводящей системы сердца проявляется более быстрым становлением близкой к дефинитивной структуры проводящих кардиомиоцитов. Однако это не исключает медленного продолжения их дифференцировки. До настоящего времени непосредственные контакты между нервными окончаниями и кардиомиоцитами обнаружены только в проводящей системе сердца.

Морфологическую основу сердечной мышечной ткани позвоночных представляют упорядоченные и интегрированные в сердечно-мышечные волокна кардиомиоциты. Последние, образуя друг с другом многочисленные анастомозы, а также высокоспециализированные межклеточные контакты типа нексусов (щелевых), наряду с десмосомами и *fasciae adhaerentes*, объединяются в функциональную сеть волокон. Между сердечно-мышечными волокнами располагается рыхлая волокнистая неоформленная соединительная ткань с проходящими в ней кровеносными и лимфатическими сосудами, нервами. Кардиомиоциты разделяют на 3 типа: сократительные, секреторно-сократительные и проводящие.

Сократительные кардиомиоциты — это высокодифференцированные клетки миокарда, специализированные на выполнении основной функции органа. Они имеют диаметр 10—20 мкм, их длина колеблется в пределах 50—100 мкм. Сарколемма сократительных кардиомиоцитов образована двумя компонентами: базальным (базальной мембраной) и цитолеммой. Базальный компонент, отграничивая сердечные мышечные волокна от интерстиция миокарда, входит в непосредственный контакт с его основным веществом, эластическими и коллагеновыми фибриллами. Толщина базального компонента колеблется в пределах 10—40 нм. Считается, что он играет барьерную роль, принимает участие в процессах эндоцитоза и диффузии, поддерживает нормальную структуру мышечной ткани и способствует реконструкции повреждений клеточной мембраны. В своем составе базальный компонент содержит большое количество гликопротеинов, способных связывать ионы Ca^{2+} . Располагаясь на боковой поверхности сердечно-мышечных волокон, он вместе с цитолеммой участвует в образовании канальцев Т-системы.

В центральной части сократительного кардиомиоцита располагается одно, реже два ядра продолговато-овальной формы; они ориентированы вдоль длинной оси клеток. Ядерная оболочка может образовывать многочисленные инвагинации. В ядрах кардиомиоцитов эухроматин преобладает над гетерохроматином. Количество ядрышек варьирует от 1 до 3. У большинства млекопитающих в желудочках сердца около 90% кардиомиоцитов имеют одно ядро, 10—13% — двуядерные. Могут встречаться и многоядерные кардиомиоциты. Вокруг ядер в сердечных миоцитах образуется особая зона саркоплазмы, которая содержит митохондрии, небольшие диктиосомы комплекса Гольджи и единичные элементы ГЭС, свободные рибосомы, ли-

зосомы, центриоли и другие ультраструктурные компоненты. Специальные органеллы кардиомиоцитов — миофибриллы — типичны для поперечнополосатых мышечных тканей. Они занимают большую часть саркоплазмы сократительных кардиомиоцитов млекопитающих и человека. У млекопитающих и птиц в этих клетках также встречаются лептомерные миофибриллы, располагающиеся обычно под сарколеммой и под углом к обычным (нормомерным) миофибриллам. Функция их не установлена. В кардиомиоцитах желудочков примерно 35—38% их объема занимают митохондрии, располагающиеся вдоль миофибрилл, в субсарколеммальных и околоядерных зонах. Обычно вблизи жировых капель встречаются пероксисомы. Считают, что их локализация связана с участием в метаболизме липидов, являющихся важнейшим энергетическим материалом для кардиомиоцитов. Саркоплазматическая сеть представлена многочисленными элементами разной конфигурации, соединенными между собой. Образующие цитоскелет кардиомиоцитов промежуточные филаменты диаметром 9—11 нм состоят в основном из белков десмина и скелетина и ориентированы как по оси кардиомиоцита, так и в поперечном направлении. Проходя поперек, через М- и Z-диски миофибрилл, промежуточные филаменты скрепляют их и удерживают саркомеры смежных миофибрилл на одном уровне. Большая часть промежуточных филаментов включается в состав десмосом вставочных дисков.

Важной структурной особенностью сердечно-мышечных волокон являются вставочные диски. Они образованы двумя плазматическими мембранами рядом расположенных кардиомиоцитов, по ходу которых обнаруживаются структурные комплексы, обеспечивающие тесные межклеточные взаимоотношения. Это десмосомы, *fasciae adhaerentes*, нексусы. В прилегающих к мембране участках цитоплазмы миофибриллы соседних кардиомиоцитов топографически точно соответствуют друг другу и, следовательно, как структура, вставочный диск обеспечивает, с одной стороны, прочную связь между клетками, с другой — функциональное единство миофибрилл в клеточном комплексе. Межклеточное пространство, разделяющее плазматические мембраны вставочного диска, имеет ширину 20—30 нм в разных отделах диска.

Сократительно-секреторные кардиомиоциты, обнаруженные в сердечной мышечной ткани предсердий, в отличие от сократительных, более полиморфны и имеют меньшие размеры. Длина и диаметр предсердных кардиомиоцитов соответственно в 5 и 2,5 раза меньше, чем желудочковых. В цитоплазме сократительно-секреторных кардиомиоцитов менее выражены сократительный аппарат и саркоплазматическая сеть, меньше количество митохондрий. Типичные Т-трубочки отсутствуют и вероятными их функциональными аналогами являются многочисленные кавеолы и пиноцитозные везикулы. В предсердных сократительно-секреторных кардиомиоцитах относительно развиты ГЭС и комплекс Гольджи, с которым ассоциированы богатые гликопротеинами специфические предсердные гранулы. Последние наиболее многочисленны в кардиомиоцитах правого предсердия и особенно — в наиболее растяжимом субэпикардальном слое его ушка. Установлено, что содержимым специфических секреторных гранул является группа

пептидных гормонов, регулирующих артериальное давление и поддерживающих гомеостатическую функцию сердца. Наиболее активный из них — предсердный натрийуретический фактор (ПНФ). В настоящее время доказано, что он локализуется не только в атриальных, но и в желудочковых кардиомиоцитах, причем его содержание повышается при развитии гипертрофии миокарда желудочков. Показано, что ПНФ содержится в специфических гранулах. Предсердные кардиомиоциты содержат ангиотензиноген — предшественник ангиотензина — важнейшего регулятора системной и локальной гемодинамики.

Проводящие кардиомиоциты. В своей совокупности они образуют проводящую систему сердца, которая осуществляет генерирование и проведение импульсов к сократительным и сократительно-секреторным кардиомиоцитам. Различают 3 типа миоцитов проводящей системы сердца: пейсмекерные (импульс-генерирующие, Р-клетки), переходные, миоциты Пуркинье.

Пейсмекерные (импульс-генерирующие, Р-) кардиомиоциты обычно образуют многоклеточные кластеры с наличием редких межклеточных соединений типа десмосом, нексусов, коротких и слабо извилистых *fasciae adhaerentes*. Эти способные к самопроизвольным сокращениям проводящие кардиомиоциты имеют округлую или многоугольную форму, небольшие (до 10 мкм в диаметре) размеры, содержат крупное центрально расположенное ядро. Сарколемма наружной, неконтактирующей поверхности Р-клеток и их кластеров образует широкие и глубокие, нерегулярно встречающиеся инвагинации диаметром 1—2 мкм. Т-система отсутствует. Для Р-клеток также характерно небольшое количество редких беспорядочно ориентированных тонких миофибрилл, состоящих из нескольких саркомеров с плохо выраженными Z-дисками. Изредка встречаются комплексы миофиламентов с полирибосомами, свободные рибосомы, гранулы гликогена, немногочисленные небольшие по размерам, округлые и бедные кристами митохондрии, единичные элементы саркоплазматической сети и пластинчатого комплекса; обнаружено высокое содержание свободного Ca^{2+} .

Переходные проводящие кардиомиоциты имеют веретеновидную форму, их размеры больше, чем у Р-клеток, но меньше, чем у типичных сократительных кардиомиоцитов. Сарколемма некоторых из них образует короткие Т-трубочки. Саркоплазма заполнена большим количеством миофибрилл, которые ориентированы по отношению друг к другу под разными углами, вплоть до взаимно перпендикулярного расположения. В ней также содержатся митохондрии, цистерны саркоплазматического ретикулума, диктиосомы комплекса Гольджи. Между переходными кардиомиоцитами обнаруживаются многочисленные межклеточные контакты, усложняющие структуру вставочного диска.

Проводящие кардиомиоциты Пуркинье — терминальные элементы проводящей системы сердца — имеют, как правило, более крупные размеры (более 15 мкм в диаметре), чем сократительные кардиомиоциты. Располагаются они в 1—2 слоя или образуют скопления, разделенные соединительной тканью. В центральной части клеток Пуркинье располагается округлое или

овальное ядро с типичными компонентами. Степень организации контрактильного материала в миоцитах Пуркинье, по сравнению с сократительными кардиомиоцитами, может варьировать, но все они имеют гораздо меньше миофибрилл с характерной разнонаправленностью их хода. Центральная часть клеток Пуркинье сердца человека обычно неструктурирована и заполнена гранулами гликогена. Содержание митохондрий в сердечных миоцитах Пуркинье зависит от степени развития миофибрилл, они обычно располагаются вблизи типичных саркомеров, а также в околоядерной зоне. Размеры этих органелл, как и количество крист в них, значительно меньше, чем в сократительных кардиомиоцитах. В терминальных проводящих миоцитах слабо развита саркоплазматическая сеть и в них нет Т-системы. Миоциты Пуркинье в составе проводящих сердечно-мышечных волокон разделяются вставочными дисками с менее извилистым ходом, чем в сократительном миокарде. В пределах вставочных дисков мембраны проводящих миоцитов могут сближаться на расстояние до 2—8 нм и формировать короткие проводниковые контакты типа нексусов. Наряду с этими соединениями также обнаруживаются десмосомы и слабоизвитые *fasciae adhaerentes*.

Некоторые особенности ультраструктуры миоцитов Пуркинье и сократительных кардиомиоцитов могут быть характерны для переходных проводящих клеток.

Гистофизиология сердечной мышечной ткани. По многим специализированным проводниковым межклеточным контактам потенциал действия распространяется от терминальных миоцитов Пуркинье к сократительным, в связи с чем различные отделы желудочков синхронно охватываются возбуждением. Сравнительные исследования гистофизиологии сердечной мышечной ткани позвоночных убеждают в существовании не только непрямого механизма электромеханического сопряжения ультраструктур кардиомиоцитов, характерного для соматической мускулатуры. Структурно-функциональные особенности сердечной мышечной ткани определены явлениями взаимосвязи между внутриклеточным депо Ca^{2+} и внеклеточной средой. Последняя для сердечной мышцы является основным источником ионов Ca^{2+} для возбуждения. Если Ca^{2+} во внеклеточной жидкости отсутствует, сокращения сердечной мышцы прекращаются в течение одной минуты; скелетная мышца в таких условиях может сокращаться часами. Основным событием в реализации механизма сокращения является прямой трансмембранный вход в саркоплазму кардиомиоцита ионов Ca^{2+} во время потенциала действия. Некоторая часть попавшего в саркоплазму Ca^{2+} диффундирует к миофиламентам, а другая — связывается с внутренней поверхностью мембраны рецепторами рианодина (кальсеквестрина), которые обладают способностью связывать и другие катионы, особенно натрий. При деполяризации поток натрия освобождает Ca^{2+} из мест связывания и вносит свой вклад в сокращение. Поглощение внеклеточного Ca^{2+} кардиальными миоцитами тем меньше, чем более развита в них саркоплазматическая сеть. Появление Ca^{2+} и нарастание его концентрации в саркоплазме (помимо внеклеточного, он также освобождается из терминальных цистерн саркоплазматической

сети) приводит к конформационным изменениям тропомиозина, разблокированию миозин-связывающих участков в тонких миофиламентах, обеспечивает взаимодействие актина с миозином, распад АТФ и перемещение тонких актиновых и толстых миозиновых филаментов относительно друг друга. Это приводит к укорочению длины каждого саркомера и, следовательно, всех миофибрилл, всех сердечных мышечных волокон и сердечной мышцы в целом.

Процесс расслабления сердечной мышечной ткани обусловлен обратным током ионов Ca^{2+} в их депо и, в первую очередь, в цистерны саркоплазматической сети и митохондрии, за счет активного транспорта, опосредованного Mg-зависимой Ca^{2+} -АТФазой.

Регенерация сердечной мышечной ткани. Данные многочисленных исследований эмбрионального и репаративного кардиомиогенезов позвоночных, проведенные в последние два-три десятилетия, свидетельствуют о том, что в сердечно-мышечной ткани отсутствует камбиальная система. В то же время все три типа дифференцированных сердечно-мышечных клеток не являются неспособными к репродукции. Это было блестяще доказано анализом кумулятивных индексов мечения [Румянцев П. П., 1982] синтезирующих ДНК реактивно измененных миоцитов прираневаемых зон миокарда пойкилотермных и периинфарктных зон миокарда гомойотермных животных. Морфологическими исследованиями посттравматических изменений кардиомиоцитов в миокарде предсердий млекопитающих, в миокарде предсердий и желудочков птиц также обнаружены фигуры их митотического деления. Это, в основном, метафазы и незначительное расхождение дочерних хромосомных наборов, неполная резорбция Z-дисков миофибрилл, значительная продолжительность митотических циклов — объективные факты в пользу незавершенного ацитокинетического митоза кардиомиоцитов. Следствием его являются полиплоидизация большинства их ядер, появление двух- и многоядерных кардиомиоцитов.

Явно закономерна зависимость реактивации митотического цикла кардиомиоцитов от исходного уровня их дифференцировки: сердечные миоциты пойкилотермных, а также предсердий млекопитающих сравнительно чаще способны к реактивации синтеза ДНК и митотическому делению, чем вентрикулярные кардиомиоциты. Несмотря на не столь сложную ультраструктурную организацию, по сравнению с сократительными или секреторно-секреторными кардиомиоцитами, пролиферативная реакция проводящих кардиомиоцитов осуществляется гораздо слабее. Объективных фактов и однозначного мнения о способности кардиомиоцитов желудочков и предсердий у человека митотически делиться еще нет, однако имеются достоверные данные о полиплоидизации ядер и кардиомиоцитов желудочков и предсердий, что особенно выражено при функциональных перегрузках органа. Многочисленными экспериментальными морфологическими исследованиями последних десятилетий установлено, что после различных повреждений стенки сердца взрослых гомойотермных позвоночных, после инфарктов миокарда, а также после длительного повышения функциональной

нагрузки на миокард в мышечной ткани сердца наблюдаются явления ее внутриклеточной регенерации [Саркисов Д. С., 1977], сопровождаемые компенсаторно-приспособительной гиперплазией органелл общего и специального значения, полиплоидизацией ядер, что приводит к увеличению объема или гипертрофии сердечно-мышечных клеток.

Специфическими морфологическими проявлениями посттравматической реактивности проводящих кардиомиоцитов являются более пролонгированная динамика внутриклеточной регенерации, уплотнение и утолщение базального компонента сарколеммы, обнаружение локальных биосинтезов с наличием скоплений свободных рибосом и неориентированных миофиламентов, гиперплазия диктиосом комплекса Гольджи, появление крупных лизосом, явление активного экзоцитоза, нарастание содержания промежуточных филаментов и др.

В пограничном с повреждением миокарде зародышей птиц и млекопитающих первой половины эмбрионального (пренатального) развития очевидно преобладание клеточной формы регенеративной реакции с явлениями гиперплазии дифференцирующихся кардиомиоцитов. Быстрому и полному восстановлению разрушенной мышечной ткани сердца в подобных экспериментах способствует высокая полиферативная активность миоцитов, обнаруживаемая и в контрольных исследованиях и в поврежденном миокарде, способность малодифференцированных сердечно-мышечных клеток к быстрой структурной реорганизации и редифференцировке, простота межклеточных и еще не установившихся межтканевых взаимоотношений, слабое развитие стромы миокарда.

В динамике репаративного процесса к концу первой недели после экспериментального повреждения стенки желудочка сердца млекопитающих наблюдается некоторое увеличение границ дефекта. Оно связано с обнаруживаемыми в перинекротическом миокарде явлениями секвестрации комплексов кардиомиоцитов. Несмотря на выраженную внутриклеточную перестройку с оптимальной активацией внутриклеточных регенераторных процессов, в последующие две недели они подвергались атрофии. Миоциты, частично сохранившие связи с основной массой миокарда, последовательно претерпевают менее демонстративные проявления внутриклеточной реорганизации и регенерации с частичной утратой внутриклеточных структур. Миоциты, расположенные в отдаленной зоне, характеризуются выраженной внутриклеточной регенерацией и ее следствием — гипертрофией.

Содержание и динамика морфологических изменений в пограничной с повреждением зоне миокарда или в перинфарктной зоне должны обязательно учитываться клиницистами-кардиологами при разработке и применении различных схем лечения инфарктов миокарда, ишемической болезни сердца, ранений стенки сердца различной этиологии и других его заболеваний. Основное внимание и усилия должны быть сосредоточены на проведении мероприятий по нормализации морфобиохимического состояния кардиомиоцитов поврежденного миокарда, стабилизации границ зоны повреждения.

Гладкая мышечная ткань

Гладкая мускулатура представляет собой филогенетически наиболее молодую разновидность мышечных тканей по сравнению с сердечной и скелетной. Выделяются две разновидности энтомезенхимной гладкой мускулатуры: сосудистая и висцеральная. Образование лейомиоцитов в эмбриональном гистогенезе происходит из общего с фибробластами стволового мезенхимного предшественника в результате дивергентной дифференцировки. В динамике специфической дифференцировки лейомиоциты проходят этапы премиобласта, миобласта, дифференцирующихся и дифференцированных миоцитов.

В малодифференцированных гладких мышечных клетках (ГМК) гомеотермных сильно развиты ГЭС и комплекс Гольджи. Контрактильный аппарат представлен отдельными тонкими филаментами или их небольшими пучками, которые часто ориентированы вдоль длинной оси клетки (рис. 8.16). Количественный анализ развития внутриклеточных органелл в динамике гистогенеза лейомиоцитов показал, что наиболее динамично развиваются компоненты контрактильного аппарата этих клеток. Возрастает объемная плотность филаментов и плотных телец, количество кортикальных везикул на 1 мкм протяженности цитолеммы на срезе, увеличивается относительная длина прикрепительных пластинок. При этом объем, занимаемый компонентами контрактильного аппарата, увеличивается за счет снижения объема, занятого другими органеллами. Этот процесс реализуется на основе детерминации и ранней интеграции развивающихся миоцитов в единую тканевую систему. В динамике пренатального гистогенеза происходит постоянный рост объема миоцитов и объединения их в кластеры, состоящие из 4–6 клеток (рис. 8.17). Образуется базальная мембрана,

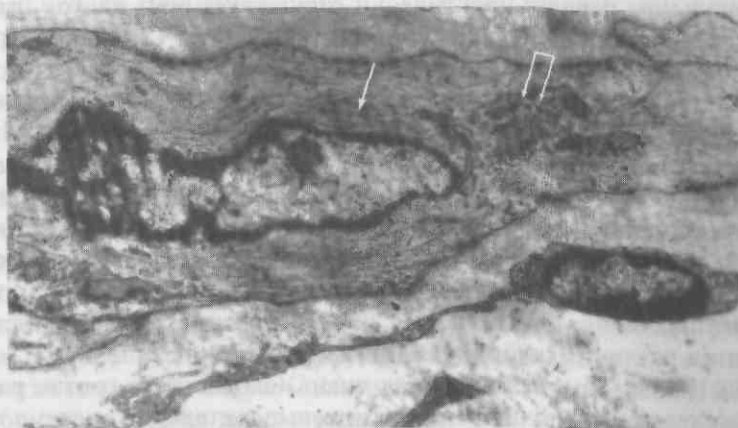


Рис. 8.16. Миобласт гладкой мышечной ткани стенки бронхов 18-недельного плода человека. В цитоплазме содержатся миофиламенты (стрелка), комплекс Гольджи (двойная стрелка). Электронная микрофотография. Ув. 35 000

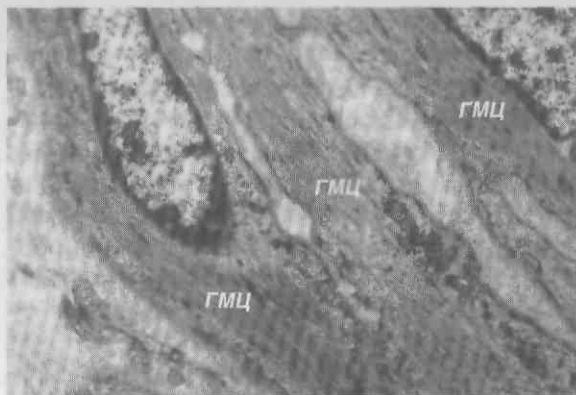


Рис. 8.17. Кластер дифференцирующихся миоцитов (ГМЦ) в гладкой мышечной ткани 24-недельного плода человека. Электронная микрофотография. Ув. 16 000

размножение клеток. В пренатальном периоде в гладких миоцитах синтезируется значительное количество белков (паранемина, синемина, виментина). В процессе перехода от пре- к постнатальному периоду развития отмечается снижение экспрессии этих протеинов за счет нарастания синтеза белков актомиозинового комплекса. На постнатальном этапе гистогенеза процессы репродукции и дифференцировки в условиях возрастания функциональной нагрузки оказываются несовместимыми, что приводит к выходу из репродуктивного цикла подавляющего числа лейомиоцитов.

Еще одним существенным аспектом лейомиогенеза является изменение морфометрических параметров гладких миоцитов в динамике развития. В эмбриональном периоде практически отсутствует рост клеток, что объясняется их высокой пролиферативной активностью. Снижение митотической активности ГМК после рождения и возрастание функциональной нагрузки сопровождается ростом объема цитоплазмы миоцитов при относительном постоянстве аналогичного параметра ядер. Выражением проявления тканевой дифференцировки является также развитие гетероморфии гладких миоцитов, что приводит к формированию в дефинитивной гладкой мышце субпопуляций лейомиоцитов, различающихся по своим линейным и структурно-метаболическим параметрам. При ее завершении происходит стабилизация морфометрических параметров гладких миоцитов, показателя ядерно-цитоплазменного отношения и установление в ткани постоянного соотношения различных субпопуляций лейомиоцитов (рис. 8.18).

Дефинитивная гладкая мышечная ткань, входящая в состав различных органов (желудочно-кишечный тракт, мочевыделительная система, воздухоносные пути), представляет собой единый дифферон, развивающийся из мезенхимного предшественника. В ее составе выделяются субпопуляции малых, средних и больших контрактивных лейомиоцитов, различающихся

связанная с фибриллярными компонентами межклеточного вещества, происходит развитие и совершенствование межклеточных коммуникаций, нейромышечных связей. Формируется широкий спектр специализированных мембранных контактов, обеспечивающих как механическое, так и функциональное взаимодействие лейомиоцитов на ранних этапах лейомиогенеза.

Процессы специфической дифференциации лейомиоцитов длительное время не блокируют синтез ДНК и

по своим линейным параметрам и структурно-метаболическим характеристикам. Группа малых клеток представлена растущими миоцитами, средняя — наиболее представительна и составляет основу популяции. Большие миоциты являются самыми малочисленными, характеризуются высокой чувствительностью к повреждающим факторам и представляют собой терминальное звено миобластического дифферона. Средние размеры гладких мышечных клеток характеризуются межвидовыми и межорганными различиями, но общий принцип организации популяционной структуры лейомиоцитов остается постоянным.

Лейомиоциты имеют веретеновидную форму и, в зависимости от места расположения, достигают размера от 20 (в мелких кровеносных сосудах) до 400—500 мкм (в матке). Каждая клетка имеет одно ядро вытянутой или эллиптической формы, расположенное в центре. В интактной мышечной ткани большая часть ядер содержит диплоидное количество ДНК. Отдельные тетраплоидные ядра отражают пререпликативный синтез; полиплоидизация лейомиоцитов встречается крайне редко. Характерной чертой клеток гладкой мышечной ткани является наличие множества впячиваний клеточной мембраны, которые образуют похожие на пузырьки структуры. Они функционируют наподобие поперечных трубочек, или Т-систем, поперечнополосатых мышц, контролируя поступление ионов Ca^{2+} в клетку после мембранного возбуждения. Временные резервуары ионов Ca^{2+} в АЭС располагаются у клеточной мембраны в непосредственной близости от пузырьков. АЭС занимает 3—7% объема клетки, ГЭС выражена слабо, тем не менее лейомиоциты способны секретировать компоненты внеклеточного матрикса.

Контрактильный аппарат лейомиоцитов представлен тонкими актиновыми филаментами (состоят из гладкомышечного α -актина), связанными

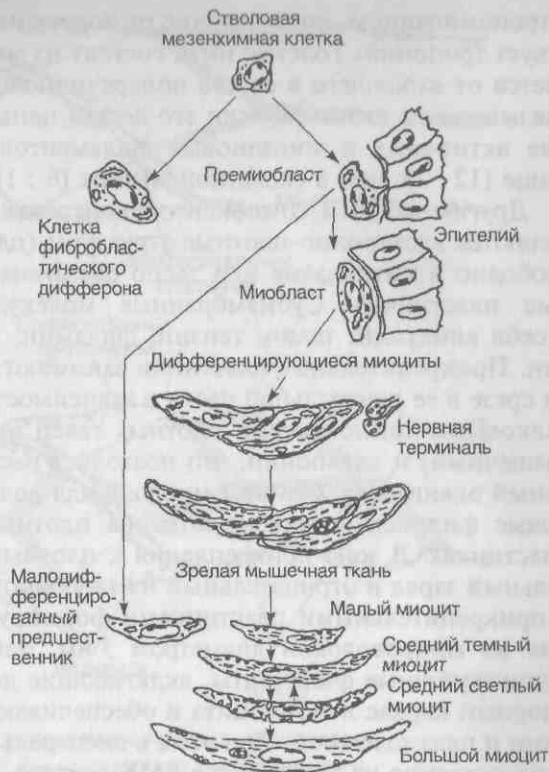


Рис. 8.18. Схема дифференцировки гладкой мышечной ткани

с тропомиозином, но, в отличие от поперечнополосатых мышц, здесь отсутствует тропонин. Толстые нити состоят из миозина, который, однако, отличается от входящего в состав поперечнополосатых мышц тем, что он будет связываться с актином, если его легкая цепь фосфорилирована. Соотношение актиновых и миозиновых филаментов в гладкой мышечной клетке выше (12 : 1), чем в скелетной мышце (6 : 1).

Другим важным компонентом контрактильного аппарата лейомиоцитов являются электронно-плотные структуры (плотные тельца), расположенные свободно в цитоплазме или тесно связанные с мембраной (прикрепительные пластинки). Субмембранные молекулярные комплексы включают в себя винкулин, талин, тензин, филамин, кальпонин и немышечный актин. Прикрепительные пластинки занимают около 30—50% контура клетки на срезе в ее центральной части в зависимости от типа мышцы. Основными белковыми компонентами плотных телец являются α -актинин, актин (немышечный) и кальпонин, что позволяет рассматривать их как функциональный эквивалент Z-линий миофибрилл волокон скелетной мышцы. Актиновые филаменты фиксируются на плотных тельцах и прикрепительных пластинках. В зоне прикрепления к плотным тельцам они имеют положительный заряд и отрицательный на свободном конце. В области их контакта с прикрепительными пластинками формируются муфтообразные соединения из микроволокон диаметром 3 нм, фиксирующие актиновые пучки. Промежуточные филаменты, включающие десмин и виментин, формируют опорный каркас лейомиоцита и обеспечивают связи между плотными тельцами и плазмолеммой. При этом в висцеральных миоцитах они состоят преимущественно из десмина, а в ГМК сосудов — из виментина или виментина и десмина.

Молекулярная основа сокращения гладких мышц отличается от таковой в поперечнополосатых. Здесь сократительные белки формируют решетчатую структуру, закрепленную по окружности клеточной мембраны, поэтому сокращение выражается в укорочении клетки, которая приобретает складчатую форму, тогда как в состоянии покоя клетка вытянута (рис. 8.19).

В цитолемме клеток гладкой мышечной ткани существуют различные кальциевые каналы, некоторые из них активируются гормонами, в то время как открытие других вызывается деполяризацией мембраны. Стимуляция ГМК может происходить как при передаче возбуждения от других лейомиоцитов через нексусы, так и путем воздействия нейромедиаторов или гормонов с рецепторами плазмолеммы. При взаимодействии ряда агонистов с циторекцепторами ГМК происходит открытие потенциал-зависимых кальциевых каналов и повышение уровня внутриклеточного Ca^{2+} , который поступает в саркоплазму из внеклеточного пространства. Наряду с этим в результате активации фосфолипазы С образуется инозитолтрифосфат, активирующий соответствующие рецепторы депо Ca^{2+} , что открывает их каналы и обеспечивает выход Ca^{2+} в цитоплазму. Результатом повышения уровня ионов кальция в клетке является связывание его с кальмодулином (Ca^{2+} -связывающий белок). Образовавшийся комплекс затем активирует

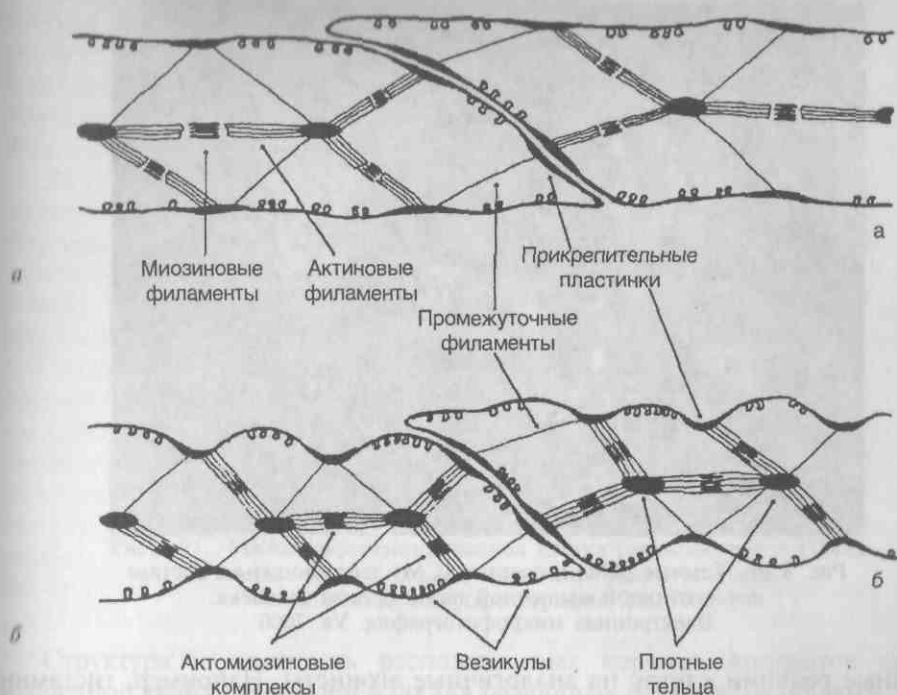


Рис. 8.19. Схема сокращения гладких миоцитов:
 а — расслабленные; б — сокращенные гладкие миоциты

киназу легких цепей миозина (КЛЦМ) — фермент, который катализирует фосфорилирование легких цепей миозина и последующую сборку миозиновых нитей, что является триггером для образования перекрестных связей миозина вдоль активных филаментов по мере развития мышечного сокращения. Расслабление мышцы осуществляется при восстановлении концентрации исходного уровня Ca^{2+} внутри клетки путем его удаления сарколеммальными кальциевыми насосами. КЛЦМ затем быстро инактивируется путем расщепления с кальмодулином, и миозин дефосфорилируется фосфатазой легкой цепи миозина (ФЛЦМ). Таким образом, в гладких миоцитах существует чувствительная система регуляции сократительного ответа, обеспечивающая достаточную степень адаптации и гибкости, необходимой для выполнения нормальной физиологической функции. Однако необходимо отметить, что в последнее время обсуждаются Ca^{2+} -независимые механизмы сокращения гладких миоцитов.

Взаимодействие агонистов с рецепторами ГМК может регулировать тонус клетки и через посредничество гуаниннуклеотидсвязанных (G-) белков. Эти белки взаимодействуют со вторичными мессенджерами и могут участвовать в процессе изменения сократительного статуса лейомиоцитов. В ряде органов ГМК имеют отличающиеся подтипы циторекпторов, что вызывает

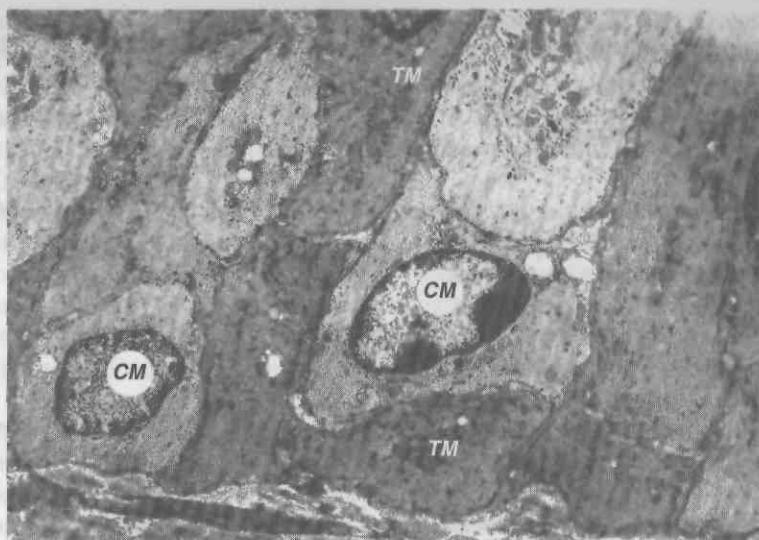


Рис. 8.20. Темные (ТМ) и светлые (СМ) лейомиоциты в составе дефинитивной мышечной ткани бронха человека. Электронная микрофотография. Ув. 7000

различные реакции клеток на аналогичные агонисты. Например, гистамин вызывает сокращение ГМК бронхов, активируя рецептор H_1 , но расслабляет ГМК артериол. Норадреналин через α -адренорецепторы вызывает вазоконстрикцию, но снижает перистальтику кишечника, вызывая релаксацию лейомиоцитов.

Электронно-микроскопически (рис. 8.20) в гладкой мускулатуре выявляются лейомиоциты, характеризующиеся различным уровнем электронной плотности цитоплазмы, т. е. темные — сокращенные, и светлые — релаксированные. В состав гладкой мышечной ткани также входят покоящиеся малодифференцированные предшественники (рис. 8.21). Эти мелкие клетки характеризуются слабым развитием внутриклеточных органелл, высоким ядерно-цитоплазменным показателем и тесно интегрированы с окружающими ГМК.

Гладкая мускулатура, входящая в состав различных органов, имеет особенности функционального поведения. Это обусловлено функцией тех органов, в структуру которых она интегрирована. Так, в составе гладкой мускулатуры висцеральных органов выявлена группа клеток, получившая название интерстициальных клеток Кахаля. Данные клетки имеют отличную от лейомиоцитов ультраструктуру (рис. 8.22) и могут формировать тесные контакты как с мышечными клетками, так и с варикозно расширенными нервными терминалями. Функциональное значение этих клеточных элементов и особенности их структурно-метаболических параметров в настоящее время окончательно не определены. Рассматривается вопрос о их роли в качестве пейсмекеров висцеральной гладкой мускулатуры.



Рис. 8.21. Малодифференцированная клетка (премиобласт — ПМБ) в составе зрелой гладкой мышечной ткани человека. Электронная микрофотография. Ув. 9000

Структура и плотность расположенных нервных аппаратов гладкой мышечной ткани, входящей в состав различных органов, отличается значительным многообразием. Выделено три группы — А, В и С. Группа А соответствует «multi-unit»-типу и предполагает индивидуальную иннервацию каждой клетки одним или несколькими плотными (20 нм) нейромышечными контактами. Основным критерием для отнесения гладкой мышечной ткани к группе «multi-unit» является возможность непосредственной активации каждой клетки нервным импульсом и отсутствие межклеточного проведения возбуждения. Сюда относятся гладкие мышцы большинства сосудов и мышца сфинктера зрачка. Необходимо отметить, что даже внутри данной группы количество плотных нервно-мышечных контактов на один лейомиоцит варьирует в различных органах в широких пределах. Группа В (гладкая мускулатура семявыносящего протока морской свинки, мигательная перепонка кошки и т. д.) включает в себя от 20 до 50% лейомиоцитов, имеющих плотные (20—50 нм) нейромышечные контакты — «ключевые клетки». На них непосредственно воздействует нейротрансмиттер, освобождающийся из нервных терминалей. Остальные клетки этой группы, не имеющие прямой иннервации, получают потенциал за счет электротонической связи с «ключевыми клетками».

Группа гладких мышц С соответствует «single-unit»-типу. Этот вариант предполагает формирование нейромышечного контакта с «ключевой» клеткой и передачу потенциала на другие миоциты за счет многочисленных щелевых межклеточных соединений. К этой группе относятся мышцы стенки кишечника, мускулатура матки. Большинство лейомиоцитов этой группы не

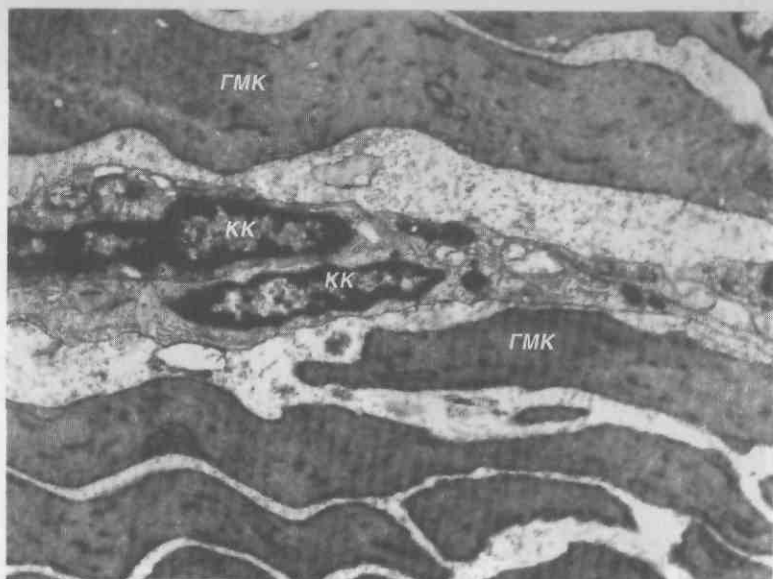


Рис. 8.22. Интерстициальные клетки (КК) и гладкие миоциты (ГМК) в мускулатуре кишки.

Электронная микрофотография. Ув. 8000

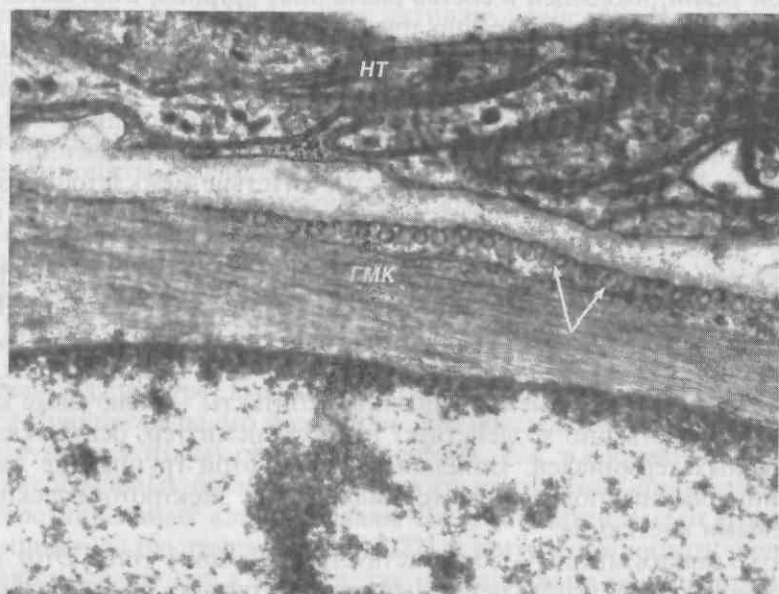


Рис. 8.23. Нервно-мышечный контакт.

ГМК — лейомиоцит, НТ — нервная терминаль, везикулы (стрелки).

Электронная микрофотография. Ув. 30 000

имеют прямой иннервации, а активизируются либо электротонически, либо из варикозно расширенных терминалей (рис. 8.23), расположенных на расстоянии более 100 нм, путем диффузии медиатора. В настоящее время появляется все больше информации о наличии нехолинергических и неадренергических нейромышечных концевых аппаратов в гладкой мускулатуре. В качестве нейротрансмиттера здесь выступает VIP или субстанция Р.

Лейомиоциты висцеральной мускулатуры и сосудистой стенки обладают выраженной чувствительностью к воздействию экстремальных факторов. Ответная реакция гладкой мускулатуры реализуется как на клеточном, так и на тканевом уровне. Вопрос о клеточных источниках регенерации гладкой мышцы продолжает обсуждаться. В последние годы получены достаточно убедительные данные, свидетельствующие о том, что в составе дефинитивной гладкой мышечной ткани сосудистого и висцерального типа имеются клеточные элементы, имеющие характеристики малодифференцированных предшественников. В интактной дефинитивной гладкой мышечной ткани сосудов и висцеральных органов гладкие миоциты, находящиеся в фазе митоза, удается обнаружить крайне редко. Однако при травме, увеличении функциональной нагрузки и при беременности в гладкой мышечной ткани различных органов проявляются значительные пролиферативные возможности ГМК. Регенерация осуществляется как за счет дифференцирования клеток, обладающих способностью вступать в митотический цикл, так и за счет активизации камбиальных элементов. Образующиеся миобласты содержат отдельные пучки периферически расположенных филаментов и умеренно развитый синтетический аппарат. В дальнейшем в клетках возрастает объем всех компонентов контрактильного аппарата и они не отличаются от дефинитивных миоцитов.

Таким образом, источниками образования мышечных клеток при регенерации или компенсаторной гипертрофии гладкой мускулатуры могут быть как дифференцированные миоциты, так и их малодифференцированные предшественники. Важным компонентом компенсаторно-приспособительного механизма гладкой мускулатуры на тканевом уровне является динамичное изменение структуры популяции (соотношения различных типов лейомиоцитов), обусловленное их различной пролиферативной активностью и неодинаковой чувствительностью к повреждающим факторам.

При действии ряда повреждающих факторов отмечается фенотипическая трансформация контрактильных ГМК в «синтезирующий» тип миоцитов. Данные клетки характеризуются гипертрофированным синтетическим аппаратом, увеличенным количеством свободных рибосом, уменьшением удельного объема и дезорганизацией контрактильного аппарата. При этом они приобретают способность к миграции и пролиферации. Такая трансформация наиболее часто провоцируется повреждением интимы сосудов, формированием интимальной гиперплазии, а также имеет место при развитии атеросклероза. Показано, что в сосудах фенотипическую модуляцию может инициировать изменение состава внеклеточного матрикса. Указанная форма фенотипической модуляции, вероятно, носит обратимый характер.

Соотношение различных форм клеточной и тканевой реакции гладкой мускулатуры на экстремальные воздействия зависит от конкретных факторов и уровня их влияния на ткань.

В целом установленные для нормального лейомиогенеза особенности соотношения процессов пролиферации и дифференцировки по неконкурентному типу проявляют себя и в репаративных процессах. Основным механизмом регенерационного гистогенеза и гипертрофии гладкой мышечной ткани является эндоморфоз. Важная роль принадлежит также и активации внутриклеточных биосинтетических процессов.

Мионейральная ткань

Мышечная ткань радужки и цилиарного тела относится к четвертому типу сократимых тканей, который развивается из зачатка нервной системы. При этом следует отметить, что в ряду позвоночных мышечные элементы радужки обнаруживают разнообразную дивергентную дифференцировку, несмотря на то что все они относятся к эпендимоглиальному тканевому типу. В ряду позвоночных мышечная ткань радужки рептилий и птиц представлена исчерченными многоядерными волокнами, имеющими большое сходство с волокнами скелетного типа (рис. 8.24). Вероятно, здесь имеет место явление тканевой конвергенции, то есть образование сходных тканей из разных источников, дифференцирующихся в направлении выполнения одинаковых функций у одного и того же животного. Однако данный тканевый тип не закрепился в эволюции, и у млекопитающих и человека мионейральная ткань радужки и цилиарного тела состоит из гладких миоцитов (миопигментоцитов). Вместе с тем, например, у морских свинок среди типичных миопигментоцитов в мышце, суживающей зрачок, обнаружены атипичные миоциты, содержащие поперечнополосатые миофиламенты. Морфологический анализ популяции сократимых элементов радужки у птиц показал наличие среди поперечнополосатых мышечных волокон гладких миоцитов нескольких типов.

Таким образом, сократимые ткани цилиарно-радужинного комплекса в ряду позвоночных характеризуются гетероморфным клеточно-тканевым составом, что ставит вопрос о наличии стволовых клеток для каждого клеточного типа.

Общепризнанно, что источником развития сократимых элементов мышцы, суживающей и расширяющей зрачок глаза млекопитающих и человека, являются клетки, выселяющиеся из краев глазного бокала, то есть нейроглиальные. Однако у птиц на модели трансплантационных межвидовых химер перепел-курица показано, что в область закладки глаза мигрируют клетки нервного гребня, которые в дальнейшем дифференцируются в поперечнополосатые мышечные элементы, формируют эндотелий и строму роговицы, концентрируются в области цилиарного тела, а также окружают

глаз в области склеры. Здесь, по-видимому, эктомезенхиму нервного гребня следует оценивать так, как Н. Г. Хлопин (1946) рассматривает энтомезенхиму, где предполагается наличие морфологически сходных, но с различной детерминацией стволовых клеток. По мнению ряда авторов, существуют плюрипотентные клетки глазного зачатка млекопитающих, которые в последующем дают все возможные клеточные модификации, характеризующие дефинитивный глаз. Из немногочисленных работ, посвященных источникам развития тканей глаза различных позвоночных, становится ясно, что вопрос о стволовых клетках сократимых тканей остается открытым. Вместе с тем высказана гипотеза о том, что существуют два источника развития элементов: гладкомышечный дифферон развивается из нейрального зачатка, а очерченные клеточно-симпластические системы (мышечные волокна) развиваются из клеток с миогенной детерминацией в составе эктомезенхимы нервного гребня, которые мигрируют закладку мышц радужки глаза [Данилов Р. К., 1994].

В эмбриогенезе у птиц и млекопитающих развитие мышцы, суживающей зрачок, происходит несколько раньше, чем мышцы, расширяющей зрачок. У птиц на 6-е сутки инкубации в препаратах диссоциированной радужки обнаруживаются нервные симпласты. Методом иммуноцитохимии белки миофибрилл обнаруживаются в миотубах на 11-е сутки эмбриогенеза кур в сфинктере и на 14-е сутки в дилататоре зрачка.

Закономерные процессы пролиферации и дифференцировки в гистогенезе поперечнополосатой ткани радужки кур в основном совпадают с аналогичными процессами в скелетной мышечной ткани. При импульсном введении ^3H -тимидина изотоп включается в сателлитные клетки, и через 24 ч в симпластах появляются меченные изотопом ядра. В симпластах процессы пролиферации и дифференцировки разобщены во времени. Синтез ДНК происходит в миосателлитоцитах, которые после митоза включаются в состав симпласта. Часть клеток при этом остается в виде сателлитных. Так формируется клеточно-симпласти-

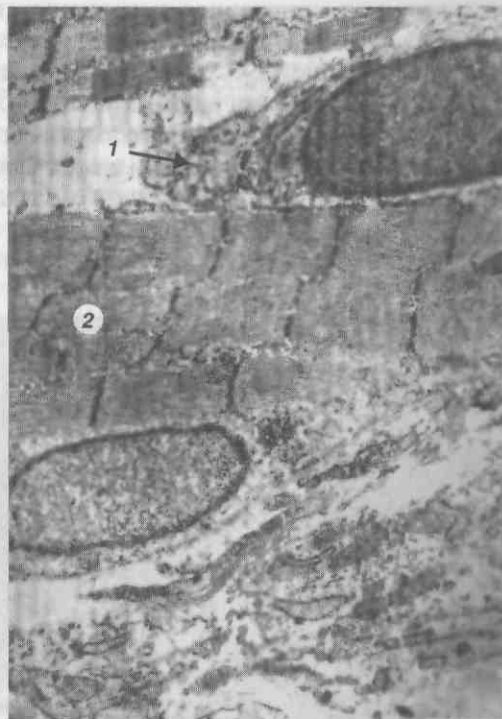


Рис. 8.24. Миосателлитоцит и поперечнополосатый миосимпласт мышцы радужки глаза куриного эмбриона. Электронная микрофотография. Ув. 6500

ческая система. Вместе с тем в пигментоцитах эпителиального пласта радужки обнаруживаются меченные ^3H -тимидином ядра через 1—3 ч после введения изотопа куриным зародышам. Это говорит о возможности совмещения двух синтезов в одной и той же клетке пигментного эпителия. Исследование соотношения процессов пролиферации и дифференцировки в развитии гладких миопигментоцитов млекопитающих обнаруживает как антагонистические, так и неантагонистические взаимоотношения.

При введении ^3H -L-дезоксифенилаланина существенных различий в интенсивности синтеза меланина в мышцах, суживающей и расширяющей зрачок млекопитающих, не обнаружено. Но по мере развития мышечных клеток число меланосом уменьшается, то есть дифференцировка сократимых клеток связана со снижением у них уровня синтеза меланина. Морфофункциональной единицей мышечной ткани радужки у рептилий и птиц является многоядерная система. Особенностью строения волокон радужки куриных эмбрионов является наличие анастомозов и разветвлений, которые образуют единую трехмерную сеть. Это может быть связано с тем, что в радужке отсутствуют скелетные структуры. Сетевидная структура мышцы позволяет одновременно сокращаться отдельным ее частям, изменяя свою конфигурацию. Четко выраженная поперечная исчерченность миофибрилл появляется со стадии миотуб. Все ядра симпластов содержат диплоидное количество ДНК. Наиболее интенсивный синтез внутриклеточных белков регистрируется при образовании молодых мышечных волокон.

У млекопитающих и человека основной структурно-функциональной единицей мышц радужки является гладкий одноядерный миоцит, или миопигментоцит, морфологически сходный с лейомиоцитом (рис. 8.25). Мышца, расширяющая зрачок, состоит из клеток, которые имеют пигментированное тело, содержащее одно ядро, вынесенное за пределы веретеновидной



Рис. 8.25. Ядросодержащий участок (стрелка) миопигментоцита радужки глаза морской свинки. Электронная микрофотография. Ув. 6000

сократительной части, образующей задний пограничный слой радужной оболочки. Миопигментциты содержат большое число митохондрий и пигментные гранулы, которые сходны по размерам и форме с гранулами пигментного эпителия (рис. 8.26). Мышца, суживающая зрачок, состоит из пучков гладких миопигментцитов, ориентированных параллельно зрачковому краю. Клетки имеют многочисленные продольные углубления цитолеммы и пальцевидные отростки. В цитоплазме клетки также встречаются пигментные гранулы.

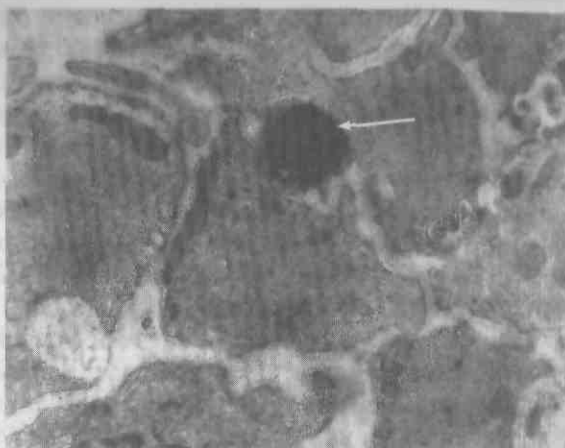


Рис. 8.26. Участок цитоплазмы миопигментцита морской свинки с гранулой пигмента (стрелка).
Электронная микрофотография. Ув. 6000

Миофиламенты в гладких миопигментцитах делятся на тонкие (7 нм) и толстые (15 нм), по размерам и расположению напоминают миофиламенты лейомиоцитов. Вокруг каждого миопигментцита имеется базальная мембрана. Возле цитоплазматических отростков миоцитов обнаруживаются безмиелиновые нервные волокна. В целом мышцы, суживающие и расширяющие зрачок, богато иннервированы волокнами шейного симпатического и глазодвигательного нервов.

Регенерация. Вопросы реактивности и регенерации мионейральной ткани изучены слабо. В немногочисленных работах показана низкая регенерационная активность после повреждения или ее отсутствие.

Миоидные клетки

Это большая группа генетически разнообразных клеток, объединенная общностью строения, которая заключается в том, что в цитоплазме присутствуют сократительные филаменты — гладкие или поперечноисчерченные. Источниками развития миоидных клеток являются энтомезенхима, эктодерма, нейроэктодерма и прехордальная пластинка.

Производные энтомезенхимы. Наиболее полно изучены миофибробласты. Клетки обнаруживаются в грануляционной ткани заживающих ран. По ультраструктуре они характеризуются наличием большого числа сократимых филаментов, занимающих 1/3—2/3 объема цитоплазмы, типичных для гладких миоцитов плотных телец и палочковидного ядра. Миофибробласты взаимодействуют между собой путем десмосомоподобных и щелевидных

контактов. Цитоплазма содержит миозин гладких мышц. Наряду с гладкими миофиламентами в цитоплазме миофибробластов обнаруживаются развитая ГЭС и комплекс Гольджи, которые участвуют в выработке коллагена III типа. Вопрос о наличии стволовой клетки для миофибробластов грануляционной ткани окончательно не решен.

Миоидные клетки семенников. Описаны два типа клеток: темные (находятся в стадии сокращения) и светлые (находятся в стадии расслабления). Миоидные клетки входят в состав гематотестикулярного барьера. Каждая клетка окружена собственной базальной мембраной и взаимодействует с соседней клеткой, образуя непрерывный слой.

Миоидно-секреторные клетки теки фолликула яичника. Эти клетки подобны гладкомышечным, но в цитоплазме кроме миофиламентов содержат липидные включения; участвуют в разрыве фолликула при овуляции у рыб.

Миоэндокринные клетки. Это комплекс клеток, которые наряду с сократительными филаментами в цитоплазме содержат эндокринные гранулы, выявляемые методом ШИК и электронно-микроскопически. Наиболее полно изучены миоэндокринные клетки юкстагломерулярного комплекса, вырабатывающие ренин и почечный эритропоэтический фактор. В литературе имеются данные о наличии ренин-секретирующих миоцитов в стенке матки.

Производные эктодермы. Среди миоидных клеток выделяется большая и относительно хорошо изученная группа миоэпидермальных элементов. Клетки входят в состав секреторных отделов слюнных, потовых и молочных желез и их протоков. Источником развития миоэпителиальных клеток, как и секреторных, являются стволовые клетки, которые путем дивергентной дифференцировки дают два типа клеток — секреторные и миоэпителиальные. В условиях тканевых культур Н. Г. Хлопин (1946) показал, что, утратив свою первоначальную дифференцировку, бывшие миоэпителиальные и железистые клетки образуют все многообразие свойственных эпидермальным тканям структур зоны роста.

Производные нейроэктодермы. В эту группу включаются миоидные клетки, напоминающие по строению волокна скелетной мускулатуры. Последние обнаружены в составе шишковидной железы, мозжечка, головного мозга. Это многоядерные клетки, содержащие исчерченные миофиламенты; плазматическая мембрана таких волокон имеет рецепторы к ацетилхолину. При культивировании глиальной клеточной линии В9, полученной из опухоли мозга, обнаружены многоядерные мышечные трубочки, содержащие поперечноисчерченные миофибриллы. Высказано предположение, что трансформация нейроэктодермальной линии в мышечную является свидетельством способности нейроэктодермы млекопитающих быть источником развития исчерченной мышечной ткани.

К производной прехордальной пластинки относятся миоидные клетки тимуса. В эпителиальных клетках тимуса обнаружены антигены, аналогичные антигенам скелетной мышечной ткани. Миоидные клетки расположены преимущественно в мозговом веществе дольки тимуса, миофибриллы фор-

мируют саркомеры; клетки содержат 1—2 ядра. Установлено наличие большого числа миоидных клеток тимуса у больных миастенией.

При культивировании суспензии аденогипофиза половозрелых крыс обнаружены мышечные трубочки на 5—12-е сутки роста культуры. Мышечные трубочки дифференцировались в поперечноисчерченные мышечные волокна, которые спонтанно сокращались.

Кроме приведенных выше фактов в литературе есть данные о том, что в культуре клеток печени 5-суточных крыс появляются атипичные клетки. Это удлиненные одноядерные клетки, которые путем слияния формируют многоядерные трубочки, содержащие беспорядочно ориентированные тонкие и толстые филаменты. Авторы относят эти клетки к системе мононуклеарных фагоцитов.

Таким образом, для миоидных клеток независимо от источника развития (если он установлен) характерно наличие в цитоплазме большого числа сократимых филаментов — гладких и поперечноисчерченных. Согласно современным представлениям, во всех эукариотических клетках содержатся белки актомиозинового комплекса, которые участвуют в тех или иных клеточных реакциях. Миоидные клетки входят в состав немuscularных органов, чаще являются производными стволовой клетки ведущей ткани (миоэпителиальные, миофибробласты, миоэндокринные). Вместе с тем природа других миоидных клеток точно не установлена, так как эти клетки появляются в условиях патологического (опухолевого) гистогенеза. Здесь следует подчеркнуть, что наличие поперечноисчерченных миофибрилл не может быть аргументом в пользу сходства со скелетным мышечным волокном или кардиомиоцитом. Предстоит изучить весь цикл развития клеток с учетом процессов пролиферации и дифференцировки как *in vivo*, так и *in vitro*.

Таким образом, мышечные ткани и миоидные клетки объединяют большую генетически разнообразную группу тканей и клеток, для которых общим является функция сокращения. Эта функция реализуется в клеточной или клеточно-симпластической единицах тканей, источниками развития которых являются различные эмбриональные зачатки. Знание источников развития, закономерных процессов пролиферации и дифференцировки помогают морфологу в постановке правильного диагноза особенно при анализе патологического гистогенеза, опухолевого роста, что имеет большое значение для адекватной терапии и прогноза.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Бродский В. Я., Урываева И. В. Клеточная полиплоидия. Проллиферация и дифференцировка.— М.: Наука, 1981.
- Данилов Р. К. Очерки гистологии мышечных тканей.— Уфа: Башкортостан, 1994.
- Данилов Р. К. Гистогенетические основы нервно-мышечных взаимодействий.— СПб., 1996.

- Данилов Р. К., Одинцова И. А., Найденова Ю. Г. Клетки-миосателлиты и проблема регенерации скелетных мышц// Успехи соврем. биол.— 1995.— Вып. 2.— С. 595—608.
- Дроздова Г. А., Бахилов В. Л. Предсердный натрийуретический фактор и его роль в патологии// Сб. научн. трудов Университета дружбы народов им. П. Лумумбы.— М., 1990.— С. 55—58.
- Ерохина И. Л., Румянцев П. П. Ультраструктура синтезирующих ДНК клеток синоатриального узла сердца эмбрионов мыши по данным электронно-микроскопической автордиографии// Цитология.— 1979.— Вып. 10.— С. 1131—1138.
- Заварзин А. А. Избранные труды в 4 томах.— М.—Л.: Изд-во АН СССР, 1953.
- Зашихин А. Л., Агафонов Ю. В. Динамика популяции мышечных клеток воздухоносных путей при изменении функциональной нагрузки легких// Пульмонология.— 1994.— № 3.— С. 76—81.
- Зашихин А. Л., Агафонов Ю. В. Гладкая мышечная ткань бронхов (особенности гистогенеза)// Морфология.— 1997.— Вып. 1.— С. 75—81.
- Зашихин А. Л., Агафонов Ю. В. Структура популяции гладких миоцитов (аспекты внутри-органной организации гладкой мышечной ткани)// Морфология.— 1997.— Вып. 4.— С. 61—67.
- Зашихин А. Л., Агафонов Ю. В., Черняев А. Л. Морфометрическая и ультраструктурная характеристика гладкой мускулатуры бронхов при экспериментальном бронхоспазме// Арх. патол.— 1997.— Вып. 2.— С. 38—41.
- Зашихин А. Л., Михайлов В. М. Экспрессия виментина при дифференцировке некоторых клеточных систем развивающихся легких// Морфология.— 1996.— Вып. 1.— С. 63—65.
- Клишов А. А. Гистогенез и регенерация тканей.— Л.: Медицина, 1984.
- Малышев И. И. О соотношении мышечных и соединительнотканых митозов в миокарде плодов и новорожденных кроликов в норме и после механической травмы// Кровообращение.— 1977.— Вып. 2.— С. 3—7.
- Новиков А. И., Хлопонин П. А. О репаративных процессах в эмбриональном и постэмбриональном миокардиогенезе *Gallus domesticus*// Арх. анат.— 1982.— Вып. 1.— С. 59—67.
- Румянцев П. П. Кардиомиоциты в процессах репродукции, дифференцировки и регенерации.— Л.: Наука, 1982.
- Саркисов Д. С. Очерки по структурным основам гомеостаза.— М.: Медицина, 1977.
- Студитский А. Н. Трансплантация мышц у животных.— М.: Медицина, 1977.
- Хлопонин Н. Г. Общебиологические и экспериментальные основы гистологии.— М.—Л.: Изд-во АН СССР, 1946.
- Хлопонин П. А. Сравнительно-морфологические аспекты гистогенеза и реактивных изменений тканей сердца позвоночных// Автореф. докт. дис.— Киев, 1988.
- Червова И. А., Павлович Е. Р. Морфология основных отделов проводящей системы сердца крысы// Арх. анат.— 1979.— Вып. 8.— С. 67—77.
- Ямщиков Н. В. Гибель кардиомиоцитов и разрушение их структур в эмбриональном гистогенезе// Арх. анат.— 1985.— Вып. 3.— С. 79—84.
- Bogusch G. Investigations of the fine structure of Purkinje fibres in the atrium of the avian heart// Cell Tiss. Res.— 1974.— V. 150.— P. 43—56.
- Burns A. J., Lomax A. E. J., Torihashi S., Sanders K. M., Ward S. M. Interstitial cells of Cajal mediate inhibitory neurotransmission in the stomach// Proc. Natl. Acad. Sci. USA.— 1996.— V. 93.— P. 12008—12013.
- Capron L., Jarnet J. Effects of insulin on lipid synthesis by the rat thoracic aorta// Arterioscler-Thromb.— 1991.— V. 11(1)— P. 91—96.
- Christensen G. Release of atrial natriuretic factor// Scand. J. Clin. Invest.— 1993.— V. 53.— P. 91—100.

- Frid M., Moiseeva E. P., Stenmark K. R. Multiple phenotypically distinct smooth muscle cell populations exist in the adult and developing bovine pulmonary arterial media in vivo// *Circ. Res.*— 1994.— V. 675(4).— P. 669—681.
- Gluriato L., Chiavegato A., Pauletto P., Sartore S. Correlation between the presence of an immature smooth muscle cell population in tunica media and the development of atherosclerotic lesion. A study of different-sized rabbit arteries from cholesterol-fed and Watanabe heritable hyperlipemic rabbits// *Atherosclerosis*.— 1995.— V. 116(1).— P. 77—92.
- Hagger R., Finlayson C., Jeffrey I., Kumar D. Role of the interstitial cells of Cajal in the control of gut motility// *Brit. J. Surg.*— 1997.— V. 84.— P. 445—450.
- Hedin U., Holm J., Hansson G. K. Induction of tenascin in rat arterial injury. Relationship to altered smooth muscle cell phenotype. *Am. J. Pathol.*— 1991.— V. 139(3).— P. 649—656.
- James T. N. Cardiac conduction system: fetal and postnatal development// *Amer. J. Cardiol.*— 1970.— V. 25.— P. 213—226.
- Kolosowa A. A., Chloponin P. A. Ultrastrukturelle Befunde über Reaktionen des Myokards nach Schädigungen// *Verh. Anat. Ges.*— 1982.— V. 76.— P. 269—270.
- Komura T., Tokui K., Zhou D. S. Identification of the interstitial cells of Cajal// *Histol. Histo-pathol.*— 1996.— V. 11.— P. 769—786.
- Kutsev S. I., Khloponin P. A. The electron-microscopic analysis of the cardiac conductive muscle cells differentiation// *J. Comp.-assist. microsc.*— 1996.— V. 8.— P. 207—208.
- Lichnovsky V., Obrucnik M., Jirik P. Ultrastructure of the atrial, ventricular, and Purkinje cells with special reference to the genesis of arrhythmias// *Circulation*.— 1973.— V. 47.— P. 178—189.
- Malysz J., Thuneberg L., Mikkelsen H. B., Huitziga D. Action potential generation in the small intestine of W mutant mice that lack interstitial cells of Cajal// *Am. J. Physiol.*— 1996.— V. 271.— G387—G339.
- Manasek F. J. Histogenesis of the embryonic myocardium// *Amer. J. Cardiol.*— 1970.— V. 25.— P. 149—168.
- Martin J. E., Benson M., Swash M., Salih V., Gray A. Myofibroblasts in hollow visceral myopathy: the origin of gastrointestinal fibrosis// *Gut*. 1993.— V. 34.— P. 999—1001.
- Mauro A. Satellite cell of skeletal muscle fibers// *J. Biophys. Biochem. Cytol.*— 1961.— V. 9.— P. 493—495.
- Molnar G., Ho M., Schroedel N. Evidence for multiple satellite cell populations and a non-myogenic cell type that is regulated differently in regenerating and growing skeletal muscle// *Tiss. Cell*.— 1996.— V. 28.— P. 547—556.
- Ogata T., Yamasaki Y. Ultra-high-resolution scanning electron microscopy of mitochondria and sarcoplasmic reticulum arrangement in human red, white, and intermediate muscle fibers// *Anat. Rec.*— 1997.— Vol. 248.— P. 214—223.
- Saetersdal T. S., Rotevatn S., Myklebust R., Odegarden S. Development of specific granules in embryonic cardiac myocytes of the human auricular wall// *Anat. Embryol.*— 1980.— V. 160.— P. 1—9.
- Sanders K. M. A case for interstitial cells of Cajal as pacemakers and mediators of neurotransmission in the gastrointestinal tract// *Gastroenterology*.— 1996.— V. 111.— P. 492—515.
- Webb S., Lee K., Tang M., Ede D. Fibroblast growth factors-2 and 4 stimulate migration of mouse embryonic limb myogenic cells// *Dev. Dyn.*— 1997.— V. 209.— P. 206—216.
- Zashikhin A. L., Agafonov J. V. Allergen induced airway hyperresponsiveness in guinea pigs: the characteristic feature of smooth muscle population// *Allergy*.— 1996.— V. 51.— P. 194.
- Zhang K. M. D., Rekhter, Gordon D., Phan S. H. Myofibroblasts and their role in lung collagen gene expression during pulmonary fibrosis. A combined immunohistochemical and in situ hybridization study// *Am. J. Pathol.*— 1994.— V. 145.— P. 114—125.

Общая характеристика и гистогенез

Чрезвычайно разнообразные по строению и функции нервные клетки составляют основу центральной (спинной и головной мозг) и периферической (соматической и вегетативной) нервной системы, а также органов чувств. Совместно с нейронами при описании нервной ткани рассматриваются вспомогательные — глиальные — клетки. Они подразделяются на клетки макроглии — астроциты, олигодендроциты, эпендимоциты — и клетки микроглии — макрофаги нервной системы.

Основные функции нервной системы — возбуждение, его проведение и передача импульсов на эффекторные органы осуществляются нейронами; нейроглиальные клетки способствуют выполнению этих функций. Деятельность нервной системы основана на принципе функционирования рефлекторной дуги, состоящей из нейронов, связанных друг с другом синапсами.

Нейроны позвоночных и многих примитивных беспозвоночных, как правило, клетки с многими длинными, сложно ветвящимися отростками, часть которых воспринимает возбуждение. Они называются дендритами, а один из отростков, отличающийся большой длиной и разветвлениями в терминальных отделах, именуется аксоном (рис. 9.1).

Основные функциональные свойства нейронов связаны с особенностью строения их плазматической мембраны, содержащей огромное число потенциал- и лиганд-зависимых ионных каналов, а также со способностью выделять в определенных участках (синапсах) нейроактивные вещества — нейромедиаторы и нейромодуляторы. Познание структурной организации нервной ткани во многом было обусловлено применением специальных методов окраски нейронов и глиальных клеток. Среди них особого внимания заслуживают методы импрегнации тканей солями серебра по Гольджи и Бильшовскому-Гроссу. Основой для классических представлений о клеточном устройстве нервной системы явились труды выдающегося испанского нейростолога Рамон-и-Кахала. В истории учения о нервной ткани должна быть отмечена знаменитая отечественная казанская школа нейростологов — К. А. Арнштейна, А. С. Догеля, А. Е. Смирнова, Д. А. Тимофеева, А. Н. Миславского, Б. И. Лаврентьева, Н. Г. Колосова.

Нервная ткань позвоночных имеет нейроэктодермальное происхождение и развивается из нервной трубки и плакод (рис. 9.2). При формировании нервной трубки из ее дорсальных отделов выделяются клетки, образующие

нервный гребень — источник нервных и глиальных клеток периферической, в том числе и вегетативной, нервной системы.

В гистогенезе нервной ткани различают несколько стадий.

1. *Стадия пролиферации и дивергентной дифференцировки* нейроэпителиальных предшественников — медуллобластов и их превращение в нейробласты и глиобласты. На этой стадии преимущественное значение имеют генетические факторы и позиционная информация (судьба клетки определяется контактными взаимосвязями с соседними низкодифференцированными предшественниками). Генетически и фенотипически детерминированные предшественники нейронов и нейроглиальных клеток оказывают выражен-

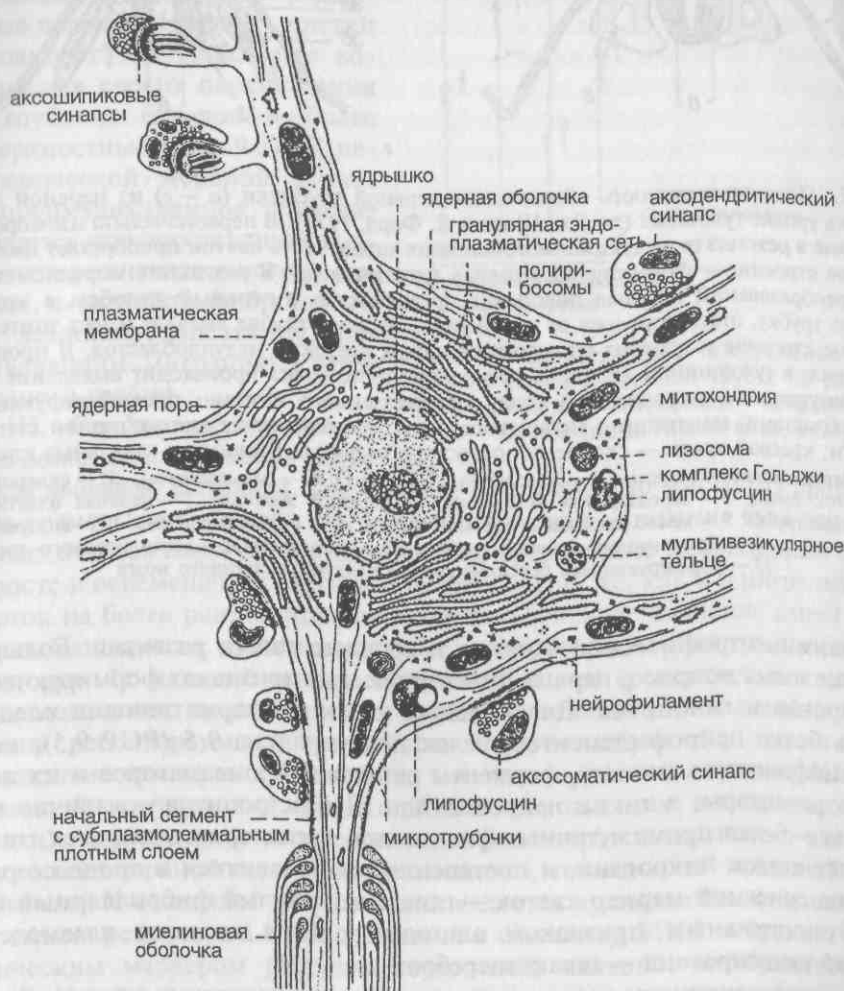


Рис. 9.1. Схема строения нейрона (по von D. Drenckhahn и W. Zenker, 1994)

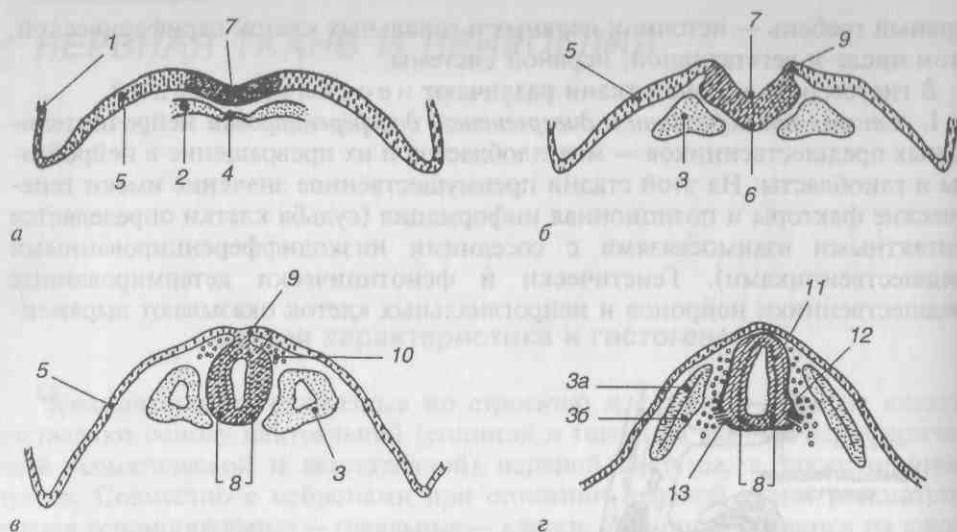


Рис. 9.2. Последовательность образования нервной трубочки (а — г) из нервной пластинки на уровне туловища (по Дж. Шаде и Д. Форд, 1976). В первоначально изоморфной эктодерме в результате индукционного влияния хорды часть клеток приобретает цилиндрическое строение — формируется нервная пластинка (а). В результате морфогенетических преобразований нервная пластинка превращается в нервный желобок, а затем в нервную трубку, отделяющуюся от эктодермы. Нервная трубка вначале имеет эпителиоподобное строение и состоит из цилиндрических клеток — медуллобластов. В процессе гистогенеза в туловищном отделе — зачатке спинного мозга происходит выделение трех слоев: внутреннего эпэндимного слоя, представленного активно пролиферирующими медуллобластами; мантийного (плащевое) слоя, состоящего из клеток разной степени зрелости; красной вуали — скопления отростков незрелых нервных и глиальных клеток: 1 — внезародышевая эктодерма; 2 — мезодерма; 3 — сомит (3а — дермомиотом, 3б — склеротом); 4 — зачаток хорды; 5 — зародышевая эктодерма; 6 — нервный желобок; 7 — нервная пластинка; 8 — нервная трубка; 9 — место замыкания нервной трубки; 10 — нервный гребень; 11 — внутренний эпэндимный слой нейроэпителлия нервной трубки; 12 — мигрирующие клетки нервного гребня; 13 — формирующиеся передние корешки будущего спинного мозга

ные взаимные трофические влияния в процессе своего развития. Большое значение имеет вопрос о первых фенотипических признаках формирующихся нейронов и глиоцитов. Для нервных клеток информативными следует считать белки нейрофиламентов, белок продукта гена 9,5 (PGP 9,5), нейронспецифическую енолазу, ферменты синтеза нейромедиаторов и их клеточные рецепторы, а также нейропептиды. Для астроцитов — наличие виментина — белка промежуточных филаментов, характерного для всех типов незрелых клеток макроглии, и постепенно заменяющегося в процессе развития на основной маркер клеток — глиальный кислый фибриллярный белок. Отличительным признаком олигодендроцитов является плазмолеммальный гликопротеид — галактоцереброзид.

II. Стадия миграции клеток, ярко выраженная на ранних сроках развития нервной трубки и у производных нервного гребня, когда будущие ней-

роны и глиальные клетки целенаправленно перемещаются на значительные расстояния в организме зародыша. Пути миграции в разных отделах нервной системы определяются многими механизмами. В нервной трубке, коре мозжечка и большого полушария мозга большое значение имеют глиальные клетки, образующие своими вытянутыми телами и отростками радиальные волокна. Нервные клетки используют эти глиальные волокна для своего перемещения из глубоких отделов в более поверхностные (рис. 9.3). В периферической нервной системе преимущественное значение придается гликопротеидным компонентам внеклеточного матрикса, в частности фибронектину, ламинину, энтактину, направляющим миграцию клеток нервного гребня.

III. Стадия целенаправленного роста и разветвления отростков нейронов.

Нейроны, проходящие расстояния во много раз превышающие размеры тела клетки, точно достигают свои «мишени» будь это клетки других отделов нервной системы или периферические эффекторные органы. В росте и перемещении отростков нейронов (так же, как и в миграции самих клеток на более ранних стадиях развития) основное значение имеет рецепторный аппарат их терминальных отделов, представленный тремя видами рецепторов: 1) кальций-зависимыми кадгеринами (рецепторами к сигнальным молекулам, представляемым другими клетками); 2) кальций-независимыми рецепторами суперсемейства иммуноглобулинов, где основным представителем является семейство молекул клеточной адгезии (МКА) нейронов; 3) интегринами (рецепторами к компонентам внеклеточного матрикса). Нарушения в экспрессии этих рецепторов существенно влияют на гистогенез нервной ткани. Так, установлено, что основной причиной так называемой X-связанной гидроцефалии является мутация гена, ответственного за синтез рецептора L1, относящегося к семейству МКА нейронов. Специфическим маркером растущих терминалей является мембранный белок GAP-43, обладающий протеинкиназной активностью и связанный с цитоскелетом клетки.

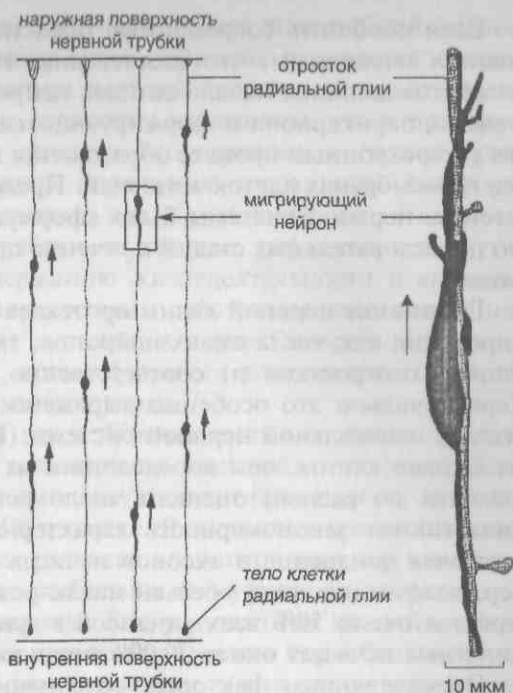


Рис. 9.3. Схематическое изображение миграции нейронов в нервной трубке по радиально расположенным отросткам нейроглиальных клеток (по В. Alberts et al., 1994)

Если обобщить современные представления о развитии нейронов, становится очевидным, что важнейшим этапом дифференцировки нервных элементов является начало синтеза нейромедиаторов непосредственно в составе их перикариона и формирующихся отростков. Параллельно происходит гетерохронный процесс образования холино-, адreno- и других рецепторов на мембранах клеток-мишеней. Представление о медиаторном этапе онтогенеза нервной системы было сформулировано нами с выделением ряда его последовательных стадий в течение пре- и постнатального периодов развития.

Гистогенез нервной ткани протекает по принципу «избыточного» формирования как числа самих нейронов, так и количества и степени разветвления их отростков и, соответственно, числа синаптических контактов. Первоначально это особенно выражено в высших, эволюционно молодых отделах центральной нервной системы (ЦНС). Здесь образуется значительно больше клеток, чем впоследствии их сохраняется (ко времени половой зрелости по разным оценкам число нейронов уменьшается на 20—80%). Аналогичная закономерность характерна и для количества разветвлений и веточек дендритов и аксонов и числа синаптических контактов. Например, подсчитано, что у обезьян макак-резусов в период полового созревания теряется около 50% всех синапсов в зрительной коре, и в среднем в коре животных исчезает около 30 000 синапсов каждую секунду.

Определяющим фактором сохранения нейронов в процессе развития нервной системы является поступающая к ним «афферентная информация» в виде: 1) химических (трофических) агентов — факторов роста (особенно важно для развития аксона и выживания самих клеток); 2) функциональной (электрической) активности — необходимого условия поддержания степени арборизации дендритов, сохранности синапсов и развития глиоцитов, окружающих нейроны

(рис. 9.4). Наиболее изученными среди большого числа ростовых факторов нервной ткани (так называемое семейство нейротропинов) являются фактор роста нервов, «мозговой» и цилиарный факторы роста.

Электрическая активность имеет огромное значение для развития нейронов и приобретения ими дефинитивного фенотипа. Это связано с тем, что окончательного развития нервная система (а значит, и нервная ткань) у позвоночных (в от-



Рис. 9.4. Нейроглиальные отношения в закладке внутрисердечного ганглия 5-недельного эмбриона человека. Отросток глиоцита (стрелка) частично изолировал поверхность тела нейробласта. Электронная микрофотография (по В. Н. Швалеву, А. А. Сосунову, Г. Гуски, 1992). Ув. 18 900

личие от беспозвоночных) достигает при переходе ко внеутробной жизни, когда основными источниками возбуждения нейронов становятся органы чувств. Таким образом, зрелая структура нервной системы определяется во многом внешними по отношению к организму влияниями, что и приводит к уникальности нервной системы каждого биологического индивидуума. Постоянная электрическая активность определяет сохранность синапсов и эффективность передачи возбуждения в них. Синаптическая активность, означающая функционирование клетки в составе рефлекторной дуги, в свою очередь, способствует поддержанию жизнедеятельности и выживанию нейронов. Конкретным внутриклеточным субстратом такого влияния являются регуляторные ферментные системы, в первую очередь, протеинкиназы и факторы транскрипции, активирующиеся повышением внутриклеточного уровня ионов кальция/кальмодулина.

Прогресс в познании структуры генов, ответственных за синтез белков и плазмолеммальных рецепторов, возможность клонирования этих генов позволяет проводить иммуногистохимическую идентификацию и определять локализацию их матричной РНК в клетке. В настоящее время известно большое число генов, определяющих развитие элементов нервной системы. Получены трансгенные животные со стабильными мутациями, затрагивающими разные структуры нервной системы. Так, у мутантных мышей «*geeler*» выявлены нарушения формирования цитоархитектоники коры больших полушарий и мозжечка, что находит свое отражение в поведении животных. Особенно детально генетическая предопределенность в судьбе нейронов выражена у беспозвоночных. У мушки дрозофилы выявлены нейрогенные гены (в частности *Notch*, *Delta*), имеющие огромное значение для гистогенеза нервной ткани. Аналогичные гены идентифицированы также у позвоночных, и можно надеяться на выяснение в будущем их роли в развитии и деятельности нервной системы у человека.

Наглядным примером внешних воздействий на развитие нервной системы могут служить эксперименты с разными условиями содержания животных. Животные (крысы, кошки), воспитанные в условиях «обогащенной» внешней среды (тренировки в лабиринте, постоянная двигательная активность), имеют большую массу мозга и более развитое серое вещество коры больших полушарий по сравнению с контрольными. Возрастание этих показателей происходило не вследствие увеличения числа нейронов, а в результате усиления степени арборизации их отростков.

Кроме генетических и эпигенетических влияний ряд процессов гистогенеза нервной системы имеет вероятностный характер. Так, по наблюдениям в культуре клеток, выделение аксона из многих других растущих отростков нейрона имеет случайный характер, и аксоном становится самый длинный и активно формирующийся в конкретный момент времени отросток.

Важнейшая проблема возрастных преобразований и инволюции нейронов связана с синтезом медиаторов и способностью к их захвату. Известна значительная убыль количества нервных клеток в составе спинномозговых

и вегетативных ганглиев в различных отделах ЦНС. Гибели нейронов предшествует нарушение синтеза медиаторов в перикарионе и отростках. Происходит лавинообразное нарушение адаптационно-трофических влияний на деятельность важнейших внутренних органов и нарушение функционирования нервных центров.

Морфофункциональная характеристика нейронов

Структурная и функциональная полярность большинства нервных клеток обусловила традиционное выделение трех отделов нейрона: тела (перикарион), дендритов и аксона (рис. 9.5). Уникальность строения нейронов проявляется в чрезвычайной разветвленности их отростков, нередко достигающих очень большой длины, и наличием в клетках разнообразных специфических белковых и небелковых молекул (нейромедиаторы, нейромодуляторы, нейропептиды и др.), обладающих высокой биологической активностью.

В основе классификации нервных клеток по их строению лежат: 1) форма тела — выделяют округло-овальные, пирамидные, имеющие в срезе треугольную форму, веретеновидные, грушевидные, звездчатые и некоторые другие виды клеток (рис. 9.5); 2) число отростков — униполярные (как вариант — псевдоуниполярные), биполярные и мультиполярные; 3) характер ветвления дендритов и наличие шипиков (шипиковые и бесшипиковые клетки) и аксона (ветвление только в терминальной части или наличие коллатералей по всей длине) (рис. 9.6). Нейроны также подразделяют по содер-

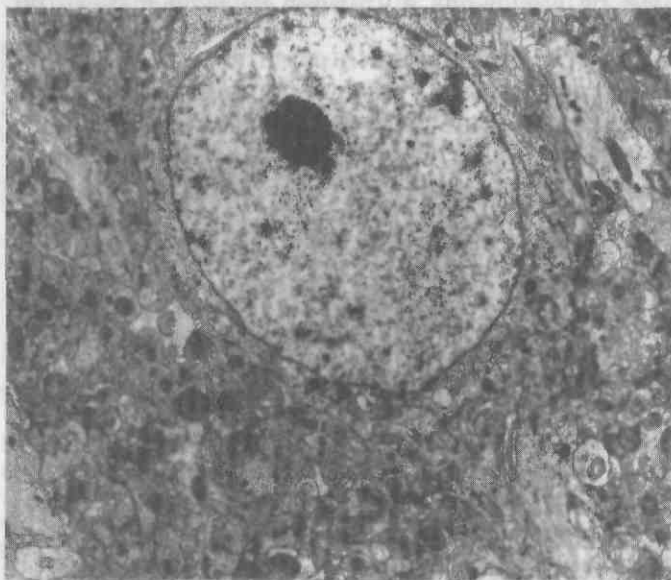


Рис. 9.5. Ультраструктура нейрона и окружающего нейропиля. Теменная кора больших полушарий головного мозга крысы (препарат А. А. Сосунова). Ув. 7500

жанию нейромедиаторов на холинергические, адренергические, серотонинергические, ГАМК (гамма, аминокислота)-ергические, глицинергические и др. Наличие в одном нейроне нескольких нейромедиаторов, даже таких антагонистических по своим эффектам, как ацетилхолин и норадреналин, заставляет относиться к однозначному определению нейромедиаторного и нейропептидного фенотипа нейронов весьма осторожно. Существует классическое разделение нейронов в зависимости от их положения в рефлекторной дуге на чувствительные, вставочные и моторные (двигательные). Чувствительные нейроны имеют наиболее варибельную структурную организацию окончаний дендритов, принципиально отличающую их от дендритов остальных нервных клеток. Они часто представлены биполярными (ганглии головы) и псевдоуниполярными (спинномозговые ганглии) клетками и такими мало соответствующими традиционным представлениям о нейронах клетками, как нейросенсорные клетки сетчатки. Найдены нейроны центральной нервной системы, не генерирующие потенциал действия (беспайковые нейроны), и спонтанно-возбудимые осцилляторные клетки. Анализ особенностей их структурной организации и взаимосвязи с «традиционными» нейронами является перспективным направлением в познании деятельности нервной системы.



Рис. 9.6. Некоторые виды нейронов центральной и периферической нервной системы

Тело (перикарион). Тела нервных клеток могут значительно различаться по форме и размерам. Моторные нейроны передних рогов спинного мозга и гигантские пирамиды коры больших полушарий — одни из самых крупных клеток в организме позвоночных — размер их тела достигает 130 мкм,



Рис. 9.7. Живые униполярные нейроны лягушки в составе ветви блуждающего нерва (препарат О. С. Сотникова). Фазовый контраст. Ув. 400

которые нейроны являются полиплоидными клетками. Ядерная оболочка представлена двумя мембранами, разделенными перинуклеарным пространством и образующими поры со специфическими белками порового комплекса. В ядрах обнаруживаются также разнообразные включения фибриллярного, мембранного или глобулярного строения, они являются случайными находками и не имеют однозначной интерпретации.

Цитоплазма. Многие, особенно крупные пирамидные нейроны, отличаются богатым содержанием гранулярной эндоплазматической сети (ГЭС). Это находит яркое проявление при их окраске анилиновыми красителями в виде базофилии цитоплазмы и включенном в нее базофильным, или тигроидным, веществом (вещество Ниссля). Распределение базофильного вещества в цитоплазме перикариона признается одним из критериев дифференцировки нейрона, а также показателем функционального состояния клетки. В нейронах находится также большое число свободных рибосом, обычно собранных в розетки — полисомы. Нервные клетки содержат все основные органеллы — комплекс Гольджи, митохондрии, лизосомы, компоненты цитоскелета (рис. 9.8, а).

Особой разновидностью эндоплазматической сети, характерной для перикариона нейронов, являются субповерхностные цистерны — одна-две уплощенные мембранные везикулы, расположенные около плазматической мембраны и нередко связанные с ней электронно-плотным неоформленным материалом (рис. 9.8, б). В перикарионе и в отростках (аксоне и дендритах) нередко обнаруживаются мультивезикулярные тельца, представленные скоплениями пузырьков со средним диаметром 0,5 мкм. Точное значение этих органелл не выяснено. Возможно, они участвуют в транспорте нейропептидов из перикариона в отростки нейронов. Изредка в нейронах встречаются ядрышкоподобные тельца (нематосомы) и мембранные ламеллярные тельца (рис. 9.9).

и наоборот, клетки-зерна мозжечка, имеющие диаметр в среднем 5—7 мкм, — самые маленькие нервные клетки позвоночных. Разнообразны по форме и размерам клетки вегетативной нервной системы, что отмечается в условиях прижизненного наблюдения (рис. 9.7).

Ядро. Нейроны имеют, как правило, одно ядро. Оно обычно крупное, округлое, содержит одно-два ядрышка, хроматин отличается низкой степенью конденсации (см. рис. 9.5). Возможно, что не-

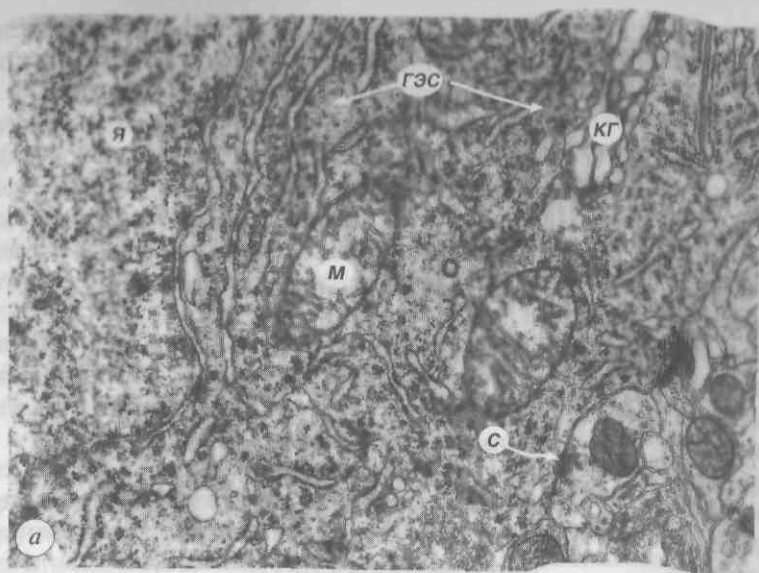
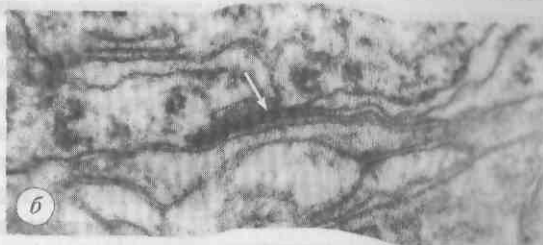


Рис. 9.8. Строение нейроплазмы (электронная микрофотография): а — фрагмент перикариона нейрона коры больших полушарий крысы; ГЭС — гранулярная эндоплазматическая сеть; КГ — комплекс Гольджи; М — митохондрия; С — синапс; Я — ядро. Ув. 20 000; б — субповерхностная цистерна (стрелка) в нейроне коры больших полушарий крысы. Ув. 38 000



Большое значение в жизнедеятельности нейронов имеет цитоскелет, образованный микротрубочками, промежуточными филаментами (нейрофиламентами) и актиновыми микрофиламентами.

С хорошо развитыми микротрубочками связаны микротрубочко-ассоциированные белки (МАР). Они участвуют в стабилизации структуры микротрубочек, связывании их друг с другом и с другими компонентами цитоскелета. Выделяют два типа этих белков: 1) высокомолекулярные

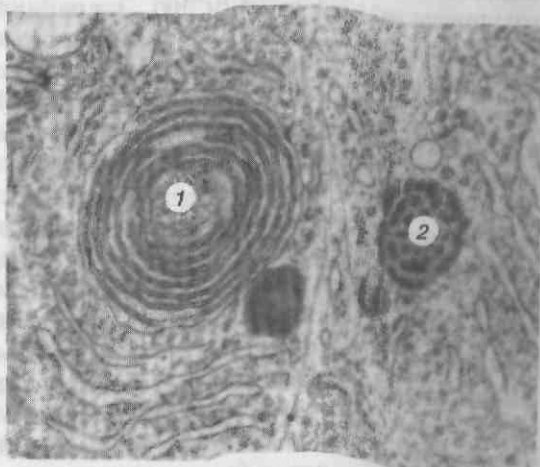


Рис. 9.9. Ламеллярное тельце (1) и нематосома (2) в теле нейрона симпатического ганглия крысы (электронная микрофотография). Ув. 20 000

MAP1 и MAP2; 2) низкомолекулярные тау-протеины (некоторые виды последних обнаруживаются только в нейронах). Основная функция микротрубочек — обеспечение цитоплазматического транспорта веществ.

Нейрофиламенты, относящиеся к типу промежуточных, состоят из трех фибриллярных белков (NF-L, NF-M, NF-H), являющимися специфическими для нейронов. Идентификация этих белков может служить хорошим диагностическим критерием фенотипической принадлежности клеток к нейронам. Нейрофиламенты являются высокостабильными компонентами и выполняют механическую функцию поддержания формы тела и отростков нейронов.

Актиновые филаменты вместе с миозином и другими белками участвуют в изменении формы тела и отростков клеток и обычно определяются в тех участках нейрона, где происходит изменение конформации плазматической мембраны (например, в шипиках дендритов или конусах роста).

Дендриты. Дендриты многих нейронов отличаются высокой степенью разветвленности и сложностью окончаний и характеризуются постепенным уменьшением диаметра претерминальных веточек. Цитоплазма дендритов во многом аналогична таковой тела клетки и содержит многие органеллы, в том числе гранулярную эндоплазматическую сеть, комплекс Гольджи, особенно в крупных первичных веточках. Особенности структурной организации дендритов были показаны гибридизацией *in situ* — большинство цитоплазматических мРНК определялось в начальных отделах крупных дендритов и только несколько видов мРНК были обнаружены в их маленьких веточках. Эти мРНК отвечают за синтез высокомолекулярной формы MAP2 (белок, считающийся маркером дендритов) и синтез α -субъединицы Ca^{2+} /кальмодулин-зависимой протеинкиназы. В дендритах выявлена мозговая цитоплазматическая РНК (BC1), впервые обнаруженная в мозге крыс и позже показанная у человека под названием BC200. Эта очень короткая РНК (всего 152 нуклеотида) отличается тем, что не кодирует какого-либо белка. Значение этой РНК в дендритах окончательно не установлено. Предполагается, что она может участвовать в регуляции транспорта мРНК в теле и отростках нейронов. Интересно, что нетранслируемые дендритные РНК связаны с белками и образуют рибонуклеопротеидные комплексы, аналогичные частичкам, распознающим сигнальный пептид при синтезе секреторного белка.

Дендриты многих нейронов имеют маленькие выросты — шипики различной формы — палочковидной, грибовидной, конусовидной. Шипики — динамичная структура. Шипики способны изменять свою форму и размеры, что имеет большое значение для электрогенеза постсинаптического окончания. В цитоплазме шипиков могут находиться узкие стопки гладких цистерн эндоплазматической сети — шипиковый аппарат (ША), служащий депо для ионов кальция.

Аксон. Аксон — обычно самый длинный отросток нейрона, нередко интенсивно ветвящийся в своих терминальных отделах. Из-за большой длины аксона его аксоплазма может значительно превосходить общий объем цитоплазмы перикариона и дендритов нейрона вместе взятых. Принципиальное

отличие аксона от остальных отростков нейрона заключается в его цитоплазме мРНК и рибосом и наличии (в отличие от дендритов и тел нейрона) в плазматической мембране большего числа микрофиламентов участвующих в генерации и проведении потенциала действия. Неоднородная структура цитоплазмы и плазматической мембраны аксона и дендритов связаны, как полагают, с отличиями в расположении микрофиламентов. В аксоне микротрубочки значительно длиннее и все направлены своим (+) концом от тела нейрона, а в дендритах микротрубочки короче и на их концах не отсутствует — имеются филаменты как (+)-, так (-) концы, направленные от тела клетки. Другой отличительной чертой аксонов является неравномерность в распределении белков MAP; некоторые виды тау-протеинов обнаруживаются только в аксонах; MAP2, наоборот, определяется в дендритах и теле нейрона, но отсутствует в аксоне. Значение тау-протеинов при этом является в культуре клеток. Так, если заблокировать их синтез, нейроны теряют свои аксоны, сохраняя только дендриты. Введение генов тау-протеинов в нервные клетки, которые в норме не экспрессируют этот белок, приводит к активному росту клеточных отростков.

Место отхождения аксона от тела нейрона называется аксонным холмиком, который, суживаясь, постепенно переходит в начальный сегмент аксона. Именно эти начальные участки аксона, как полагают, являются местом генерации потенциала действия и отличаются большим числом ионных каналов в плазмолемме. Число рибосом в аксонном холмике невелико, и по мере сужения отростка они полностью исчезают. В начальном сегменте аксона рибосомы находятся только около постсинаптических активных зон аксо-аксональных синапсов. Этот сегмент характеризуется тем, что микротрубочки здесь собраны в небольшие группы и около плазмолеммы имеется слой электронно-плотного материала. Слой субплазмолеммального материала находится также в перехватах Ранвье. Это связано, по-видимому, со множеством ионных каналов, особенно натриевых, в плазматической мембране. В аксоне в большом количестве находятся элементы агранулярной эндоплазматической сети (АЭС), микротрубочки и нейрофиламенты, ориентированные параллельно длине отростка.

Внутриклеточный транспорт веществ. Как и в большинстве эукариотических клеток, все структурные компоненты нейронов находятся в постоянном движении. Особенно ярко перемещение цитоплазмы проявляется в аксонах, где оно и было открыто, и получило название аксоплазматический транспорт, или аксоток. Компоненты цитоплазмы двигаются как от тела нейрона — антероградный транспорт, так и к телу нейрона — ретроградный транспорт.

Антероградный транспорт изучен более детально. Различают быстрый аксоплазматический транспорт (перемещаются преимущественно мембранные органеллы) со скоростью 100—400 мм/сут. и медленный (для компонентов цитоскелета и цитозольных растворимых белков) — со скоростью 0,1—3 мм/сут. Выделяют также промежуточный по скорости транспорт веществ.

Основными структурами, обеспечивающими аксоток, являются микро-

трубочки и связанные с ними моторные белки — кинезины и динеины, обладающие АТФазной активностью. Эти белки состоят из двух цепей — тяжелой и легкой и способны связываться с микротрубочками и мембранными органеллами или другими переносимыми веществами. Кинезины осуществляют транспорт в направлении (+)-конца микротрубочек (антероградный транспорт), а динеины — в направлении (-)-конца (ретроградный транспорт).

Первоначальное предположение о том, что микротрубочки и нейрофиламенты постоянно перемещаются из тела в периферические отделы аксона, в настоящее время пересмотрено. В зрелых не растущих отростках методами фотоактивации и лазерного тушения флюоресценции доказано, что микротрубочки и нейрофиламенты являются неподвижными компонентами аксона, а аксотомом переносятся только их белковые моно- или/и димеры.

Эндокринные нейроны



Рис. 9.10. Нейросекреторная клетка в паравентрикулярном ядре гипоталамуса крысы. Окраска: паральдегид-фуксином. Ув. 2000

Особенности гистофизиологии нервных клеток не исчерпываются тем, что о них было сказано выше. Довольно неожиданным для своего времени оказались наблюдения, которые свидетельствовали о способности нервных клеток секретировать биологически активные вещества, сходные с гормонами по механизму их выделения из клетки и действия на мишени (рис. 9.10). Этот феномен получил название нейросекреции. Идея о том, что нервные клетки наделены секреторной функцией, была впервые сформулирована Э. Шаррером в 1928 г. на основе морфологических исследований нейронов гипоталамуса у рыб. Позднее он и его коллеги описали аналогичный феномен в нервных клетках гипоталамуса млекопитающих. Было показано, что морфологический вид нейросекреторных клеток зависит от состояния гидратации организма, и установлено, что экстракты, выделенные из гипоталамуса, обладают антидиуретической активностью. Эти данные позволили

предположить, что антидиуретический гормон, выделяемый в кровь из задней главной части нейрогипофиза, в действительности синтезируется не клетками нейрогипофиза, а нейронами гипоталамуса. Фактами, которые подтвердили правильность этого предположения, были, с одной стороны, наблюдения о существовании в нервных клетках тока аксоплазмы, т. е. транспорта составных частей цитоплазмы от тела клетки к окончанию его аксона, с другой — демонстрации того, что нейросекрет в гипоталамо-гипофизарной системе накапливается выше места перерезки или перевязки стебля гипофиза.

Существуют различные модели структурной организации нейросекреторной системы. Классической моделью, с которой началось развитие наших знаний о нейросекреции, может служить гипоталамо-нейрогипофизарная система, которая будет подробно освещена в разделе частной гистологии. Здесь же уместно лишь упомянуть, что нейросекрет (вазопрессин и окситоцин) вырабатывается в клеточных телах нейронов супраоптических и паравентрикулярных ядер гипоталамуса, транспортируется далее по аксонам последних в заднюю главную часть нейрогипофиза, где депонируется в нервных терминалях и выделяется из них в кровь (рис. 9.11, *a*). Подобно истинным гормонам, биологически активные пептиды, заключенные в окрашенном нейросекрете, регулируют функции органов, удаленных от места секреции этих пептидов.

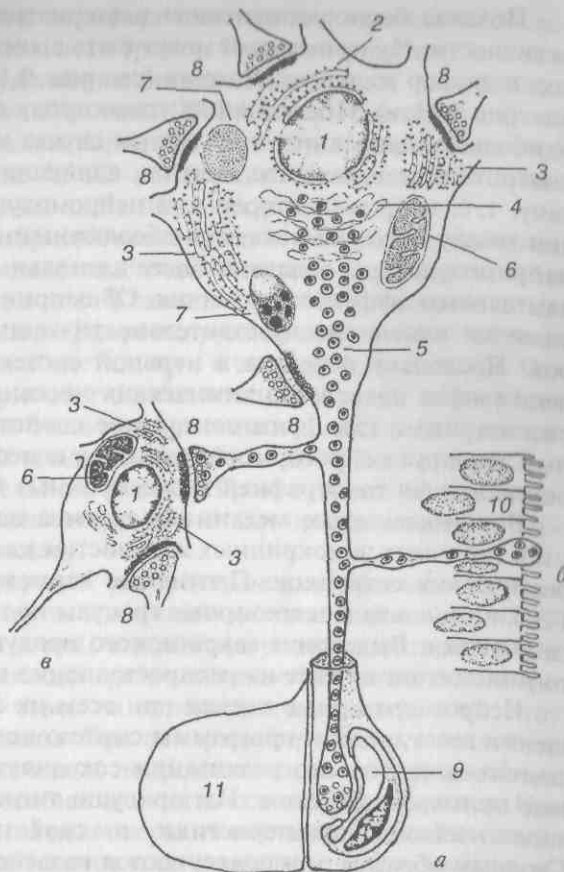


Рис. 9.11. Схематическое воспроизведение нейросекреторной клетки, транспортирующей нейросекрет в заднюю главную часть нейрогипофиза (*a*), в полость желудочков мозга (*b*), в области межнейронных контактов (*в*):

1 — клеточное ядро; 2 — канальцы эндоплазматической сети; 3 — скопления канальцев (глибки Ниссля); 4 — комплекс Гольджи; 5 — нейросекреторные гранулы; 6 — митохондрии; 7 — лизосомальные структуры; 8 — синаптические контакты; 9 — капилляр в задней главной части нейрогипофиза; 10 — эпэндима желудочков мозга; 11 — передняя главная часть аденогипофиза

Позднее были установлены альтернативные модели нейросекреторной активности. Их примерами могут быть выделение нейросекреторных пептидов в ликвор желудочков мозга (см. рис. 9.11, б) или в синаптическую щель (см. рис. 9.11, в). Последняя из упомянутых возможностей привлекает к себе наибольшее внимание, т. к. в этом случае нейросекреторные пептиды рассматриваются в качестве агентов, влияющих на трансинаптическую передачу, т. е. нейромедиаторов или нейромодуляторов. Допускается, что отличия между ними не являются абсолютными, а скорее сводятся к тому, что нейромодуляторы обладают более длительным латентным периодом и более длительным эффектом действия. Общепринято, что их основной функцией является изменение чувствительности мишени к действию нейромедиаторов. Поскольку передача в нервной системе осуществляется преимущественно через посредство химических мессенджеров, нейросекрецию следует рассматривать как фундаментальное свойство всех нейронов. Окончательный маршрут нейрогормона в аксонах и места его биологического действия определяются топографией межнейронных взаимодействий.

Внутриклеточные механизмы синтеза нейрогормонов сходны с таковыми в типичных эндокринных железистых клетках, например в клетках панкреатических островков. Пептидные гормоны синтезируются на канальцах ГЭС, а упаковка в секреторные гранулы происходит на мембранах комплекса Гольджи. Выделение секреторного продукта совершается путем обратного пиноцитоза в ответ на распространение потенциала действия.

Нейросекреторные клетки при всем их сходстве с железистыми в отношении генетической программы синтеза пептидных гормонов и внутриклеточного аппарата его реализации сохраняют структурные и функциональные признаки нейронов. Им присущи типичные для нейронов электрофизиологические характеристики и свойственные нейронам органеллы. Сходным образом они подвергаются воздействию со стороны других нейронов через синаптический аппарат и отвечают на действие нейротрансмиттеров. Единственное отличие заключается в том, что их ответы наряду с деполяризацией электровозбудимых мембран и освобождением нейромедиатора включают в себя также выделение пептидных нейрогормонов, которые вызывают соответствующие изменения со стороны эндокринных или гомеостатических функций.

Нейроны мозга, секретирующие пептидные гормоны, получили название пептидергических. Открытие в них эндогенных опиоидов и широкий спектр распространения в ЦНС привели к признанию того, что многие важные функции мозга модулируются нейрогормонами. Гиймен условно называет вышеописанную особенность гистофизиологии нервных клеток «эндокринологией нейрона». Этот новый пласт нейробиологических знаний получил название нейроэндокринологии. По мере развития последней накапливались факты, которые становились труднообъяснимыми в терминах тех областей знаний, из которых выделилась нейроэндокринология, т. е. нейробиологии и эндокринологии. Так, например, оказалось, что в нейронах центральной и периферической нервной системы обнаруживаются гор-

моны, секретируемые гипофизом и периферическими эндокринными железами, включая железы пищеварительного тракта. С другой стороны, в целом ряде эндокринных клеток обнаруживались биогенные амины и способность синтезировать их из предшественников типа ДОФА или 5-окситриптофана. Попытки объяснить эти новые факты породили гипотезу, которая была развита Пирсом и получила название APUD-концепции. Не вдаваясь в ее подробности (см. том II), остановимся лишь на ее сути.

Согласно этой концепции, эмбриональные клетки, из которых детерминируются нейроны, изначально наделены способностью синтезировать не только нейромедиаторы, но и гормоны. В зависимости от того, какие локусы их генов экспрессируются, они дифференцируются либо в классические нейроны, либо в нейросекреторные клетки, или в эндокринные клетки. Отсюда Пирс рассматривает эндокринологию как частный случай нейроэндокринологии, а в нервной системе выделяет три компонента: соматическую нервную систему, вегетативную и эндокринную. Исходя из этой концепции можно понять, почему в значительном числе нейронов мозга обнаруживаются пептидные гормоны, секрецию которых считали прежде исключительной прерогативой эндокринных желез.

Взгляды Пирса получили широкое распространение. Какова же роль нейропептидов мозга, если подходить к их оценке с позиций нейрофизиологов? Уже упоминалось мнение о том, что они могут выполнять нейромедиаторную функцию. В переживающих срезах мозга нейропептиды подобно нейромедиаторам выделяются в ответ на деполяризацию мембраны. Этот процесс является кальцийзависимым. При центрифугировании в градиенте плотности нейропептиды так же, как и нейромедиаторы, обнаруживаются во фракции синапсом. Они способны изменять активность нейронов. Наконец, для многих из них выявлены рецепторы на постсинаптических мембранах. Для многих нейропептидов установлены корреляты нейрофизиологической активности, что позволяет предполагать их важную роль в механизмах мотиваций, обучения и памяти.

Хотя феномен нейросекреции стал уже привычным понятием, все еще не утасуют споры среди нейрофизиологов в его трактовке. Это относится, в частности, к попыткам рассматривать роль нейропептидов в качестве нейромедиаторов. Последнее приходит в противоречие с классическим правилом Дейла, которое гласит: один нейрон — один медиатор. APUD-концепция позволяет трактовать этот постулат более компромиссно: один нейрон — несколько медиаторов. Вполне возможно, что новые факты вносят коррекцию в правило Дейла, однако нельзя исключить и того, что в каждом нейроне один из медиаторов является профилирующим, по содержанию которого можно судить о принадлежности нейрона к определенному типу — норадренергическому, дофаминергическому, серотонинергическому и т. д., тогда как нейропептиды функционируют в роли модуляторов трансинаптической передачи, реализуемой с помощью этого основного медиатора. Хотя окончательное решение вопроса еще ждет своих исследователей, на сегодня очевидно одно: появление и творческое преломление в нейробиологии APUD-кон-

цепции существенно приблизило к пониманию не только обширного потока новой информации, но и некоторых белых пятен в наших прежних знаниях. В этой связи интересен такой пример. Агентом, влияющим на потоотделение, является ацетилхолин, выделяемый окончаниями парасимпатических нейронов. Этот агент — атропинзависимый. Между тем сопутствующая потоотделению вазодилатация является атропинрезистентной, что давно озадачивало физиологов. Исследования последних лет показали, что наряду с ацетилхолином в тех же нервных окончаниях содержится нейропептид ВИП (вазоактивный интестинальный пептид), который является медиатором атропинрезистентной вазодилатации. Отсюда следовало, что в ответ на адекватный стимул из одного и того же нервного окончания выделяются два различающихся по природе, но синергических по конечному результату медиатора, каждый из которых связывается со своим собственным рецептором.

Такого рода факты привлекают внимание не только нейрофизиологов, но и клиницистов. В этой связи заслуживает упоминания факт сосуществования в одних и тех же нейронах нейропептида холецистокинина и традиционного медиатора дофаминовых систем мозга. Установлено, что метаболиты холецистокинина (короткоживущего пептида) тормозят выделение дофамина из нервных терминалей, откуда допускается, что в дофаминовых нейронах холецистокинин вовлекается в механизм тормозящей обратной связи, который в норме модулирует выделение медиатора. При отсутствии холецистокинина или резком снижении его содержания избыточно активируется дофаминовая система, что характерно для параноидной формы шизофрении, протекающей с галлюцинациями и нарушением высшей нервной деятельности. Принимая во внимание, что некоторые дофаминовые системы мозга, например мезолимбическая, тесно связаны с процессами высшей нервной деятельности, высказывается предположение, что нарушение естественного баланса между содержанием в нервных клетках холецистокинина (или его метаболитов) и дофамина может служить патогенетическим фактором в развитии шизофрении.

Наконец уместно упомянуть о том, что холецистокинин и ВИП являются мощными стимуляторами активности нейронов коры больших полушарий мозга, холецистокинин к тому же известен как пептид, вызывающий чувство насыщения; ангиотензин-II вызывает чувство жажды; люлиберин влияет на половое поведение. Болевые ощущения связывают с рядом пептидов: субстанцией P, нейротензином, брадикинином, тогда как обезболивающий эффект связывают с опиоидными пептидами семейства энкефалинов и эндорфинов. Дельта-пептид, т. е. пептид, индуцирующий дельта-фазу сна, называют пептидом сна, а вазопрессин и его фрагменты играют важную роль в механизмах обучения и памяти. Перечисленные нейроактивные соединения далеко не исчерпывают известных к настоящему времени нейропептидов мозга. Сходным образом вышеизложенные сведения о секреторной функции нейронов не исчерпывают прогрессивно накапливаемых знаний об этой замечательной и ранее неизвестной особенности гистофизиологии нервных клеток.

Нейроглия

Термин «нейроглия» (нервный клей) ввел Р. Вирхов (1846) для обозначения вещества, заполняющего все промежутки между нервными элементами мозга.

Классификация. По особенностям локализации и структурно-функциональной организации клетки нейроглии нервной системы млекопитающих делят на глию центральной (ЦНС) и периферической (ПНС) нервной системы. Глия ЦНС подразделяется на макроглию и микроглию. Макроглия по своему составу гетероморфна и представлена астроцитами (протоплазматические, фиброзные), эпендимной глией (эпендимные клетки, танициты), олигодендроцитоглиозитами (интерфасцикулярные, перинейрональные-сателлитарные). Глия ПНС представлена шванновскими клетками (миелинообразующие и миелиннеобразующие) оболочек нервных волокон и их разновидностью — клетками-сателлитами. В ЦНС высших позвоночных глия занимает около половины объема мозга.

Гистогенез. Различные виды глиальных клеток отличаются источником развития. Макроглиальные клетки (астроциты, эпендимная глия и олигодендроциты) ЦНС формируются из вентрикулярных матричных клеток. Шванновские клетки (ШК) и клетки-сателлиты ПНС возникают из клеток нервного гребня.

Существуют разные взгляды на источники развития и формирования микроглии. По одному из них — микроглиоциты образуются после проникновения в ткань мозга моноцитов по пути: моноцит → макрофаг → микроглиоцит. По другому представлению, микроглиоциты имеют эктодермальное происхождение, образуются из глиобластов и могут трансформироваться в фиброзные астроциты. Однако общие маркеры для астроцитов и микроглиоцитов не обнаружены, что ставит под сомнение происхождение микро- и макроглии из общих матричных клеток.

Нейроны и макроглиоциты возникают из общих матричных клеток, но из различных предшественников в зоне пролиферации вентрикулярных матричных клеток. Основная часть популяции глиальных клеток формируется после завершения нейрогенеза. Начало постнатального глиогенеза совпадает с окончанием пролиферации нейронов и началом их дифференцировки. Пролиферация глиальных клеток активируется раньше в спинном мозге, затем в головном. При этом в эмбриогенезе и постнатальном онтогенезе олигодендроциты дифференцируются позже, чем астроциты. Дифференцировка глиальных клеток происходит в тесном метаболическом и трофическом взаимодействии с нейронами в виде единого нейроглиального комплекса. Наиболее наглядно об этом свидетельствует наличие специализированных эмбриональных форм астроцитов (радиальная глия). Радиальная глия конечного мозга в период раннего эмбриогенеза осуществляет функцию проводника для нейронов, мигрирующих из вентрикулярной и перивентрикулярных зон. Этот процесс контролируется нейротрофическими факторами глии и молекулами клеточной адгезии гомо- и гетерофильного

взаимодействия. По мере созревания мозга в первые недели постнатального периода радиальная глия превращается в астроциты. В мозжечке подобную функцию осуществляет бергманновская глия. Однако, в отличие от радиальной глиии конечного мозга, эти клетки сохраняются и в зрелом мозге.

В процессе развития макроглии выделяют стадии: 1) недифференцированных матричных клеток (вентрикулярные, экстравентрикулярные и субвентрикулярные клетки); 2) первичной дифференцировки (астробласты и олигодендробласты); 3) окончательной дифференцировки (зрелые астроциты и олигодендроциты).

Дифференцировка миелообразующих ШК ПНС последовательно включает в себя этапы: клетка нервного гребня → ранняя клетка-предшественница ШК → коммитированная ШК → ШК премиелинового фенотипа → миелообразующая ШК. Первые этапы дифференцировки миелообразующих ШК, включая коммитированную ШК, являются общими с этапами развития миелообразующих ШК, а затем формируются пропредшественник, далее — миелинообразующая ШК. Для каждого этапа дифференцировки ШК характерен определенный набор экспрессируемых биологически активных веществ. На ранних этапах эмбриогенеза экспрессируются рецепторы фактора роста нервов (LNGFR), белок, связанный с ростом (GAP-43, или нейромодулин), молекулы адгезии нервных клеток (N-CAM) и молекулы адгезии из семейства иммуноглобулинов L1 (Ng-CAM), белок S-100. На промежуточных этапах дифференцировки включается синтез транскрипционных факторов из семейства POU, транскрипционных факторов из семейства белков цинковых пальцев Krox-20, белки миелина и галактоцереброзид (GalC). Миелообразующая ШК экспрессирует белок S-100, Krox-20, белки миелина и GalC. Активация генов белков миелина совпадает с исчезновением митозов ШК. Экспрессия гена P₀ (маркер периферического миелина) характерна для ранних предшественников ШК и начинается задолго до образования миелина.

Полипотентные матричные клетки, являющиеся источником эпендимных клеток, в процессе дифференцировки под воздействием факторов микроокружения разделяются на эпителиоидные (типичные) эпендимные клетки и эпендимные танициты. Все глиальные клетки в постнатальном периоде сохраняют способность к пролиферации.

Астроциты. Наиболее крупные (диаметр тела 15—25 мкм) и многочисленные протоплазматические астроциты (Ac) располагаются в сером веществе мозга, имеют разветвленные сравнительно короткие отростки (рис. 9.12, б) до 400 мкм в длину. Эти отростки окружают капилляры, дендриты, синапсы и являются одной из основных составных частей нейропилия и гемато-энцефалического барьера. Специализированные слоистые скопления отростков протоплазматических Ac располагаются на границе между ЦНС и ПНС (в зоне вхождения корешков) и на поверхности коры большого мозга, изолируя тем самым эти образования мозга друг от друга и от окружающей среды. Отростки протоплазматических Ac обладают особым сродством к рецепторным поверхностям сомы и дендритов нейронов. Тела и дендриты,

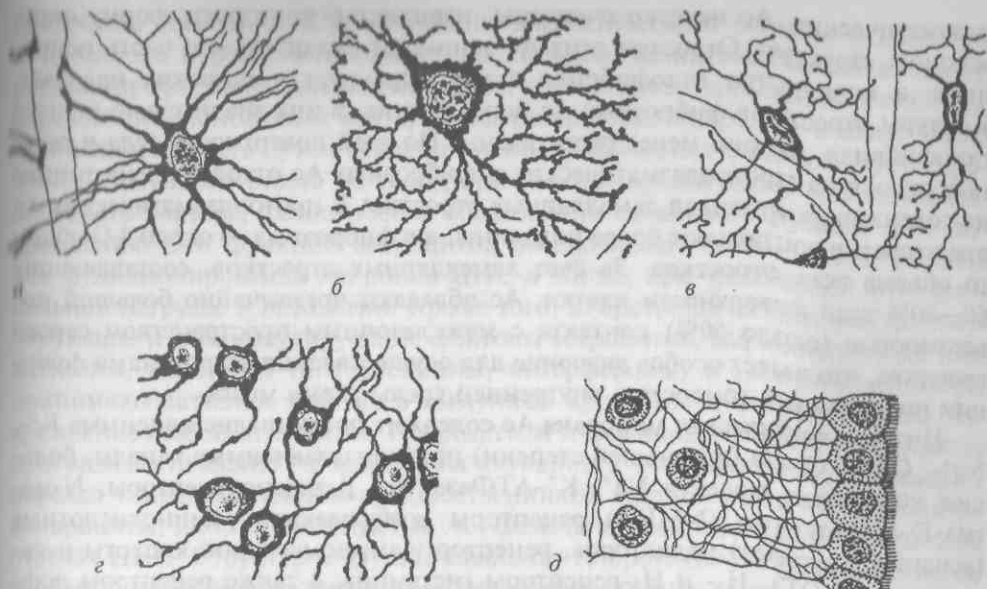


Рис. 9.12. Глиальные клетки:

а — волокнистый (фиброзный) астроцит; *б* — протоплазматический астроцит; *в* — микроглия; *г* — олигодендроциты (по DeMyer W., 1988); *д* — эндимициты (по Т. Н. Радостинной и Л. С. Румянцевой, 1989)

на которых находятся многочисленные синапсы, например, крупных нейронов коры большого мозга, покрыты целиком ламеллярными отростками. Усложненные синаптические устройства (типа гломерул) всегда полностью окружены астроцитарной оболочкой. Густые скопления мелких нейронов (например, гранулярные клетки мозжечка) покрыты неполной глиальной оболочкой или она у них отсутствует. Поэтому между ними могут образовываться контакты соматосоматического и дендродендрического типов.

Фиброзные (волокнистые) астроциты (диаметр тела 7—11 мкм) сосредоточены главным образом в белом веществе мозга, имеют длинные (600—1200 мкм) слаборазветвленные отростки (см. рис. 9.12, *а*) с большим содержанием глиофибрилл. При обычных методах электронно-микроскопического исследования Ас выявляются как клетки с низкой электронной плотностью ядра и цитоплазмы. Ядра Ас крупнее, чем ядра олигодендроцитов, чаще овальной или округлой формы, содержат немного равномерно распределенного конденсированного хроматина, ядерная оболочка незначительно извита. Цитоплазма характеризуется содержанием небольшого количества рибосом, коротких равномерно распределенных цистерн ГЭС, отсутствием микротрубочек, большим содержанием промежуточных филаментов и наличием гранул гликогена, чаще в периваскулярных отростках. Для Ас, наряду с мелкими и средними, характерно присутствие крупных митохондрий (глиосомы) с изменчивой внутренней структурой. Контуры цитолеммы прото-

плазматических Ас нечетко очерчены, извилисты, повторяют форму окружающих структур. Отростки этих Ас занимают значительную часть нейропиля, а количество глиофибрилл в них варьирует в широких пределах. Контуры отростков фиброзных Ас более четкие, в них значительно больше глиофибрилл, но они менее разветвлены. По всей поверхности тела и главных отростков протоплазматических и фиброзных Ас отходят очень тонкие не содержащие органелл ламеллярные отростки. В протоплазматических Ас эти отростки составляют более половины, а в фиброзных — около 1/3 общего объема всех отростков. За счет ламеллярных отростков, составляющих 60—80% всей поверхности клетки, Ас обладают чрезвычайно большой поверхностью (около 50%) контакта с межклеточным пространством серого вещества, что имеет особое значение для осуществления астроцитами функции поддержания гомеостаза внутренней среды ткани мозга.

Цитоплазматическая мембрана Ас содержит потенциалнезависимые K^+ , Na^+ , Ca^{2+} , Cl^- и (в меньшей степени) потенциалзависимые каналы, большое количество молекул Na^+ , K^+ -АТФазы, α -, β -адренорецепторы, N-метил-D-аспаратные (NMDA) рецепторы возбуждающих аминокислотных (аспартат, глутамат) медиаторов, рецептор γ -аминомасляной кислоты и серотонина (5-OT), H_1 - и H_2 -рецепторы гистамина, а также рецепторы дофамина, аденозина, глицина, таурина, ацетилхолина и других биологически активных веществ. В сравнении с нейронами активность Na^+ , K^+ -АТФазы в глиальных клетках в несколько раз выше, а деполяризующие или гиперполяризующие эффекты биологически активных веществ имеют несинаптические механизмы и реализуются после диффузии медиаторов из зоны нейрональных синапсов. Содержание большого количества глиального фибриллярного кислого белка (GFAP) в промежуточных филаментах цитоскелета и цитоплазме Ас и родственных астроцитам клеток позволяет идентифицировать этот тип клеток иммуногистохимически с помощью моноклональных антител к этому белку. Кроме того, все типы астроцитарных клеток содержат белок S-100, глутаминсинтетазу, карбоангидразу. Активность карбоангидразы в Ас в 100—200 раз выше, чем в нейронах.

Функции астроцитов. Астроциты создают во всей ЦНС при помощи своих главных толстых отростков пространственную сеть, центральными точками которой являются тела астроцитов, а межклеточное взаимодействие осуществляется посредством высокопроницаемых для ионов и низкомолекулярных веществ щелевых контактов. Эта сеть, независимо от системы окружающих нейронов, равномерно пронизывает нервную ткань и структурно взаимодействует с нейронной сетью посредством ламеллярных отростков. Подобные взаимоотношения являются оптимальными для осуществления астроцитарной глией многочисленных функций: опорной для системы нейронов, изолятора нейронов, транспортной и дренажной системы нейронов, организации динамического отношения между глией и нейронами, проявления секреторной активности клеток глии. В рамках этих общих направлений деятельности нейроглии доказанным является участие всех перечисленных астроцитарных систем в поддержании внеклеточного ионного

гомеостаза (особенно K^+), регуляции энергетического обмена в нейронах и процессов перекисного окисления липидов, дезинтоксикации аммиака, регуляции обмена нейротрансмиттеров, холестерина, хинолиновой кислоты, образовании монооксида азота, дифференцировке нейронов и стимуляции аксонального роста путем секреции нейротрофических факторов, формировании иммунного ответа на территории мозга, организации гематоэнцефалического барьера, фагоцитозе и образовании глиального рубца в зоне повреждения. Эти функции астроцитов обеспечивают оптимальные условия для функционирования нейронов ЦНС в норме, при чрезмерной функциональной нагрузке и патологии. Кроме того, нейротрофические, нейростимулирующие и глиомодулирующие факторы астроцитов, вырабатываемые ими антигены, цитокины (интерлейкины, интерфероны) и иммуномодуляторы принимают активное участие в иммунных процессах и ответе ЦНС на повреждение любой этиологии. Посредством цитокинов и МНС I и II классов протоплазматические Ас влияют на активность Т-лимфоцитов, регулируют переход глиальных клеток-предшественников зрелого мозга либо в олигодендроциты, либо в волокнистые Ас. Отмечена специализация Ас в разных отделах ЦНС. Структурно-функциональная гетерогенность Ас определяется особенностями экспрессии белков различных ионных каналов, рецепторов, меняющейся активностью глиальных ферментов, разным содержанием глиоспецифических белков, специализацией рецепторного аппарата нейронов соответствующих областей мозга и наличием транспортирующихся в астроглию специфических нейрональных сигнальных белков.

Эпендимная глиа. Включает в свой состав эпендимные клетки (ЭК) и тануциты. ЭК выстилают поверхности желудочков мозга и центральный канал спинного мозга (см. рис. 9.12, д). Выделяют типичные и атипичные ЭК. Типичные ЭК напоминают цилиндрические клетки эпителия. Апоикальная часть ЭК имеет микроворсинки и типичные реснички (киноцилии). Микротрубочки ресничек переходят в базальное тельце и являются основной структурой, осуществляющей координированные движения. Внутри микроворсинок и под апоикальной клеточной мембраной располагается зона тонкого филаментозного материала, лишенная органелл. Посредством микрофиламентов и десмосом, щелевых контактов мембраны боковой поверхности ЭК объединяются в эпендиму — эпителиоподобную выстилку полостей ЦНС. Боковые поверхности соседних ЭК образуют множество взаимных интердигитаций. Овальное ядро располагается у основания клетки, а органеллы — в апоикальной половине ЭК. Базальный отросток ЭК, содержащий большое количество глиофиламентов и имеющий ламеллярные отростки, входит в субэпендимальный слой глии ЦНС. С возрастом количество ЭК, имеющих базальный отросток, снижается. В зависимости от размеров и формы клеток, наличия ресничек, длины базальных отростков, секреторной способности и количества слоев в эпендиме, ЭК подразделяются на несколько атипичных групп. Атипичные модифицированные ЭК, обладающие высокой секреторной способностью, покрывают ворсинчатое сплетение и ворсинчатую пластинку. Плоские ЭК многослойной эпендимы встречаются

ся в основном на ранних этапах развития, а в зрелом мозге — только в III, IV желудочке и водопроводе.

Танициты, в отличие от типичных ЭК, лишены ресничек, имеют длинные базальные отростки, доходящие до нейропиля и периваскулярной базальной мембраны гемокapилляров. Кроме того, на таницитах обнаружены синаптоидные контакты нервных волокон. Эти клетки локализуются преимущественно в зоне гипоталамуса, встречаются на дне IV желудочка, в стенке водопровода мозга и спинном мозге. В состав эпендимной глии включают также радиальную глию, бергманновскую глию, мюллеровские клетки, которые составляют группу родственных с Ас клеток.

Функции эпендимной глии. Основная масса типичных ЭК осуществляет трансцеллюлярный транспорт веществ и с помощью ресничек приводит в движение цереброспинальную жидкость. Все ЭК в той или иной степени обладают секреторной функцией. Однако главную роль в секреции цереброспинальной жидкости играют ЭК ворсинчатого сплетения и ворсинчатой пластинки. Таницитам приписывают функции передачи веществ из спинномозговой жидкости к аденогипофизу и в обратном направлении, передачу гормонов, вырабатываемых гипоталамусом, к аденогипофизу, секрецию биологически активных веществ, регулирующих деятельность гипофиза и гипоталамуса. В нейроонтогенезе отростки таницитов служат проводящими путями для миграции нейробластов.

Олигодендроциты. Эти клетки часто располагаются у тел нейронов, как их сателлиты, и вдоль аксонов, образуя миелиновые оболочки вокруг нервных отростков в ЦНС. В сравнении с Ас, олигодендроциты (Ол) меньше по величине (5—10 мкм), их отростки малочисленны (см. рис. 9.12, з) и располагаются в окружности радиусом не более 200 мкм. Относительно крупное ядро Ол с большим количеством конденсированного хроматина располагается эксцентрично. Перикарион Ол отличается высокой электронной плотностью, хорошо развитой ГЭС, многочисленными полисомами, плотными телами и гомогенным и зернистым матриксом, беспорядочно расположенными микротрубочками (25 нм в диаметре), большим, чем у Ас, содержанием митохондрий и небольшим количеством лизосом. Немногочисленные отростки Ол короче, чем отростки Ас, мало разветвляются, имеют электронно-плотный матрикс, содержат множество свободных рибосом и параллельно расположенных микроканалцев, но не содержат гранул гликогена. Маркерами Ол являются белки миелина (основной белок миелина и др.).

Функции олигодендроцитов. Основной функцией Ол является синтез миелина и образование миелиновых оболочек вокруг аксонов ЦНС. Отростки одного интерфасцикулярного Ол принимают участие в миелинизации нескольких нервных волокон и могут образовывать до 50 межперехватных участков соседних аксонов. Способность к миелинообразованию сохраняется у Ол зрелой ЦНС. Отростки Ол могут образовывать миелиновую оболочку вокруг любой нейрональной или глиальной структуры ЦНС. Выявлены миелинизированные тела большого числа гранулярных клеток мозжечка, обонятельной луковицы, описаны даже миелинизированные Ол и Ас. У мие-

линизированных волокон ЦНС нет базальной мембраны и аксон в области перехвата непосредственно омывается межклеточной жидкостью. Одной из функций интерфасцикулярных Ол, по-видимому, является поддержание постоянного ионного состава в зоне миелинизации. Сателлитарная олигодендроглия функционирует в едином функционально сопряженном с нейроном комплексе. В случае чрезмерной нагрузки или повреждения происходит увеличение количества сателлитарной глии, что позволяет оптимально распределить метаболические и биосинтетические возможности всего комплекса клеток и обеспечить более высокий уровень адаптации нейронов.

Микроглия. Клетки микроглии (Мг) — наиболее мелкие из всех глиальных элементов и реже встречаются в ЦНС. Микроглиоциты составляют около 3% всех клеток ЦНС, располагаются в сером и белом веществе мозга и часто выявляются как сателлиты нервных клеток. В неповрежденном мозге Мг идентифицируются как клетки с «темным» ядром и цитоплазмой. Ядра клеток полиморфны (S-, C-образные), имеют крупные скопления конденсированного хроматина. Цитоплазма содержит густую волокнистую сеть, отдельные скопления органелл, мелкие митохондрии, лизосомы и слабо развитую эндоплазматическую сеть. От продолговатого тела Мг отходят многочисленные разветвляющиеся отростки (см. рис. 9.12, *в*). Предполагается существование двух видов клеток Мг — амебоидные (подвижные) и неподвижные (покоящиеся). Амебоидные клетки встречаются преимущественно в незрелом мозге. Маркером всех типов Мг является фосфотирозин и антиген F4/80, а покоящихся — тиаминпирофосфатаза.

Функции микроглии определяются выраженной подвижностью и исключительной способностью принимать и перерабатывать метаболиты. Микроглия способна фагоцитировать значительные объемы некротически измененных клеток, волокон, патологических включений (типа сенильных бляшек). Уровень активности Мг определяется объемом поврежденных участков мозга. При значительных повреждениях Мг пролиферируют и, кроме того, их популяция дополняется фагоцитами из крови. При взаимодействии Мг с разрушающимися нейронами, продуктами их распада, патологическими включениями мозга посредством SR-рецепторов стимулируется процесс адгезии Мг. Микроглиоциты активируются, начинают вырабатывать цитокины, иммуномодуляторы, цитокины (TNF α , TGF β , bFGF) и окись азота (NO). Цитокины макрофагов активируют астроциты и Т-лимфоциты, принимая тем самым активное участие в первичном иммунном ответе ЦНС.

Глия ПНС. Главным клеточным типом в ПНС являются шванновские клетки. Тела ШК имеют продолговатую, звездчатую форму и содержат небольшое число органелл. В отростках, напротив, много митохондрий и везикулярных компонентов эндоплазматической сети. Различают миелинообразующие и миелиннеобразующие ШК. Миелинообразующие ШК в составе миелиновых волокон формируют миелиновые оболочки (мультиламеллярные структуры) вокруг аксонов большого (до 20 мкм) диаметра, а также вокруг длинных дендритов чувствительных нейронов. Миелиннеобразующие ШК, напротив, взаимодействуют в безмиелиновых волокнах с аксонами малого

диаметра (до 2—4 мкм) без образования характерной для миелина структуры. Помимо чисто морфологических особенностей миелинообразующие и миелиннеобразующие ШК различаются по экспрессии генов, поэтому фактически относятся к различным клеточным типам. Для миелинообразующих ШК характерен высокий уровень экспрессии генов, кодирующих образование белков миелина (P_0 , основной белок миелина). Только миелинообразующими ШК экспрессируется белок периаксин, который участвует в стабилизирующем структуру миелина взаимодействии мембранных белков. Миелиннеобразующие ШК экспрессируют молекулы, во многом сходные с таковыми незрелых ШК. В области периферических ганглиев шванновская глия обозначается как клетки-сателлиты (сателлитарная глия, амфициты). Эти клетки прилегают к поверхности нейронов в чувствительных и вегетативных ганглиях. Крупный перикарион содержит развитую ГЭС, свободные рибосомы, митохондрии, лизосомы, липофусцин. Периферические отростки клеток-сателлитов сплющены, часто расположены несколькими слоями, в них выявляются мелкие митохондрии и везикулы. На внешней стороне клеток-сателлитов всегда образуется сплошная базальная мембрана, а внутренняя, обращенная к нейронам, сторона имеет глубокие складки.

Функции шванновских клеток. Наиболее важной из них считается изолирующая за счет образования миелиновой оболочки — мультиламеллярной структуры вокруг аксонов ПНС. ШК полностью ограничивают все нейроны ПНС от соединительной ткани. Поэтому их можно сравнивать с маргинальной и периваскулярной глией ЦНС. Подобно интерфасцикулярной олигодендроглии ЦНС ШК обеспечивают структурно-функциональную целостность миелина. ШК миелинизированных волокон контролируют состояние цитоскелета аксона, определяя свойства микротрубочек и нейрофиламентов. Миелинообразующие ШК регулируют уровень фосфорилирования белков, ассоциированных с микротрубочками, белков нейрофиламентного триплета и определяют количество нейрофиламентов в аксоне, влияя на процесс посттрансляционной модификации этих белков. Кроме того, ШК влияют на распределение в миелиновых волокнах потенциалзависимых Na^+ -каналов, обеспечивая их локализацию исключительно в области узловых перехватов (перехваты Ранвье) совместно с белком анкирином. Ламинин, действуя со стороны внутренней поверхности базальной мембраны ШК, оказывает стимулирующее влияние на рост аксонов периферического нерва. Компонент внеклеточного матрикса, фибронектин, регулирует пролиферативную активность ШК. ШК и макрофаги захватывают фрагменты дегенерирующего нервного волокна и миелина. Взаимоотношение ШК и макрофагов регулируется цитокинами (фактор некроза опухоли, интерлейкины), вырабатываемыми и секретируемыми макрофагами. Имеются данные о расщеплении небольших фрагментов миелина исключительно при помощи ШК и их независимой от макрофагов пролиферации.

После аксотомии ШК перестают вырабатывать материал для миелина и поддерживать его, в них активируется фагоцитарная функция в отношении собственного миелина. Ключевая роль в процессе регенерации пери-

ферического нерва принадлежит также ШК. Участие ШК в регенерации нервных волокон реализуется по нескольким направлениям: 1) синтез трех нейротрофических факторов — фактора роста нервов (NGF), мозгового (BDGF) и цилиарного (CNTF) нейротрофических факторов; 2) реэкспрессия рецепторов к определенным нейротрофинам; 3) синтез молекул адгезии клеток; 4) синтез компонентов базальной пластины. Сигналом, модулирующим ответ ШК на повреждение нерва и стимулирующим регенерацию аксонов в ПНС, служат различные митогены, вырабатываемые нейронами. ШК поврежденного нерва направляют рост регенерирующих аксонов. ШК способны мигрировать в ЦНС и участвовать здесь в миелинизации аксонов в нейроонтогенезе и в условиях патологии. ШК проникают в мозг только тогда, когда нарушается целостность барьера из астроцитарной глии. ШК в ЦНС в окружении астроцитов существенно меняют свою способность активно участвовать в процессе ремиелинизации аксонов ЦНС. Многие реакции межклеточных информационных взаимодействий в системе «аксон-ШК» связаны с активацией аденилатциклазы и изменением уровня цАМФ и GAP-43, состоянием компонентов внеклеточного матрикса (гликопротеин тенаascin-C).

Нервные волокна и окончания

Отростки (дендриты и аксоны) нервных клеток, окруженные оболочкой из нейроглиальных клеток, называются нервными волокнами. В зависимости от строения нейроглиальных оболочек их разделяют на миелиновые (мякотные) и немиелиновые (безмякотные). В ЦНС нейроглиальные клетки, образующие мякотные и безмякотные оболочки отростков нервных клеток, являются олигодендроцитами, а в составе периферической нервной системы глиоциты именуется шванновскими клетками.

Миелиновые нервные волокна. Характерным признаком миелинового во-

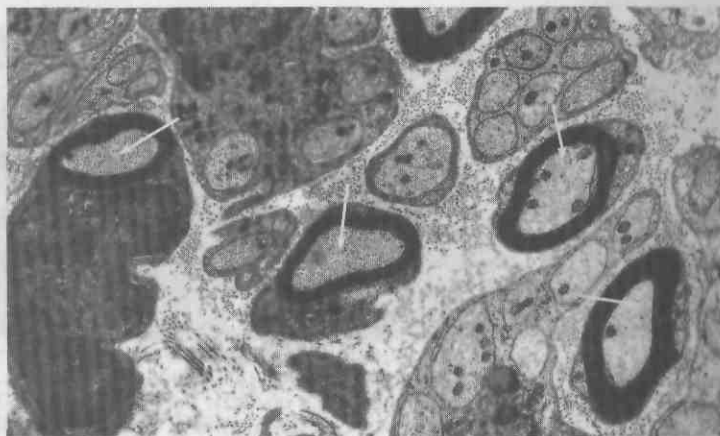


Рис. 9.13. Ультра-
структура
миелиновых
нервных волокон
(стрелки)
в периферической
нервной системе.
Ув. 12 500

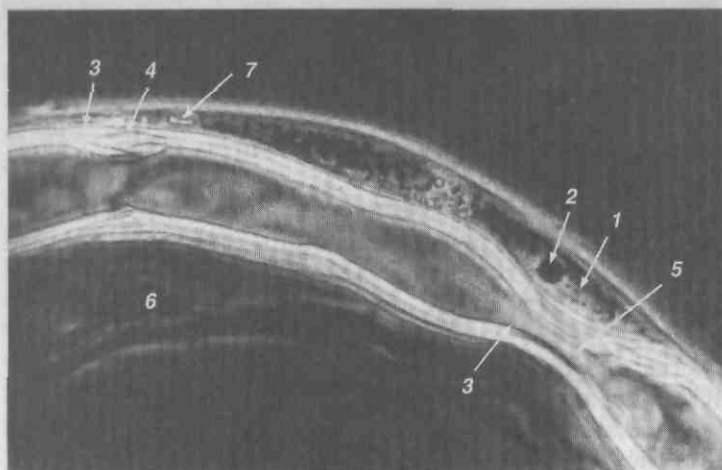


Рис. 9.14. Перикарион шванновской клетки живого нервного волокна (препарат О. С. Сошникова):

1 — ядро; 2 — ядрышко; 3 — компактная миелин; 4 — миелиновая насечка; 5 — истончение осевого цилиндра; 6 — коллагеновые волокна эндоневрия; 7 — органеллы (гранулы Рейха). Фазовый контраст. Ув. 400

лока является многослойная миелиновая оболочка, образованная несколькими ламеллами плазматической мембраны нейроглиальной клетки, расположенными вокруг отростка нейрона — осевого цилиндра (рис. 9.13). Миелиновая оболочка образуется отростками нейроглиальных клеток, причем в ЦНС одна клетка может формировать миелиновые оболочки вокруг нескольких осевых цилиндров. Толщина миелиновой оболочки, т. е. число ламелл миелина, обычно зависит от диаметра нервного отростка: чем больше диаметр нервного отростка, тем толще его миелиновая оболочка. На живых нервных волокнах (рис. 9.14) в фазовом контрасте прослеживаются нейролеммоциты с их ядрами и другими органеллами и их изменчивость.

Упорядоченная структура ламелл миелина нарушается в насечках Шмидта-Лантермана (рис. 9.15). Они представляют собой расхождения ламелл миелина, расположены под углом к длине нервного отростка и рассматриваются как депо ионов кальция.



Рис. 9.15. Ультраструктура миелиновой оболочки. Правильное расположение ламелл миелина (а) нарушается в области насечек Шмидта-Лантермана (б) (препарат А. А. Сосунова). Ув.: а — 44 000; б — 31 000

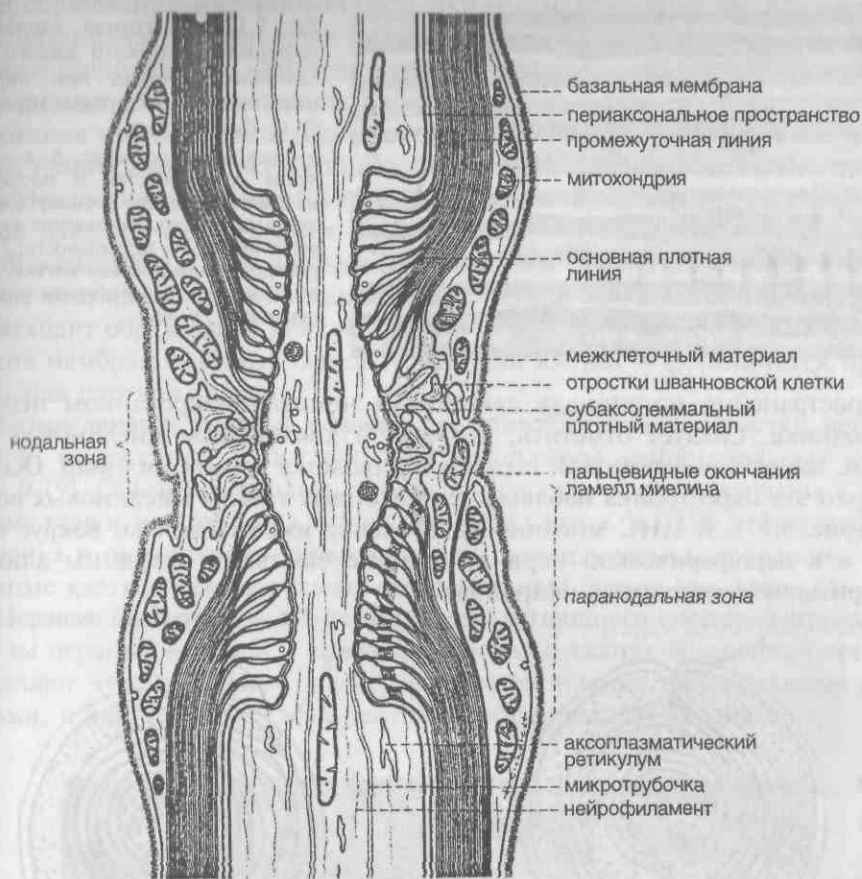


Рис. 9.16. Схематическое представление перехвата Ранвье миелинизированного нервного волокна (по von D. Drenckhahn, W. Zenker, 1994)

Поскольку отростки нейроглиальных клеток гораздо короче отростков нейронов, миелиновая оболочка одного осевого цилиндра образуется большим числом глиальных клеток. Короткие участки осевого цилиндра, где заканчивается миелиновая оболочка, образованная одной нейроглиальной клеткой, и начинается соседняя оболочка, сформированная другой клеткой, называются перехватами Ранвье (рис. 9.16). Щель между соседними миелиновыми сегментами отличается значительной подвижностью, что существенно влияет на функцию проведения волокна. Плазматическая мембрана осевого цилиндра в области перехвата Ранвье отличается высокой концентрацией ионных каналов, в особенности натриевых, что обеспечивает генерацию и проведение потенциала действия по длине осевого цилиндра. Миелиновая оболочка обеспечивает быстрое (сальтаторное, или скачкообразное) проведение нервного импульса, значительно превышающее скорость

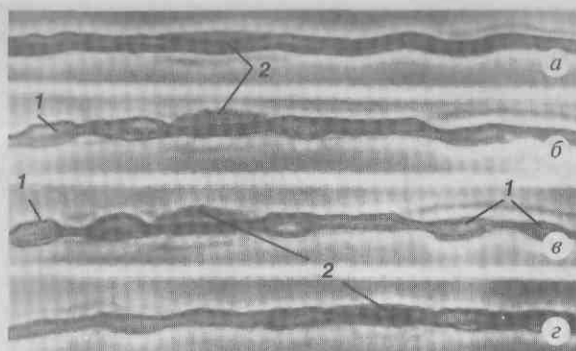


Рис. 9.17. Обратимая варикозная деформация тонкого живого миелинового волокна при нарушении гомеостаза среды (препарат О. С. Сотникова):

a — исходное состояние; *б, в* — появление варикозностей и пропорциональное истончение промежутков между ними; *г* — восстановление структуры волокна; 1 — варикозность; 2 — перикарион шванновской клетки. Фазовый контраст, цейтраферная микрофотография. Ув. 400

распространения потенциала действия в немиелинизированном нервном проводнике. Следует отметить, что, как и компоненты миелиновой оболочки, высокодинамической структурой является осевой цилиндр. Особенно ярко эта перестройка наблюдается на живых тонких миелиновых волокнах (рис. 9.17). В ЦНС миелиновая оболочка имеется только вокруг аксонов, а в периферической нервной системе ею также окружены длинные дендриты чувствительных нейронов.

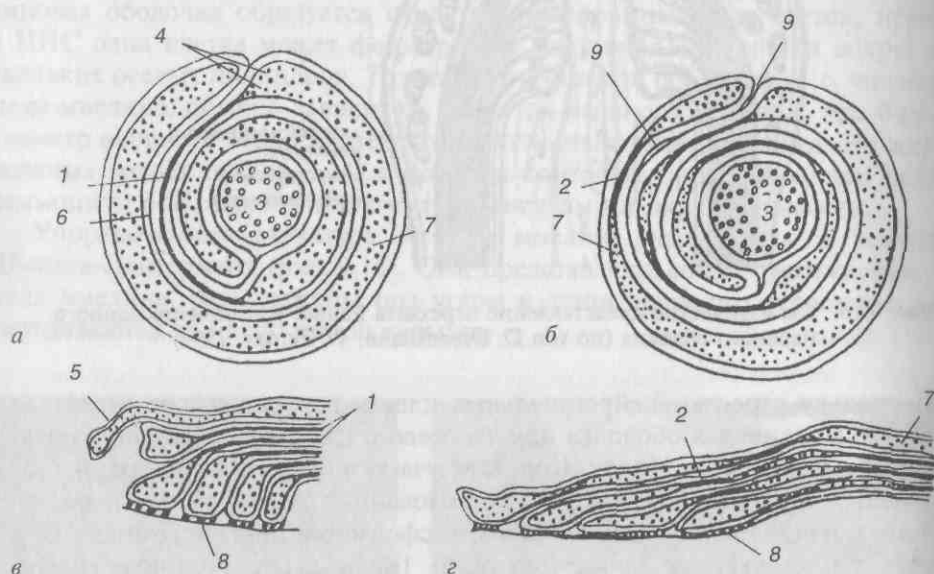


Рис. 9.18. Схематизированный рисунок, демонстрирующий механизм формирования миелина (по О. С. Сотникову, 1976):

a — сформированный компактный миелин в области между насечками (поперечный срез); *б* — формирующийся миелин (поперечный срез); *в* — сформированная паранодальная зона оболочки (продольный срез); *г* — формирующийся паранодий (продольный срез); 1 — основная плотная линия; 2 — плотный контакт внутренних поверхностей мембраны глиоцита, формирующий основную плотную линию; 3 — аксон; 4 — мезаксон; 5 — пальцевидные отростки глиоцита; 6 — промежуточная плотная линия; 7 — глиоплазма; 8 — септированные глиоаксонные контакты; 9 — образование плотного глиоглиального мембранного контакта, превращающегося в промежуточную плотную линию

В образовании миелиновой оболочки рассматриваются два альтернативных механизма: 1) вращение тела или отростка глиальной клетки вокруг осевого цилиндра; 2) удлинение плазматической мембраны глиоцита с ее одновременным заворачиванием вокруг осевого цилиндра. В процессе формирования миелина происходит «истончение» глиальных отростков, образующих намотку вокруг осевого цилиндра и полное «исчезновение» цитоплазмы. Между внутренними (цитоплазматическими) поверхностями мембран одной ламеллы формируются своеобразные контакты, отличающиеся высокой электронной плотностью. Эти контакты обозначаются при традиционном описании миелина как плотные линии (рис. 9.18). Одновременно происходит образование контакта между наружной поверхностью плазматических мембран смежных ламелл глиальной клетки — формируется промежуточная плотная линия.

Безмиелиновые нервные волокна представляют собой отростки нервных клеток, окруженные узким ободком цитоплазмы нейроглиальных клеток (рис. 9.19). Обычно несколько нервных отростков инвагинированы в цитоплазму тела и/или отростка нейроглиальной клетки. В ПНС нейроглиальная оболочка и окружающие нервные стволы видоизмененные соединительнотканые клетки образуют гемато-нейрональный барьер (см. главу 11).

Нервные окончания — это терминально ветвящиеся специализированные отделы нервных волокон в кожных покровах и тканях внутренних органов. Выделяют чувствительные (афферентные) окончания, образованные дендритами, и двигательные (эфферентные), образованные аксонами.

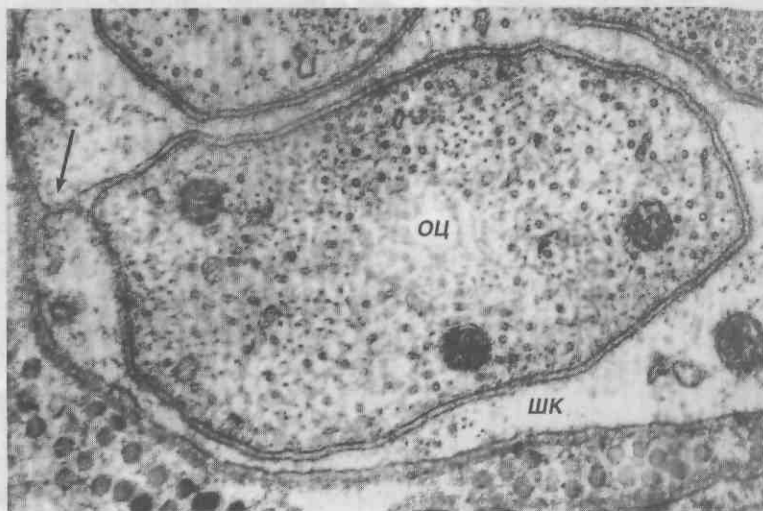


Рис. 9.19. Ультраструктура немиелинизированного нервного волокна в периферической нервной системе. Осевого цилиндра (ОЦ) полностью окружен шванновской клеткой (ШК). Мезаксон — место контакта отростков шванновской клетки (стрелка). Ув. 33 000

Чувствительные нервные окончания, или рецепторы. Физиологически традиционно выделяют экстра- и интравецепторы, соответственно воспринимающие информацию от покровных тканей и от внутренних органов. Разнообразие стимулов внешней и внутренней среды лежит в основе физиологического выделения механорецепторов, хеморецепторов, терморецепторов и осморекцепторов, реагирующих на соответствующие воздействия. Морфологически такое функциональное разнообразие рецепции не проявляется, и хотя имеются рецепторы с различной структурной организацией, четкая корреляция между структурой окончания и особенностью его рецепторной способности отсутствует. Чувствительные нервные окончания традиционно разделяются на свободные, несвободные и инкапсулированные. Выделение свободных и несвободных рецепторов весьма условно и базируется на данных Б. И. Лаврентьева, определившего свободные окончания как такие аппараты, где осевые цилиндры и их ветвления лежат свободно среди клеток эпителия или в промежуточном веществе соединительной ткани. Несвободные окончания окружены сравнительно небольшим количеством вспомогательных — «специальных» клеток, очевидно, обеспечивающих трансформацию внешних раздражений в нервные импульсы.

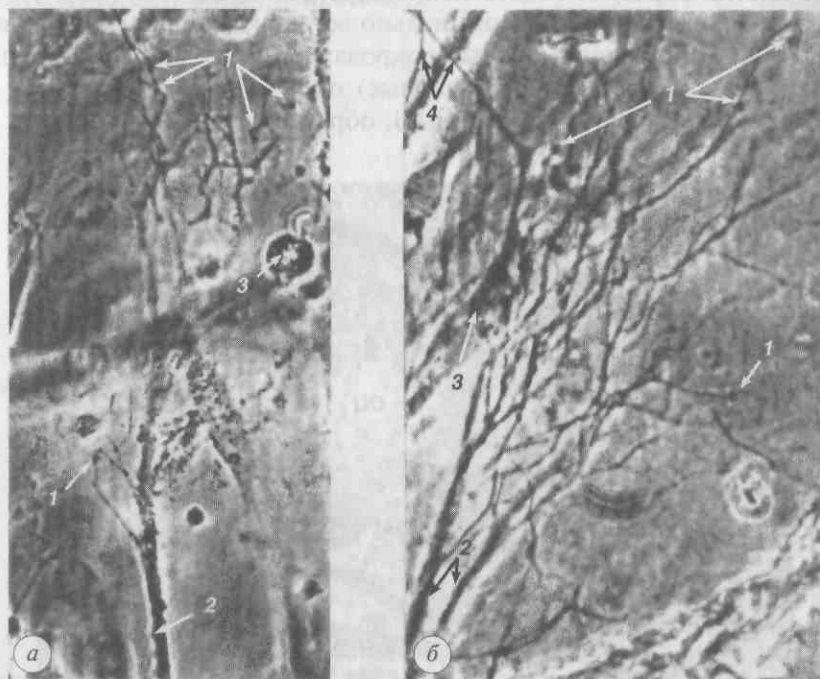


Рис. 9.20. Тканевые механорецепторы (а, б), выращенные в органотипической культуре спинномозгового ганглия эмбриона курицы:

1 — терминальные блешки; 2 — инициальный отросток; 3 — фибробласт. Фазовый контраст (препарат О. С. Сотникова). Ув. 400

Однако абсолютно «свободных» нервных окончаний среди тканевых элементов не существует. Электронная микроскопия показала, что все нервные окончания, расположенные в соединительной ткани, окружены тонкими оболочками из шванновских клеток и поэтому их следует также рассматривать как несвободные.

Свободные нервные окончания определяются в многослойных эпителиях и представляют собой тонкие ветвления дендрита без глиальной оболочки, лежащие между эпителиальными клетками. Полагают, что такие окончания являются ноцицепторами — они ответственны за восприятие боли. Свободные кустиковидные рецепторы можно вырастить в культуре спинномозгового ганглия (рис. 9.20).

Несвободные нервные окончания представлены древовидно- и кустиковидно-ветвящимися тонкими нервными волокнами. При электронно-микроскопическом исследовании представлены они одним, чаще двумя-тремя нервными отростками, окруженными узким ободком цитоплазмы отростка шванновской клетки. Какие-либо специальные структуры в цитоплазме этих ветвящихся дендритов при электронной микроскопии не обнаружены. В коже таким несвободным нервным окончаниям чаще всего также приписывают восприятие чувства боли. Способность нервных окончаний воспринимать раздражение, очевидно, связана с наличием в плазмолемме механически-зависимых ионных каналов, преимущественно кальциевой природы, открывающихся при изменении конформации нервного проводника.

В отличие от нервных окончаний в кожных покровах, во внутренних органах нервные окончания имеют характерную ультраструктуру. Они представляют собой расширенную концевую часть дендрита, заполненную большим количеством мелких митохондрий, миелиновых осмиофильных телец, полиморфных светлых и осмиофильных везикул (рис. 9.21 и 9.22).

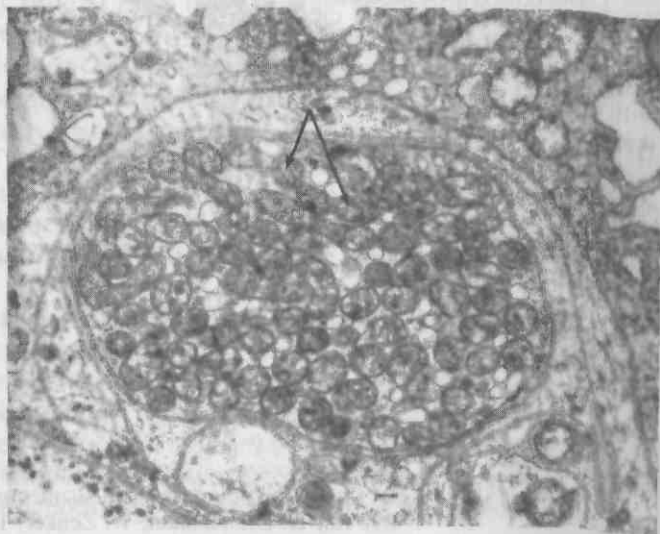


Рис. 9.21. Афферентная терминаль, заполненная мелкими митохондриями (стрелки), расположена в инвагинате нейролеммы симпатического нейрона в звездчатом ганглии мужчины 52 лет.

Электронная микрофотография (препарат В. Н. Швалева).
Ув. 9000

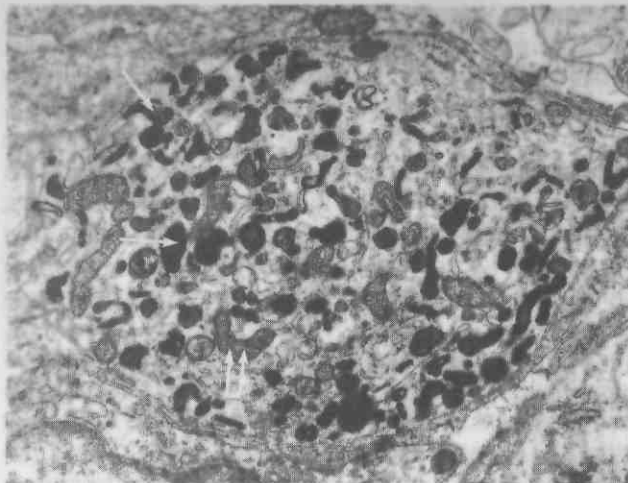


Рис. 9.22. Срез терминали афферентного нервного окончания, заполненный миелиноподобными тельцами (стрелка) и митохондриями (двойная стрелка). Предсердие плода человека. Электронная микрофотография (препарат А. А. Сосунова). Ув. 12 000

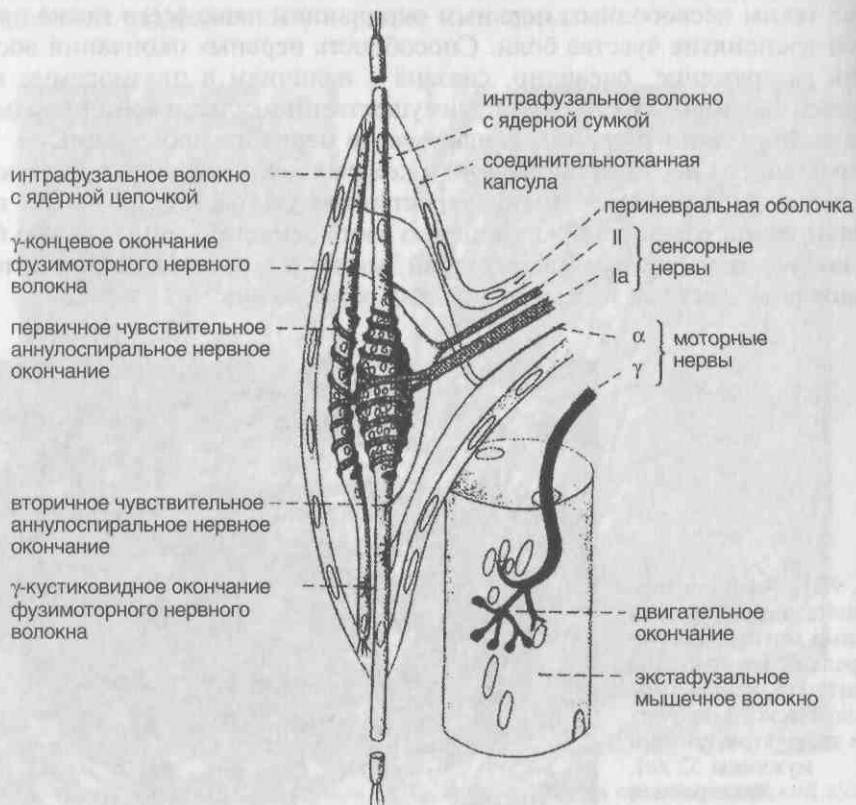


Рис. 9.23. Строение рецепторного мышечного веретена (по von D. Drenckhahn, W. Zenker, 1994)

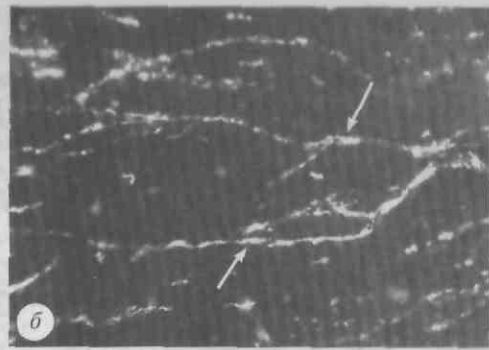


Рис. 9.24. Эфферентные нервные сплетения в миокарде:

а — волокна (стрелки) холинергического нервного сплетения в области коронарной борозды сердца кролика. Метод Карновского — Рутс (препарат К. Г. Таюшева). Ув. 180; *б* — волокна (стрелки) адренергического нервного сплетения в стенке правого желудочка сердца 50-летнего мужчины. Глиоксильный способ (препарат А. Ю. Аникина). Ув. 180

К особому виду чувствительных окончаний следует отнести нервные окончания, связанные с клетками Меркеля. Такие комплексы находятся в кожном эпителии и представлены особыми клетками и контактирующими с ними дендритными веточками.

Инкапсулированные нервные окончания характеризуются наличием сложно организованных многослойных оболочек, состоящих из глиальных (шванновских) и соединительнотканых клеток. К инкапсулированным окончаниям относятся пластинчатые тельца (тельца Фатер—Пачини), осязательные тельца (тельца Мейснера) и другие. Многослойные клеточные оболочки «усиливают» внешние воздействия на рецепторные дендритные веточки. Своеобразием отличается структурная организация чувствительных окончаний в скелетных мышцах (рис. 9.23) и сухожилиях. В состав первых, так называемых нервно-мышечных веретен, входят не только терминальные разветвления нервных окончаний, но и особые интрафузальные мышечные волокна. Чувствительные нервные окончания могут содержать разнообразные нейроактивные вещества, в том числе и нейропептиды; наиболее характерными для них являются нейропептид Р и пептид, связанный с кальцийтопиновым геном. Выделение этих нейропептидов из нервных окончаний может оказывать значительное воздействие на окружающие ткани и отчасти определяет так называемое трофическое влияние чувствительных волокон на ткани и органы.

Эфферентные, или двигательные, нервные окончания. Эфферентные нервные окончания пронизывают все органы и ткани и оказывают на них влияние. Кроме прямой передачи возбуждения на разные клетки, в первую очередь мышечные, эти окончания оказывают трофическое действие, регулируя метаболизм клеток и тканей (рис. 9.24). Структура и характер их взаимоотношения различаются для соматической иннервации и вегетативной иннервации (более подробно представлена в томе II в разделе «Вегета-

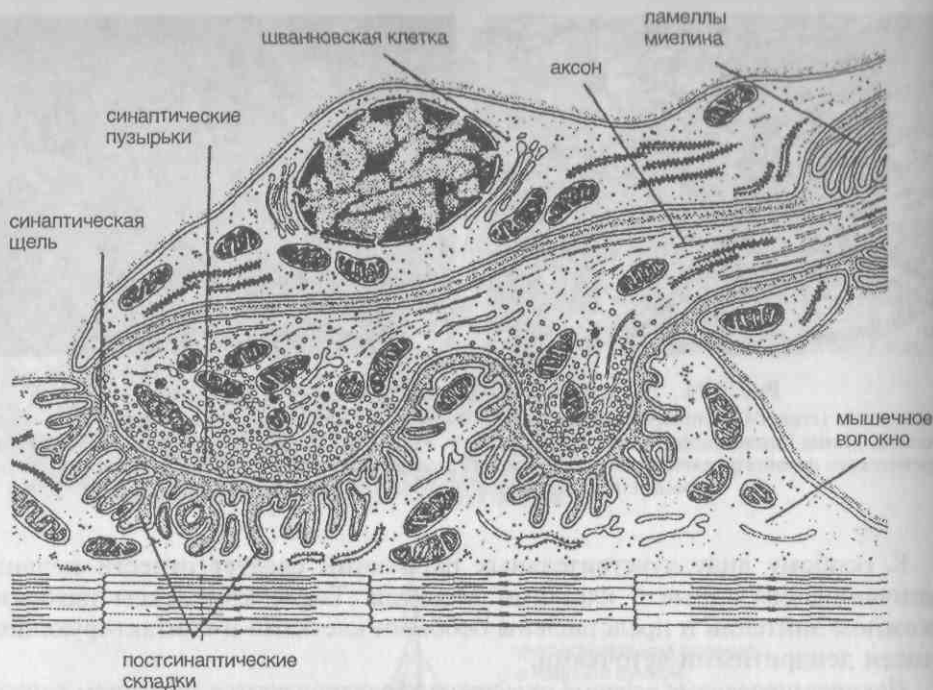


Рис. 9.25. Строение моторной бляшки, образованной аксоном спинномозгового нейрона с волокном скелетной мышцы (по D. Drenckhahn, W. Zenker, 1994)

тивная нервная система»). Для вегетативных адрен- и холинергических нервных терминалей характерно отсутствие непосредственных контактов с эффекторными клетками, наличие регулярно расположенных утолщений (варикозностей), откуда происходит выделение нейромедиаторов и «диффузное» влияние последних на значительной площади на многие клетки.

Двигательная (моторная) соматическая иннервация контролирует деятельность скелетных мышц и осуществляется аксонами моторных нейронов спинного мозга. Область взаимосвязи между аксоном и мышечным волокном обозначается моторной бляшкой (рис. 9.25) (см. также главу 18).

Межнейронные связи. Синапсы

Следует различать два вида межнейронных связей: 1) локальную — синаптическую, и 2) «диффузную», осуществленную посредством влияния на окружающие клетки циркулирующих в межклеточных пространствах нейроактивных веществ. Они оказывают модулирующее действие на электрогенез и многие жизненно важные процессы в клетках.

Синапс — специализированный, изолированный глиальной оболочкой, контакт между нейронами, где происходит передача возбуждения от одной клетки к другой. Нередко синапсом также называют свободный от глиальной оболочки транзитный участок аксона (обычно варикозность), где происходит передача возбуждения на прилежащие эффекторные ненервные клетки — мышечные (нейро-мышечный синапс), эпителиальные (нейро-эпителиальный синапс) и т. д.

Понятие синапса было введено на основании физиологических наблюдений Шеррингтоном в 1897 г., и они выявились методами импрегнации солями серебра и золота, а также при окраске метиленовым синим по А. С. Догелю. Окончательное подтверждение их наличия было осуществлено только в середине нашего столетия с помощью электронного микроскопа. Тем самым была завершена многолетняя и плодотворная дискуссия между сторонниками «нейронной теории» строения нервной системы, согласно которой, нервная клетка считалась основной структурной и функциональной единицей, и сторонниками теории «контуитета», которые провозглашали постулат о непрерывном соединении нейрофибрилл между отростками нейронов в единую «сеть». Синапсы, как выяснилось, обладают стабильной пространственной организацией, высокой пластичностью и считаются ключевым местом коммуникации между нейронами, нейронами и другими клетками. В головном мозге человека содержится приблизительно 10^{18} химических синапсов, плотность расположения синапсов в коре полушарий большого мозга составляет $10^9/\text{мм}^3$.

Классификация синапсов. В нервной системе описано два вида синаптических контактов: 1) электрические синапсы и 2) химические синапсы. Первые типичны для межнейронных связей в нервной системе низших позвоночных и для нейроглиальных клеток, формирующих своеобразные сплетения из астроцитов и олигодендроцитов, всех представителей позвоночных.

Электрический синапс соответствует по своему строению щелевидному контакту (нексусу). Он способен проводить возбуждение благодаря межклеточным порам, образованным трансмембранным белком коннексоном, являющимся четким иммуногистохимическим маркером щелевидных контактов. Диаметр пор позволяет клеткам свободно обмениваться не только неорганическими ионами (что и определяет электрогенез этих контактов), но и достаточно крупными молекулами, в том числе белками и даже, возможно, низкомолекулярными РНК. Отсутствие канальных (поровых) ворот у коннексонов приводит к постоянно открытому состоянию межклеточных пор и двусторонней передачи возбуждения, направление передачи которого определяется только градиентом концентрации ионов.

В химических синапсах передача электрического возбуждения опосредуется химическими веществами — нейромедиаторами, выделяемыми пресинаптическим окончанием и влияющими на плазмолеммальные рецепторы постсинаптической мембраны (рис. 9.26). Наличие промежуточного химического звена в передаче возбуждения от одной клетки другой при-

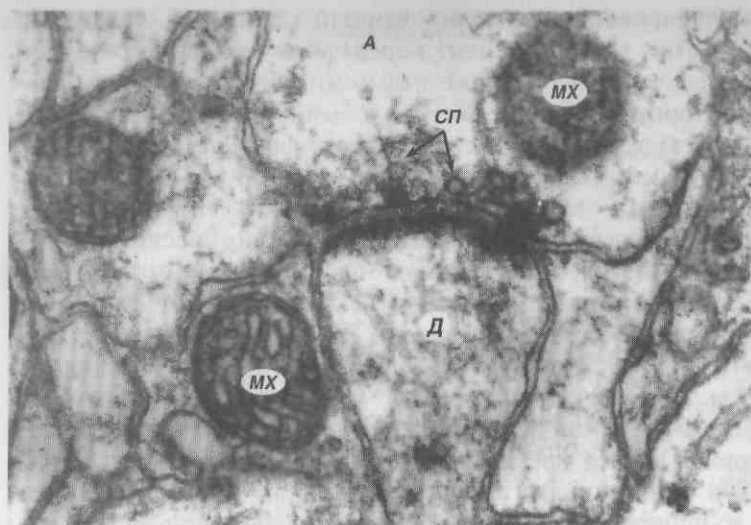


Рис. 9.26. Ультраструктура межнейронного синапса коры большого мозга:

А — аксон; *Д* — дендрит; *СП* — синаптические пузырьки; *МХ* — митохондрии. Ув. 36 000

водит к замедлению проведения электрического импульса в упомянутых синапсах — синаптической задержке.

В головном мозге млекопитающих преобладают химические синапсы, редко встречаются смешанные (химические и электрические) и электрические синапсы. Синапсы отличаются значительной вариабельностью пространственной организации и функциональными характеристиками. Поэтому они классифицируются по нескольким признакам.

По расположению на нейроне синапсы разделяются на аксональные (аксодендритические, аксошипиковые, аксосоматические, аксоаксональные) и дендритические (дендродендритические, дендросоматические, дендроаксональные) типы. Крайне редко встречаются сомасоматические синапсы. Коллатерали аксонов многих нейронов, особенно в ЦНС, образуют окончания на телах собственных нервных клеток — так называемые аутапсы.

По степени сложности пространственной организации синаптического устройства синапсы подразделяются на «простые» и «сложные». Простые синапсы имеют одну пре- и одну постсинаптическую активную зону, образованы концевой веточкой аксона (синапсы типа «конец в конец») или его претерминальными отделами аксона (синапсы «по ходу»). Сложные синаптические контакты образованы большим числом разнообразно взаимодействующих пре- и постсинаптических зон, объединенных в единый структурно-функциональный комплекс, как правило, окруженный астроцитарной капсулой.

К сложным комплексным синаптическим образованиям относятся диады, триады, сериальные, реципрокные синапсы, гломерулы и гломерулоподобные синапсы (сочетанные множественные, независимые множественные, комплексные множественные синапсы), гребнеобразные синапсы, смешанные электрические и химические синапсы.

По особенностям геометрии активных зон (изогнутость, инвагинации, выросты и др.) синапсы можно разделить на контакты с инвагинацией/инвагинациями пресинаптической мембраны в постсинаптическую зону и наоборот. Степень инвагинации варьирует от незначительной до выраженной, вплоть до полного углубления одной зоны синапса в другую. Такие формы могут отражать структурные конформации синаптических контактов и высокодинамических перестроек формы и самих нервных клеток и межклеточных контактов.

По степени выраженности пресинаптического и постсинаптического гранулярно-волокнутого парамембранного материала синапсы подразделяются на контакты с выраженным постсинаптическим уплотнением (ПУ) и широкой синаптической щелью (I, ассиметричный, тип по Е. Грею, 1973) и синапсы с менее выраженным ПУ и узкой синаптической щелью (II, симметричный, тип по Е. Грею). Кроме того, различия пространственной организации ПУ позволяют подразделять синапсы на простые неперфорированные, простые перфорированные (подково-, гантеле- и кольцеобразные ПУ) и множественные перфорированные (две и более перфорации в ПУ). Аксошиповые синапсы подразделяются на синапсы с шипиковым аппаратом (ША) и без него.

По высоте и форме плотных проекций (ПП) пресинаптической решетки выделяются синапсы с высокими и низкими ПП, овальными, круглыми, треугольными и полигональными ПП. По размерам активных зон синапсы можно разделить на мелкие (50—200 нм), средние (201—400 нм), крупные (401—600 нм) и очень крупные (> 600 нм).

По медиаторной специфичности, форме и размерам синаптических пузырьков (СП) синапсы подразделяются на холинергические, адренергические, серотонинергические, аминокислотные (ГАМК, глутамат, глицин, таурин), пуринергические, пептидергические, гистаминергические. Наиболее мелкие (50 нм) сферические электронно-прозрачные СП характерны для ацетилхолин-, глутаматергических синапсов. Несферические электронно-прозрачные СП — в большей степени для ГАМК- и глицинергических синапсов. Мелкие (50 нм) сферические электронно-непрозрачные СП — для катехоламин- и серотонинергических синапсов. Для пептидергических синапсов характерны крупные (120—300 нм) электронно-непрозрачные СП.

По степени изоляции синапса ламеллярными отростками астроцитов от окружающего нейропиля выделяют неизолированные, частично и полностью изолированные синаптические устройства. Максимальная изоляция синапсов достигается путем образования мультиламеллярной астроцитарной оболочки. Взаимоотношения нейрон — астроцит являются весьма лабильными и степень глиальной изоляции синаптических контактов может значительно меняться в процессе жизнедеятельности.

Различные отделы головного мозга — особенно экранные центры корковых структур — отличаются степенью сложности синаптоархитектоники. Сложные синаптические устройства гломерулярного типа, дивергентного

и конвергентного усложнения характерны для ядерных образований головного мозга и коры мозжечка. Основным отличием синаптоархитектоники коры большого мозга является значительное содержание в ней аксошипикиковых синапсов с шипиковым аппаратом и касательных синапсов.

По характеру постсинаптического потенциала синапсы делятся на возбуждающие и тормозные. Четкие структурные эквиваленты тормозных и возбуждающих синапсов отсутствуют. Поэтому только иммуоцитохимическое определение наличия тормозных (лиганды — ГАМК, глицин) или возбуждающих (лиганды — глутамат, аспартат, ацетилхолин, катехоламины) рецепторов является доказательством функционального типа синапса.

Принципиальная структурная организация различных типов межнейронных синапсов во многом сходна. Химические синапсы имеют ярко выраженную асимметричную организацию.

В синапсе по направлению распространения нервного импульса выделяют пресинаптическую зону (элемент, часть), синаптическую щель и постсинаптическую зону (см. рис. 9.26). Основными частями пресинаптической зоны являются: 1) цитоскелет терминали и его специализированные гексагонально расположенные парамембранные филаментозные образования — плотные проекции, составляющие основу пресинаптической решетки; 2) однородная или смешанная (гранулярные, агранулярные, крупные, мелкие) группа синаптических пузырьков; 3) единичные или многочисленные митохондрии; 4) микротрубочки; 5) элементы АЭС; 6) микропиноцитозные инвагинации, осуществляющие транспортные функции.

Цитоскелет терминали состоит из филаментов диаметром 6—12 нм и длиной 35—180 нм. Размеры ПП варьируют в широких пределах: высота — от 30 до 80 нм, ширина — от 35 до 100 нм. В среднем на один синапс ЦНС приходится около 16 ПП. В состав цитоскелета терминали и ПП входят основные и минорные белки цитоскелета. Большая часть синаптических пузырьков в пресинаптическом окончании находится в стороне от активных зон в так называемом «резервном пуле» и перемещается к последним при возбуждении пресинаптического отдела аксона. Взаимосвязь синаптических пузырьков с цитоскелетом осуществляется посредством синапсина I и II и регулируется ионами кальция/кальмодулином. Синапсин I и II — фибриллярные фосфопротеины, встроенные в мембрану маленьких синаптических пузырьков. Они как бы пронизывают двойной липидной бислой мембраны. Синапсин I способен взаимодействовать со многими белками цитоскелета — актином, тубулином, спектрином и белками нейрофиламентов. Особое значение имеет его связь с актином (белок участвует также в связывании глобулярного актина в филаменты). При фосфорилировании синапсина I Ca^{2+} /кальмодулин-зависимой протеинкиназой II происходит его высвобождение из мембраны синаптического пузырька и соответственно ослабление связи пузырька с цитоскелетом, что позволяет ему начать перемещаться к активной зоне синапса. Именно синапсин I обеспечивает поддержание резервного пула синаптических пузырьков в стороне от активной зоны.

Синапсин II не способен фосфорилироваться Ca^{2+} /кальмодулин-зависимой киназой II и, по-видимому, более прочно связывает синаптические пузырьки с цитоскелетом. Синапсин II не участвует в быстрых процессах в пресинаптических окончаниях, как синапсин I, и имеет значение в более медленных и длительных изменениях пресинаптического окончания.

ПП фиксируются к внутримембранным гексагонально расположенным белковым якорным частицам пресинаптической мембраны с помощью фодрина. Пресинаптическая мембрана активной зоны контакта, без учета размеров парамембранных филаментозных образований цитоскелета, несколько (= на 10%) тоньше мембраны других отделов терминали и отличается от них содержанием различных фосфолипидов, ганглиозидов, цереброзидов. Кроме белков фиксации цитоскелета пресинаптическая мембрана содержит различные рецепторные, специфические и неспецифические транспортные системы, системы захвата и инактивации свободных нейромедиаторов, потенциал-зависимые и потенциал-независимые ионные каналы, молекулы адгезии. Особенностью мембраны пресинаптического окончания является наличие большого количества кальциевых потенциал-зависимых ионных каналов, быстро и резко изменяющих проницаемость мембраны для ионов кальция при ее деполяризации. Это приводит к повышению внутриклеточного уровня кальция и инициации секреции нейромедиатора.

В пресинаптических окончаниях имеются также разнообразные рецепторы (связанные с G-белком или обладающие тирозинкиназной активностью), регулирующие потенциал-независимые ионные каналы или активность вторичных внутриклеточных посредников (цАМФ, цГМФ, протеинкиназы). Эти рецепторы могут быть ауторецепторами, взаимодействующими с нейромедиаторами секретируемыми окончанием и осуществляющими обратную связь при их выделении, или гетерорецепторами, отвечающими на сигналы от других клеток нервной системы. Пресинаптический контроль со стороны других нейронов может быть как возбуждающим, увеличивающим выделение нейромедиатора синапсом, так и тормозным, снижающим выделение нейромедиатора, что модулирует эффективность работы синапса. Рецепторы пресинаптического окончания способны связывать нейротрофические факторы, нейротоксины и лекарственные препараты. Значимыми компонентами плазмолеммы пресинаптического окончания являются транспортные системы обратного захвата нейромедиаторов или продуктов их метаболизма.

Основная функция пресинаптической зоны химического синапса — превращение электрического импульса в адекватный экзоцитоз синаптических пузырьков и выделение определенного количества нейромедиатора.

Механизмы секреции нейромедиаторов. Секреция нейромедиатора/ов осуществляется механизмом регуляторного экзоцитоза содержимого синаптических пузырьков в синаптическую щель. Механизм экзоцитоза мелких синаптических пузырьков изучен наиболее детально и установлено, что он принципиально не отличается от процесса экзоцитоза содержимого везикул в других клетках. В экзоцитозе маленьких синаптических везикул участвуют

белки самих пузырьков, белки цитозоля и плазматической мембраны активной зоны.

Судьба мелких и больших гранулярных пузырьков принципиально различна. Нейропептиды синтезируются в перикарионе, упаковываются в большие пузырьки в комплексе Гольджи и током аксоплазмы доставляются в терминальные разветвления аксона. Мелкие синаптические пузырьки образуются в пресинаптических отделах аксонов и являются «динамическими» структурами, участвуя в «цикле синаптических пузырьков». Отдельные белки синаптических пузырьков синтезируются в перикарионе и доставляются быстрым аксотоксом в терминальные ветвления аксонов. В разных пресинаптических окончаниях даже одной терминальной веточки аксона маленькие синаптические пузырьки различаются по составу мембранных белков, что обеспечивает уникальность каждого синапса.

Поведение больших синаптических пузырьков с нейропептидами и мелких с классическими нейромедиаторами также отличается при возбуждении пресинаптического окончания. Экзоцитоз больших пузырьков происходит при высокочастотном возбуждении пресинаптического аксона, а мелкие секреторируют нейромедиаторы даже в ответ на одиночные импульсы.

В «цикле синаптических пузырьков» выделяют несколько стадий. На стадии «стыковки» (docking) синаптические пузырьки находятся на расстоянии меньше своего диаметра от плазматической мембраны, однако без прохождения следующей стадии «созревания» (priming) они не способны к экзоцитозу в ответ на повышение уровня Ca^{2+} . В процессе созревания формируется так называемый «ядерный комплекс» (core complex) из двух белков плазматической мембраны (синтаксина и SNAP-25) и одного белка мембраны пузырька (синаптобrevина/VAMP). Образовавшийся ядерный комплекс служит рецептором для SNAP и фактора роста нервов (NSF). Повышение содержания ионов Ca^{2+} при возбуждении пресинаптического окончания приводит к полному слиянию мембран и экзоцитозу содержимого везикул. Действие Ca^{2+} связано с его влиянием на белок мембраны синаптических пузырьков — синаптотагмин. Большое значение для полного слияния мембран имеет NSF, который за счет энергии АТФ «разрывает» образовавшийся белковый ядерный комплекс, что приводит к слиянию фосфолипидных слоев контактирующих мембран пузырька и плазматической мембраны и образованию поры.

Регулируемый экзоцитоз не является процессом «все или ничего» — у многих синаптических пузырьков первоначально формируется очень маленькая пора и выделяется только незначительная часть содержимого пузырька. Затем пора может находиться какое-то время в «нестабильном» состоянии и переходить из открытого в закрытое состояние и наоборот. Полагают, что это позволяет более точно коррелировать процессы электрического возбуждения и секреции химических веществ. Только часть синаптических пузырьков после завершения стадии созревания участвует в экзоцитозе, причем вероятность экзоцитоза одного синаптического пузырька в ответ на повышения уровня Ca^{2+} при поступлении одного потенциала

действия к пресинаптическому окончанию меньше 50%. Регулируют вероятность экзоцитоза пузырьков белки gab 3, действие которых противоположно влиянию сенсора Ca^{2+} — синаптотагмину. Вероятностный принцип деятельности синапсов как межклеточных коммуникационных контактов, по-видимому, есть самое принципиальное, что отличает нервную систему высших организмов, в том числе и человека, от ЭВМ с жесткой бинарной логикой взаимосвязи между элементами.

Квантовое, регулируемое механизмами экзоцитоза, выделение нейромедиаторов связано, в основном, с «везикулярным» (инкапсулированным) пулом нейромедиаторов. По современным данным, при активации межнейрональных синапсов происходит одновременное Ca^{2+} -зависимое выделение какого-то классического нейромедиатора (ГАМК, глутамат, ацетилхолин, катехоламины) и нейромодулирующих медиаторов пептидной природы. Кроме этого, существует фоновое выделение цитозольного (растворимого) нейромедиатора посредством диффузии (утечки) и специализированное Ca^{2+} -зависимое выделение растворимого нейромедиатора путем транспортных трансмембранных белковых систем типа медиафорина.

Основным структурным компонентом постсинаптического окончания является постсинаптическое уплотнение (ПУ). Индивидуальная организация ПУ различных синапсов зависит от наличия и степени выраженности трех его компонентов: а) располагающегося сразу под постсинаптической мембраной в виде однородного образования и отличающегося самой высокой электронной плотностью; б) со средней степенью электронной плотности; в) выявляющегося в виде дискретных субсинаптических тел округлой формы на равном расстоянии от постсинаптической мембраны. Компонент «в» образует постсинаптическую решетку. Основная масса синапсов ЦНС имеет четко выраженные компоненты «а» и «б». Средняя толщина ПУ варьирует от 20 до 70 нм. ПУ имеет смешанный филаментозно-гранулярный состав. В основе строения всех компонентов ПУ лежит волокнистая сеть, структурно связанная с постсинаптической мембраной. При этом компонент «а» ПУ состоит из филаментов диаметром 4 нм, компонент «б» — из более рыхло расположенных филаментов диаметром 9 нм. Сеть из этих более толстых фибрилл пронизывает всю толщину ПУ, фиксируется в отдельных гексагонально расположенных участках к белковым внутримембранным якорным частицам постсинаптической мембраны, распространяется на 100 нм вглубь и структурно объединяется с постсинаптическим цитоскелетом. Внутренняя организация филаментозных сетей ПУ неоднородна. ПУ построено так, что между субъединицами диаметром 18 нм, состоящих из тонких (4 нм) филаментов, располагаются короткие толстые ветвящиеся волокна и участки гранулярного материала. Скопления гранулярного материала отличаются по объему и форме, содержат биологически активные вещества, в том числе протеинкиназы и кальмодулин. ПУ имеет тесную структурную связь с шипиковым аппаратом и микротрубочками дендритов. Актиновые филаменты имеют большое значение в шипиках, где они могут участвовать в изменении их формы и в результате влиять на проведение возбуждения на основной

ствол дендрита. В постсинаптической зоне аксодендритических синапсов часто выявляются скопления рибосом, митохондрии, а в аксошипиновых синапсах — аксиально расположенные пучки филаментов, укрепляющих структуру шипика и определяющие изменение его конформации. Химический состав ПУ определяется наличием 15 основных и 10 минорных белков. Наибольшее внимание из них уделяется PSD-95, гуанилатциклаза ассоциированным белкам, денсинам.

Следует отметить высокую изменчивость структурных компонентов постсинаптических уплотнений, что может отражать разную эффективность синапса. Это связано с неодинаковым содержанием в этой области регуляторных белков нейрона. Основная функция постсинаптической зоны заключается в трансформации химического сигнала в возбуждающий или тормозной постсинаптический потенциал и электротоническое распространение его на постсинаптический нейрон. Реализация этих функций осуществляется за счет двух видов рецепторов — ионотропных и метаботропных. Это лиганд-зависимые рецепторы. Ионотропные рецепторы объединены в единый функциональный комплекс с ионселективными каналами и очень быстро регулируют ионный ток через мембрану. Метаботропные рецепторы, объединенные, в частности, с аденилатциклазой посредством ГТФ-связывающего внутримембранного G-белка, осуществляют регуляцию более медленно, опосредованно через цАМФ и протеинкиназное фосфорилирование белков ионселективных каналов.

При длительной стимуляции метаботропных рецепторов в результате каскада внутриклеточных реакций, опосредуемых протеинкиназами, факторами транскрипции, активируются гены раннего ответа (в частности *c-fos* и *c-jun*), способствующие экспрессии структурных генов, что приводит к различным долгосрочным структурно-функциональным пластическим изменениям синапсов (гипертрофия, усложнение пространственной организации), что сопровождается усилением их эффективности. Увеличение локальной концентрации Ca^{2+} в постсинаптической зоне в результате открытия ионселективных Ca^{2+} каналов, связанных с ионотропными рецепторами типа NMDA, приводит к активации Ca^{2+} /кальмодулин-зависимой протеинкиназы. Последняя играет ключевую роль при длительном возбуждении постсинаптической зоны и пространственной реорганизации синапсов. Кроме вышеназванных рецепторов и ионселективных каналов в структуру постсинаптической мембраны входят рецепторы различных нейротрофических факторов, рецепторы, связывающие токсины и лекарственные вещества.

Основной проблемой современной синаптологии является выяснение механизмов эффективности деятельности синапса, что отражает и его пластичность и, как полагает большинство исследователей, лежит в основе высших проявлений деятельности нервной системы — научения, памяти. Наиболее изученное в этом отношении — явление длительной синаптической потенциации (LTP) в гиппокампе, когда после серии импульсов синапс начинает отвечать на возбуждение с гораздо большей эффективностью (величина деполяризации становится значительно больше, чем после проведения

одного импульса). Одной из главных причин LTP в синапсах с основным возбуждающим нейромедиатором — глутаматом признается участие NMDA рецепторов и значительное повышение уровня ионов кальция в постсинаптическом окончании, что приводит к удалению ионов Mg^{2+} , закрывающих ионные каналы NMDA рецепторов и усилению поступления ионов кальция в клетку. Структурно LTP может отражаться в увеличении площади активной зоны (гипертрофия) синаптических контактов.

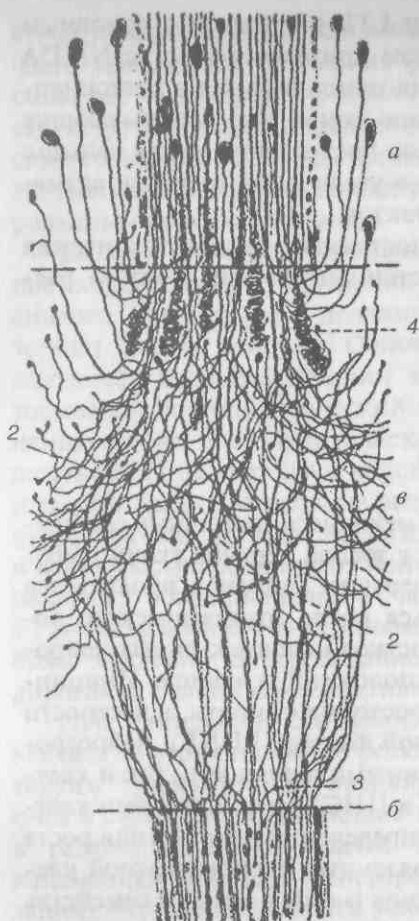
LTP может служить примером влияния постсинаптического окончания на пресинаптическое. В качестве таких «постсинаптических агентов» рассматриваются газы NO и CO.

Регенерация

Зрелые нейроны не способны делиться. Имеющиеся единичные сообщения о митотическом делении нервных клеток в зрелой нервной ткани требуют более конкретных подтверждений. Регенерация нейронов проявляется в способности их отростков восстанавливаться после травматического повреждения, а также росте и разветвлении отростков неповрежденных нейронов при гибели или повреждении рядом расположенных клеток. Иницирующими факторами регенерации являются ростовые факторы, в частности фактор роста нервов (NGF), мозговой ростовой фактор (BDNF), нейротрофины — 3, 4, 5, выделяющиеся как поврежденными нейронами, так и клетками макроглии, в особенности астроцитами в ЦНС и шванновскими клетками в периферической нервной системе. В определении направления роста отростков большое значение имеют МКА, связанные с плазмолеммой клеток, и растворимые факторы семейства нетринов (нетрин-1 и 2) и семейства коллапсинов/семафорина. Эти агенты позволяют отросткам нейронов, что особенно ярко выражено у аксонов, расти в необходимом направлении и восстанавливать утраченные связи.

Способность нейронов к арборизации своих отростков (дендритов и терминальных ветвлений аксонов) очень высока. Это позволяет компенсировать гибель погибающих нервных клеток и длительное время поддерживать выполнение многих, даже высших, функций нервной системы.

Подробно процесс регенерации отростков нейронов изучен в периферических нервах (рис. 9.27, 9.28). После перерезки нервного ствола в дистальной части происходит некроз осевых цилиндров (так называемая уоллеровская дегенерация) и развиваются изменения в перикарионах травмированных нейронов, ярко проявляющиеся в уменьшении числа канальцев гранулярной эндоплазматической сети — тигролизе. Судьба нейрона после перерезки его аксона или дендритов зависит от места травмы: если повреждены дистальные отделы отростка, то нейрон способен «пережить» травму и восстановить аксон или дендриты и их терминальные чувствительные окончания.



Однако если повреждение происходит вблизи перикариона, то нейрон обычно погибает.

Большое значение для восстановления аксонов имеют сохранившиеся шванновские клетки, которые «маркируют» направление роста отростка. Конус роста аксона движется на поверхности этих клеток, между плазмолеммой и базальной мембраной. Выделяемые шванновскими клетками нейротрофические факторы поглощаются аксоном и транспортируются в перикарион, где стимулируют синтез белка. Если аксон не «находит» «путь роста» по шванновским клеткам, то наблюдается хаотическое разрастание его разветвлений, что особенно ярко происходит в зоне травматизации.

Нейроглиальные клетки сохраняют способность делиться митозом на протяжении всей жизни организма. Они начинают активно размножаться при гибели нейронов и «замещают» их — развивается глиоз.

Рис. 9.27. Регенерация периферического нерва (по S. Ramon y Cajal, 1911):

a — центральная часть; *б* — периферическая часть; *в* — место травмы и разрастания веточек (1, 2, 3, 4) нервных волокон, направляющихся по ходу нерва и в ретроградном направлении

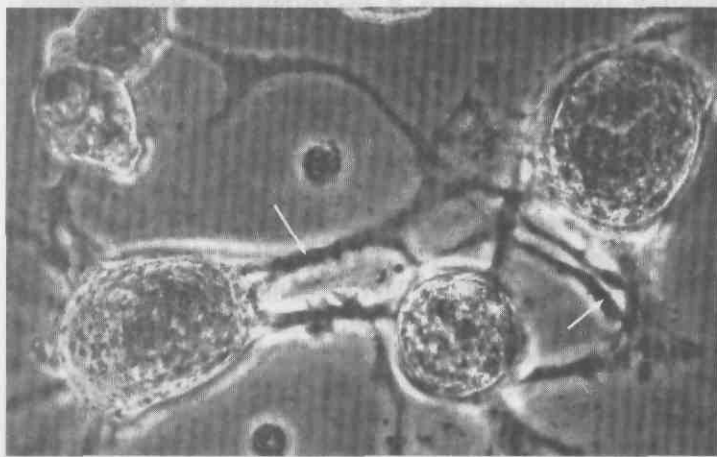


Рис. 9.28. Регенерировавшие в культуре ткани отростки нейронов (стрелки) формируют сплетение. Прижизненная микроскопия. Фазовый контраст (препарат О. С. Сотникова и И. А. Чистяковой). Ув. 400

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Вабиндра В. П., Брагина Т. А. Структурные основы межнейронной организации.— Л.: Наука, 1982.
- Корочкин Л. П. Нейрогенез и гены. Аналитические аспекты дифференцировки.— М.: Наука, 1991.— С. 28—56.
- Лаврентьев Б. И. Теория строения вегетативной нервной системы.— М.: Медицина, 1983.
- Олегов С. Н. Нейробиология.— СПб.: Наука, 1995.
- Поликов Г. И. Основы систематики нейронов новой коры большого мозга человека.— М.: Медицина, 1973.
- Ройтбак А. И. Глия и ее роль в нервной деятельности.— СПб.: Наука, 1993.
- Семченко В. В., Степанов С. С. Система субсинаптических единиц как универсальный системообразующий и регулирующий фактор синапсов головного мозга// БЭБМ.— 1997, № 7.— С. 4—12.
- Сосунов А. А., Чучков В. М. Концепции и принципы организации нервной системы// Рос. Морф. Вед.— 1995, № 1.— С. 57—61.
- Сотников О. С. Динамика структуры живого нейрона.— Л.: Наука, 1985.
- Сотников О. С. Функциональная морфология живого мягкотного нервного волокна.— Л.: Наука, 1976.
- Сотников О. С., Богута К. К., Голубев А. И., Миничев Ю. С. Механизмы структурной пластичности нейронов и филогенез нервной системы.— СПб.: Наука, 1994.
- Шаде Дж., Форд Д. Основы неврологии: Пер. с англ.— М.: Мир, 1976.
- Швалев В. Н., Сосунов А. А., Гуски Г. Морфологические основы иннервации сердца.— М.: Наука, 1992.
- Шенерд Г. Нейробиология (в двух томах): Пер. с англ.— М.: Мир, 1987.
- Alberts B., Bray D., Lewis J., Raff M., Roberts K., Watson J. D. Molecular biology of the cell. 3rd ed.— New York, London: Garland Publ., Inc., 1994.
- Benninghoff Anatomie. Makroskopische Anatomie, Embryologie und Histologie des Menschen. Bd. 2/ Herausg. D. Drenckhahn und W. Zenker. Munchen — Wien — Baltimore: Urban & Schwarzenberg, 1994.
- Benveniste E. N. Role of macrophages/microglia in multiple sclerosis and experimental allergic encephalomyelitis// J. Mol. Med.— 1997.— V. 75.— P. 165—173.
- Bern H. A., Knowles F. G. W. Neurosecretion. In: Neuroendocrinology/ eds. L. Martini, W. F. Ganong.— New York: Academic Press, 1966.— V. 1.— P. 139—186.
- Bloom F. E. Contrasting principles of synaptic physiology: peptidergic and non-peptidergic neurons// Central Regulation of the Endocrine System/ Eds. K. Fuxe, T. Hökfelt, R. Luft.— New York: Plenum Press, 1979.— P. 173—187.
- Cajal y Ramon S. Histologie du systeme nerveux de l'homme et des vertebres. 2 vols.— Paris: Maloine, 1909, 1911.
- Dermietzel R., Farooq M., Kessler-J. A., Althaus H., Hertzberg E. L., Spray D. C. Oligodendrocytes express gap junction proteins connexin32 and connexin45// Glia.— 1997.— V. 20.— P. 101—114.
- Fu S. Y., Gordon T. The cellular and molecular basis of peripheral nerve regeneration// Mol. Neurobiol.— 1977.— V. 14.— P. 67—116.
- Garthwaite J. Neural nitric oxide signalling// TINS.— 1995.— V. 18.— P. 51—56.
- Geppert M., Südhof T. C. Rab3 and synaptotagmin: the Yin and Yang of synaptic membrane fusion// Annu. Rev. Neurosci.— 1998.— V. 21.— P. 75—95.
- Gray E. G. Gray's Anatomy.— Edinburgh — London — Melbourne — New York: Longman, 1973.

- Guillemin R.* Peptides in the brain: the new endocrinology of the neuron (Nobel Lecture)// *Science*.— 1978.— V. 202.— P. 390—402.
- Halata Z., Munger B. L.* The ultrastructure of Ruffini and Herbst corpuscles in the articulate capsule of domestic pigeon// *Anat. Rec.*— 1980.— V. 198.— P. 681—692.
- Harvey A. R., Kendall C. L., Sykova E.* The status and organization of astrocytes, oligodendroglia and microglia in grafts of fetal rat cerebral cortex// *Neurosci. Lett.*— 1997.— V. 228.— P. 58—62.
- Hirokawa N.* Axonal transport and the cytoskeleton// *Curr. Opin. Neurobiol.*— 1993.— V. 3.— P. 724—731.
- Linskey M. E.* Glial ontogeny and glial neoplasia: the search for closure// *J. Neurooncol.*— 1997.— V. 34.— P. 5—22.
- Livett B. G.* Axonal transport and neuronal dynamics: contributions to the study of neuronal connectivity// *Neurophysiology II*// Ed. R. Porter. Baltimore: University Park Press.— 1976.— V. 10.— P. 37—124.
- Martinez-Rodriguez R., Martinez-Murillo R.* Molecular and cellular aspects of neurotransmission and neuromodulation// *Int. Rev. Cytol.*— 1994.— V. 149.— P. 217—292.
- Ochs S.* Axoplasmic transport in peripheral nerve and hypothalamo-neurohypophyseal system. In: *Hypothalamic Peptide Hormones and Pituitary Regulation*. New York: Plenum Press, 1977.— P. 13—40.
- Peters A., Palay S. L., Webster H.* The fine structure of the nervous system. The neuron and supporting cells. 2nd ed.— Philadelphia: Saunders, 1991.
- Pevsner J., Scheller R. H.* Mechanisms of vesicles docking and fusion: insights from the nervous system// *Curr. Opin. Cell Biol.*— 1994.— V. 6.— P. 555—560.
- Pickering B. T.* The neurosecretory neurone: a model system for the study of secretion// *Essays Biochem.*— 1978.— V. 14.— P. 45—81.
- Porter J. T., McCarthy K. D.* Astrocytic neurotransmitter receptors in situ and in vivo// *Prog. Neurobiol.*— 1977.— V. 51.— P. 439—455.
- Rao M. S., Landis S. C.* Cell interactions that determine sympathetic neuron transmitter phenotype and the neurokinins that mediate them// *J. Neurobiol.*— 1993.— V. 24.— P. 215—231.
- Rutishauser U.* Adhesion molecules of the nervous system// *Curr. Opin. Neurobiol.*— 1993.— V. 3.— P. 709—715.
- Scharrer E., Scharrer B.* Neuroendocrinology. New York: Columbia University, 1963.
- Scharrer E., Scharrer B.* Secretory cells within the hypothalamus. In: *The Hypothalamus. Association for Research on Nervous and Mental Disease*. New York: Hafner, 1940.— P. 170—194.
- Shrikant P., Benveniste E. N.* The central nervous system as an immunocompetent organ: role of glial cells in antigen presentation// *J. Immunol.*— 1996.— V. 157.— P. 1819—1822.
- Sonnwald U., Westergaard N., Schousboe A.* Glutamate transport and metabolism in astrocytes// *Glia*.— 1997.— V. 21.— P. 56—63.
- Steward O., Banker G. A.* Getting the message from the gene to the synapse: sorting and intracellular transport of RNA in neurons// *TINS*.— 1992.— V. 15.— P. 180—186.
- Südhof Th. C.* The synaptic vesicle cycle: a cascade of protein-protein interactions// *Nature*.— 1995.— V. 375.— P. 645—653.

ТКАНИ ВНЕЗАРОДЫШЕВЫХ ОРГАНОВ МЛЕКОПИТАЮЩИХ

Общая характеристика, источники развития и классификация

К внезародышевым органам млекопитающих относят такие структурные образования, которые существуют и функционируют только в пренатальном периоде онтогенеза. Они образуют послед, обеспечивающий двустороннюю связь между организмами матери и плода и рождающийся вслед за плодом. В состав последа входят плацента, плодные оболочки и пуповина (рис. 10.1).

Структурное и функциональное становление всех зародышевых органов, а также особенности дифференциации их тканей связаны с возникновением в эволюции позвоночных внутриутробного развития. Оплодотворение и дробление у человека происходит в яйцеводе, причем дробление заканчивается образованием бластоцисты. В составе последней различаются наружные покровные клетки, называемые трофэктодермой и внутренняя клеточная масса. Заполненная жидкостью полость называется бластоцелом (рис. 10.2).

Трофобласт — эволюционное новоприобретение плацентарных млекопитающих и в структурном отношении является собирательным понятием. В отличие от всех других дефинитивных и внезародышевых тканей он имеет свой, только ему присущий внеэмбриональный источник развития — трофэктодерму. В зависимости от типа плацентации трофобласт может сохранять клеточное строение на протяжении всего пренатального периода либо на самых ранних этапах эмбриогенеза подвергаться



Рис. 10.1. Расположение плода и внезародышевых органов в полости матки (по Б. Пэттену, 1959):

1 — пупочный канатик; 2 — пупочные (аллантоидные) сосуды; 3 — желточный мешок; 4 — амнион; 5 — внезародышевый целом; 6 — хорион

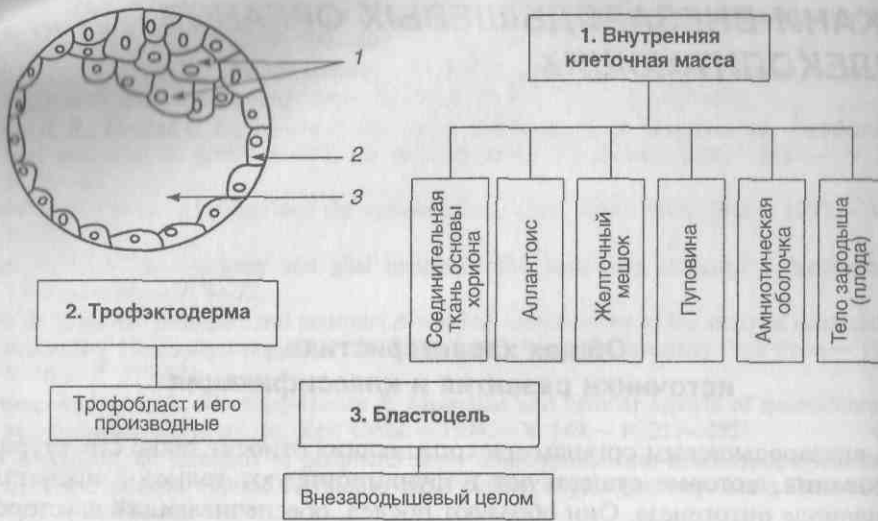


Рис. 10.2. Дифференцировка элементов бластоцисты

структурной перестройке, давая, в зависимости от вида животного, все многообразие клеточных и неклеточных форм трофобласта. При этом в примитивных плацентах трофобластическое покрытие хориальных ворсинок в полной мере сохраняет эпителиоморфный вид, в то время как у особей с интерстициальным типом плацентации трофобластическая выстилка местами утрачивает черты истинного эпителия и не может быть с определенностью отнесена к какому-либо известному типу эпителиев. В последнем случае можно выделить два принципиально отличных в функциональном и структурном отношении варианта. Первый — это клеточные и плазмодимальные трофобластические структуры, формирующие собственно трофобластическую выстилку хориальных ворсинок, трубочек, балок и др., изначально ориентированные на выполнение многообразных функций плаценты (трофика, дыхание, выделение). Именно они вместе со стромальными элементами формируют плацентарный барьер. И второй — клетки и многоядерные трофобластические структуры, обладающие способностью к миграции, эндомитотической редупликации и функционально более специализированные.

Эпителиальные выстилки других внезародышевых органов равно, как и мезенхима и внеэмбриональная соединительная ткань, являются производными внутренней клеточной массы бластоцисты. Сама внутренняя клеточная масса идет на построение не только внезародышевых органов, но и является источником развития соединительной ткани хориона (плаценты) и тканей зародыша. Естественно предположить, что в морфологии эпителиев и соединительной ткани внезародышевых органов должно быть много общего со строением одноименных дефинитивных тканей плода. Вместе с тем гистогенез тканей внезародышевых органов протекает в условиях бо-

лее жесткой временной и пространственной детерминации, и это обстоятельство, а также характер трофобласто-соединительнотканых взаимоотношений накладывают отпечаток на гистогенез составляющих их тканей, делая последние непохожими по своей гистофизиологии на дефинитивные ткани.

К тканям внезародышевых органов (рис. 10.3) относят ряд эпителиальных либо эпителиоморфных (например, амниотический, желточный эпителий, трофобластическая выстилка) и соединительных тканей (мезенхима, внеэмбриональная соединительная ткань амниона, аллантаоиса, желточного мешка, хориона, пуповины).

Общие свойства тканей внезародышевых органов и их отличия от дефинитивных сводятся к следующему: 1) дифференциация таких тканей является сокращенной и ускоренной; 2) «провизорный» эпителий выполняет функции разных дефинитивных эпителиев (покровную, гормонпродуцирующую, всасывающую, секреторную); 3) соединительная ткань отличается скудным набором клеточных форм и содержит много аморфного вещества, богатого гликозаминогликанами; 4) старение тканей внезародышевых органов происходит очень быстро — к концу внутриутробного развития.

Продолжительность беременности у различных видов млекопитающих широко варьирует от 18—19 суток у мышей до 625 суток у слонов. Из всех внезародышевых образований плацента как орган закладывается первой, занимает центральное место в системе мать — внезародышевые органы —

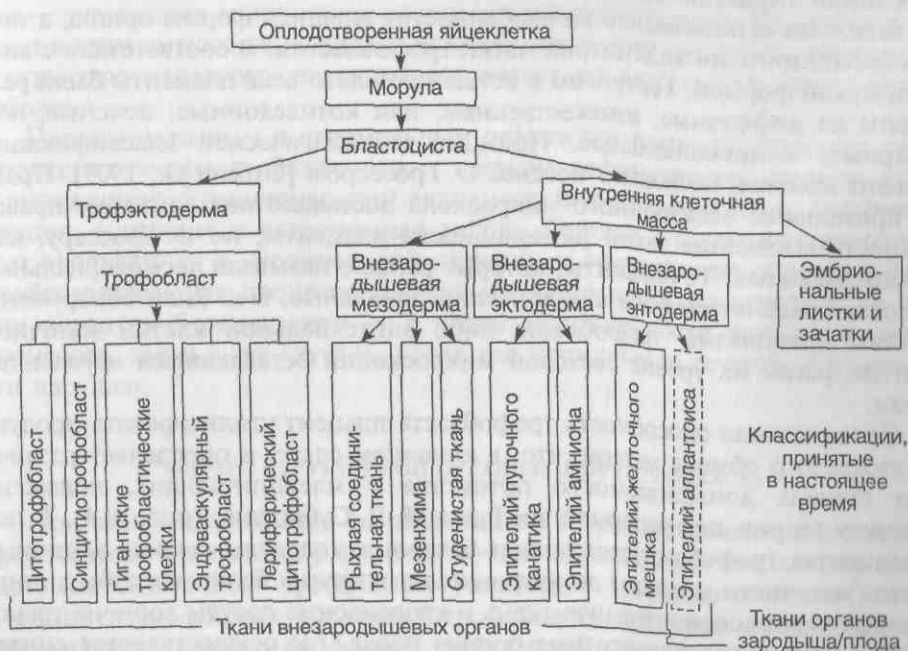


Рис. 10.3. Схема дифференциации тканей внезародышевых органов плода

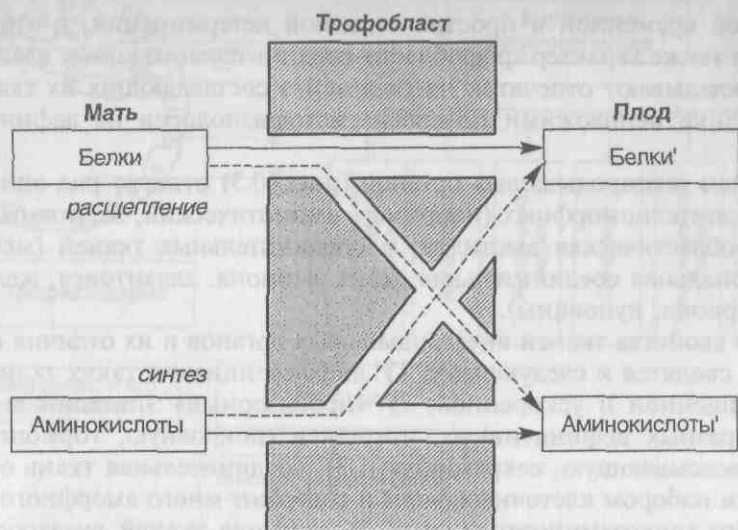


Рис. 10.4. Схема, изображающая два типа плацентарной трофики (по М. Я. Субботину, 1976)

плод и завершает свою многогранную деятельность с окончанием беременности, когда наступают роды.

Ранние попытки создать классификацию плацент относят к началу XX века; они основывались на особенностях внешней формы органа, а также степени инвазии эндометрия матки трофобластом. В соответствии с анатомической формой, Гертвигом в конце прошлого века плаценты были разделены на диффузные, множественные, или котиледонные, поясные, или зонарные, и дискоидальные. Принцип гистологической классификации плацент изложен несколько позднее О. Гроссером [Grosser O., 1909]. Правда, применение электронного микроскопа поставило под сомнение правомочность выделения такой разновидности плаценты, по О. Гроссеру, как десмохориальная. Те плаценты, которые раньше называли десмохориальными, стали рассматриваться как эпителиохориальные, т. к. были обнаружены участки цитоплазмы трофобласта либо эпителиальной клетки маточной крипты, ранее на уровне световой микроскопии остававшиеся неразличимыми.

Неодинаковая способность трофобласта плацент утилизировать продукты азотистого обмена матери, что, в конечном счете, и определяет различную степень доношиваемости потомства у млекопитающих, положена в основу теории плацентарной трофики М. Я. Субботина (рис. 10.4). В полуплацентах трофобласт расщепляет белковые молекулы секрета маточных желез (маточного молочка) до аминокислот и других белковых субъединиц, которые через соединительную ткань и кровеносные сосуды хориона транспортируются в паренхиматозные органы плода, где осуществляется синтез эмбриоспецифических белков. В истинных (гемо- и вазохориальных) пла-

центрах белоксинтетическая способность присуща преимущественно трофобласту, паренхиматозные же органы плода здесь включаются в синтез белка на заключительных этапах беременности.

Термин «трофобласт» был введен голландским эмбриологом А. Хуббрехтом (1888). Началом существования его как автономной ткани следует считать конец первой недели беременности. Именно в это время начинается дивергентное развитие внезародышевых органов и собственно органов плода человека. В бластоцисте дифференцируются трофэктодерма и внутренняя клеточная масса, возникает бластоцель (см. рис. 10.2). В начале второй недели развития и в истинных плацентах, и в полуплацентах начинает формироваться тот или иной присущий данному виду тип маточно-плацентарных взаимодействий. Орган соединения или разобщения двух организмов продолжает структурно и функционально совершенствоваться, при этом хорион и плаценту в любой момент беременности можно, по М. Я. Субботину, рассматривать как зрелые, ибо они адекватно выполняют свои задачи для каждого из этапов онтогенетического развития организма (эмбрионального, предплодного и плодного).

По сложившимся в плацентологии представлениям, трофэктодерма на самых ранних этапах развития организма дает начало только трофобласту в различных его структурных вариантах. Внутренняя клеточная масса является источником тканей как эмбриона, так и внезародышевых органов. Из внутренней клеточной массы выселяются мезенхимные клетки, принимающие участие в образовании соединительнотканной основы всех органов — участников материнско-плодных взаимоотношений. Плацента и хорион в этом смысле не являются исключением; доля соединительной ткани в структуре некоторых их типов составляет до двух третей массы органа и более.

Паренхиматозным и стромальным элементом плаценты присущи те же гистогенетические свойства, что и клеткам дефинитивных органов плода с выраженной функциональной активностью — пролиферация, дифференциация, миграция и естественная гибель. Однако в различных плацентах они проявляются в неодинаковой степени, и соотношение основных формообразовательных процессов может меняться как в зависимости от стадии развития беременности, т. е. фазы напряженности функциональных процессов, так и в тех случаях, когда ход нормального течения беременности нарушен.

ФОРМЫ СТРУКТУРНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ТРОФОБЛАСТА

При всем многообразии встречающихся в природе плацент морфология производных трофэктодермы достаточно ограничена — это цитотрофобласт, или клеточный трофобласт, гигантские трофобластические клетки и синцитиотрофобласт (симпластотрофобласт). Наиболее распространенной является клеточная форма трофобласта — цитотрофобласт, которая представлена в диффузных плацентах непарнокопытных, но также широко

встречается и в плацентах жвачных парнокопытных, хищных, грызунов, рукокрылых, приматов и человека. Разновидностью цитотрофобласта является периферический, или дополнительный, цитотрофобласт, возникающий на ранних этапах плацентации вследствие усиленной пролиферации цитотрофобласта хориальных ворсинок либо трофобластических трубочек (у хищных). Эти разрастания широко распространены в вазо- и гемохориальных плацентах.

Периферический цитотрофобласт — это, как правило, одноядерные трофобластические клетки, контактирующие с децидуальными и вместе с последними принимающие участие в образовании фибриноида — аморфного межклеточного материала, вероятно, выполняющего в истинных плацентах иммунопротективные функции.

У человека и приматов в плацентах, где трофобласт омывается кровью материнских лакун, пограничной трофобластической формой является синцитиотрофобласт (симпластотрофобласт, плазмодиотрофобласт, хориальный симпласт). Синцитиотрофобласт хориальных ворсин — многоядерная структура, которая сохраняет до конца сосуществования двух организмов свою структурную и функциональную мозаичность. Синцитиотрофобласт можно найти также в плаценте грызунов, насекомоядных и хищных млекопитающих.

Особое место в морфофункциональной организации производных трофэктодермы занимают гигантские трофобластические клетки плаценты жвачных парнокопытных и мозоленогих — диплокариоциты. Они возникают из одноядерных предшественников — преддиплокариоцитов, организация хроматина которых напоминает таковую двуядерных гигантских трофобластических клеток. Как те, так и другие клетки являются полиплоидными и содержат ДНК в каждом ядре, которое соответствует тетра- и октаплоидному набору хромосом.

В цитоплазме диплокариоцитов рядом с ядрами-партнерами иногда наблюдаются аксессуарные диплоидные ядра. Появление их объясняют как результат амплификации генома; при этом количество диплокариоцитов с аксессуарными ядрами может заметно увеличиваться при гестозах у животных. Описана миграция диплокариоцитов в эпителиальную выстилку маточных крипт, на основании чего высказывается точка зрения об их эндокринной функции в плаценте жвачных. Вместе с тем функциональное назначение диплокариоцитов до сих пор окончательно не выяснено.

Наблюдения, проведенные в ходе сравнительного изучения диплокариоцитов в плацентах коровы и лося в норме и при гестозоподобных состояниях, позволяют убедиться в том, что в цитофизиологии гигантских трофобластических двуядерных клеток и синцитиотрофобласта гемохориальных плацент много общего. Высказана точка зрения о диплокариоцитах множественных плацент как abortивной форме хориального симпласта.

У грызунов пограничные с децидуальной оболочкой трофобластические структуры становятся гигантскими и обычно полиплоидными. При этом ги-

гантские трофобластические клетки подразделяются на первичные, вторичные и третичные, и, возникая в разное время, они различаются по своей способности к фагоцитозу и миграции в ткани матки. Инвазивная и фагоцитарная функции гигантских клеток плаценты грызунов обеспечивают, с одной стороны, установление маточно-плацентарных взаимодействий и, с другой — трофическую и защитную функции, не позволяя прежде времени развиться реакции отторжения со стороны матки.

СОЕДИНИТЕЛЬНАЯ ТКАНЬ ХОРИОНА

Соединительная ткань хориона, как и других внезародышевых органов, характеризуется относительной бедностью клеточными элементами и обилием основного вещества. Обычно встречаются клетки фибробластического ряда, адвентициальные клетки, лимфоциты, клетки типа Кашенко—Гофбауэра. Соединительной ткани много в крупных плацентах (множественная жвачных парнокопытных, диффузная непарнокопытных и дискоидальная человека и приматов). В плацентах лабораторных грызунов соединительная ткань выявляется с большим трудом.

Темп созревания соединительной ткани хориальных ворсинок не одинаков и не зависит от срока плацентации. В ствольных и промежуточных по калибру ворсинах структура рыхлой волокнистой соединительной ткани типична, в концевых же ворсинках она сохраняет мезенхимоподобную организацию до конца беременности.

В образовании всех внезародышевых органов большую роль играет внезародышевая мезодерма, которая возникает в начальных фазах имплантации путем выселения отростчатых клеток в полость бластоцисты. Существуют две точки зрения, указывающие на источник происхождения клеток внезародышевой мезодермы. Одни эмбриологи считают, что такие клетки мигрируют из внутренней клеточной массы, а другие — из трофобласта. Внезародышевая мезодерма образует слой клеток, прилегающих к трофобласту и окружающих амниотический и желточный мешки, и рано дифференцируется в эмбриональную соединительную ткань.

Плацента человека

Название органа происходит от *лат.* *placenta* — пирог, лепешка, оладья. Действительно, в конце беременности плацента представляет собой мягкий диск диаметром 15—18 см, толщиной в центральной части — 2—4 см, массой около 500—600 г. Общая поверхность хориальных ворсинок — около 16 м², а площадь их капилляров — 12 м². У человека плацента является гемохориальной. Ворсинки хориона в процессе развития органа полностью разрушают все слои эндометрия (эпителий, строму, стенку сосудов) и находятся в материнской крови лакун. Плацента формируется к концу третьего

месяца беременности, в этот период ее масса достигает 30 г. В дальнейшем меняется система структур, обеспечивающих функции плацентарного барьера, нарастают масса и размеры органа. Обычно плацента локализуется в матке на ее передней или задней поверхности, иногда в области дна. Клиническое значение имеют такие показатели, как форма и масса плаценты. Между массой плаценты и плода сохраняются, как правило, устойчивые соотношения. Они выражаются специальным показателем, который назван плацентарно-плодным коэффициентом (ППК). Он равен $1/5-1/7$ (0,13—0,19); у недоношенных детей ППК более 0,2. Гипоплазия плаценты (ППК менее 0,13) сочетается с внутриутробной смертью плода от асфиксии. При гиперплазии плаценты ППК возрастает. Это можно наблюдать при перенесенной беременности, диабете матери и в других случаях.

Форма плаценты также может меняться, причем при одних изменениях плод страдает, другие же не оказывают на него пагубного воздействия. К первым относят плаценту, окруженную валиком, окруженную ободком, пленчатую и поясную. Ко второй группе — плаценту окончатую, двулобовую, многолобовую и с добавочными дольками. Большое клиническое значение приобретают аномалии локализации плаценты. Особое внимание акушера привлекают случаи предлежания плаценты, когда она располагается в области нижнего сегмента матки. При любом из видов предлежания плаценты (краевом, боковом или центральном) антенатально или в родах возникает кровотечение, в связи с чем необходимо срочное медицинское вмешательство. Современные технические возможности, особенно ультразвуковая эхолокация, позволяют в разные сроки беременности достоверно локализовать плаценту, а нередко и определить ее макроскопические особенности.

В плаценте различают две поверхности. Та из них, которая обращена к плоду, называется плодной. Она покрыта амнионом, через который просвечивают крупные сосуды. При патологии меняется ее цвет, она может быть пропитана и окрашена меконием, что постоянно наблюдается при перенесенной беременности или мертворождении. При антенатальной смерти плода цвет тканей бывает зеленоватым, а при интранатальной — буро-коричневым.

Материнской поверхностью плаценты называют ту, которая обращена к стенке матки. При внешнем осмотре ее обращает на себя внимание серо-красный цвет и шероховатость. Цвет этой поверхности также может меняться при неблагоприятном течении беременности: побледнение встречается при гемолитической болезни или при нарушении кровообращения в фетальных сосудах. Багрово-красный цвет наблюдается при застойных явлениях. На этой поверхности часто обнаруживают участки, в которых откладываются соли кальция — так называемые белые инфаркты.

Со стороны материнской поверхности плацента разделяется на 12—20 долек — котиледонов (котиледон — *греч.* шупальцы полипа). Наружный пограничный слой содержит истонченную базальную пластинку, получившую свое название от *англ.* «basal plate». Глубже находятся основная масса

ворсинок хориона и межворсинковые пространства. Существует несколько схем плацентарного кровообращения: выделяют хориальные ворсинки, которые срастаются посредством периферического цитотрофобласта с материнскими тканями (якорные), и ворсинки, свободно колеблющиеся в материнской крови лакун (ветвистые). От хориальной пластинки, которая от амниона, покрывающего плодную часть плаценты, отделяется амниохориальным пространством, растут по направлению к децидуальной оболочке стволые ворсинки. От последних начинаются многочисленные разветвления ветвистых ворсинок. Между котиледонами находятся перегородки, не достигающие хориальной пластинки (рис. 10.5). Начинаются они от базальной пластинки и состоят из двух разных тканей. Основание и центральную часть перегородки образуют децидуальные клетки, остальное — периферический цитотрофобласт.

Основную массу плаценты составляет ворсинковый хорион (рис. 10.6). Наружный покров ворсинок хориона является истинным симпластом, т. е. межклеточных границ в нем не обнаружено; наиболее распространенное его название — синцитиотрофобласт (симпластотрофобласт). На апикальной поверхности трофобласта ворсинок имеются микроворсинки, образующие щеточную кайму. Они состоят из структур сердцевинки, покрытых плазматической мембраной, и подобны микроворсинкам эпителиоцитов тонкой кишки и почки. Длина микроворсинок колеблется от 0,5 до

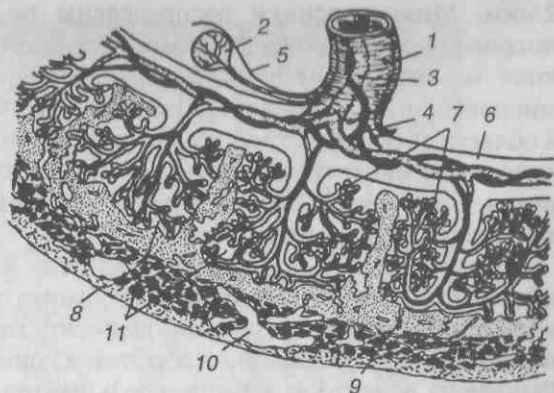


Рис. 10.5. Схема строения плаценты человека (по А. Г. Кнорре, 1967):

1 — пупочный канатик; 2 — желточный мешок; 3 — пупочная артерия; 4 — пупочная вена; 5 — амнион; 6 — хорион; 7 — ворсинки хориона; 8 — стенка матки; 9, 10 — материнские сосуды (9 — артерии, 10 — вены); 11 — кровеносные лакулы

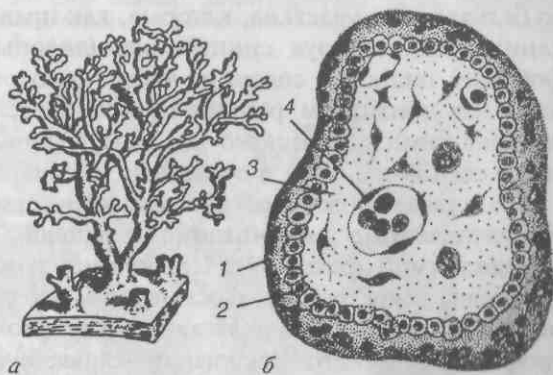


Рис. 10.6. Ворсинки хориона плода человека (по А. Г. Кнорре, 1967):

а — общий вид ворсинок с ее разветвлениями; б — поперечный разрез одной из ветвей ворсинки; 1 — синцитиотрофобласт; 2 — цитотрофобласт; 3 — соединительная ткань; 4 — кровеносный сосуд

2 мкм. Микроворсинки распределены по поверхности симпластического покрова неравномерно. Местами (где много длинных микроворсинок) имеются некротические зоны и зоны регенерации. Плотность распределения микроворсинок — около 1200 млн/см². Плазмолемма синцитиотрофобласта в области перехода в трофобластический покров неровная и образует многочисленные инвагинации, под микроворсинками много пиноцитозных пузырьков и вакуолей. Число и размер вакуолей меняется, каждая из них окружена гладкими мембранами.

Щеточная кайма принимает участие в транспорте специфических веществ. В ней выявлены иммуноглобулин, железо, трансферрин, ферритин, витамин В₁₂, фолаты, кальций, аминокислоты, глюкоза, кортикостерон, липопротеины — соединения, обеспечивающие работу транспортных систем. Выявлены рецепторы к гормонам и факторам риска — инсулину, соматомедину, эпидермальному фактору роста, хориальному гонадотропину. Группу прочих рецепторов характеризуют бета-адренергические и холинергические агенты, опиаты. Высока активность ферментов — фосфатаз, пептидаз, галактозилтрансферазы, гамма-глутаминтранспептидазы. Здесь также много белков и антигенов и таких небелковых компонентов, как липиды, углеводы и сиаловые кислоты.

В ворсинках зрелой плаценты трофобластический покров содержит много безъядерных участков, которые, как правило, контактируют с фетальным капилляром, образуя синцитиокапиллярные мембраны. Цитоплазма трофобласта таких зон содержит много фагосом с молекулами ферритина. Это является признаком резорбционной деятельности трофобласта. Опорный аппарат симпластического покрова ворсинок составляют тонофиламенты, часто соединяющиеся в отдельные пучки.

Базальная поверхность симпластического покрова ворсинок образует многочисленные выпячивания пальцевидной формы, которые покрыты плазмолеммой (рис. 10.7). Цитоплазма синцитиотрофобласта имеет много органелл, секреторных и осмиофильных гранул. Ядра здесь, в основном, овальной формы, располагаются неравномерно. Базофилия поверхности трофобластического покрова обусловлена наличием несультатированных полисахаридов, а содержание различных веществ и активность ферментов весьма варьирует, что может указывать на существование различных функциональных зон хориального симпласта. Выраженная базофилия трофобластической выстилки зависит от высокого содержания рибонуклеопротеидов. В цитоплазме синцитиотрофобласта хорошо развита эндоплазматическая сеть, как гранулярная (ГЭС), так и агранулярная (АЭС), встречаются и полисомы. Эндоплазматическая сеть часто концентрируется в более глубоких ее частях; ее цистерны расширены. В середине беременности много рибосом, свободных или связанных с эндоплазматической сетью. В конце беременности количество их заметно уменьшается. Митохондрии небольшие, а на единицу объема их больше, чем в цитотрофобласте. Лизосомы варьируют в топографии и количестве. Много мелких и крупных осмиофильных гранул. Ядра синцитиотрофобласта очень плотные, особенно по периферии,

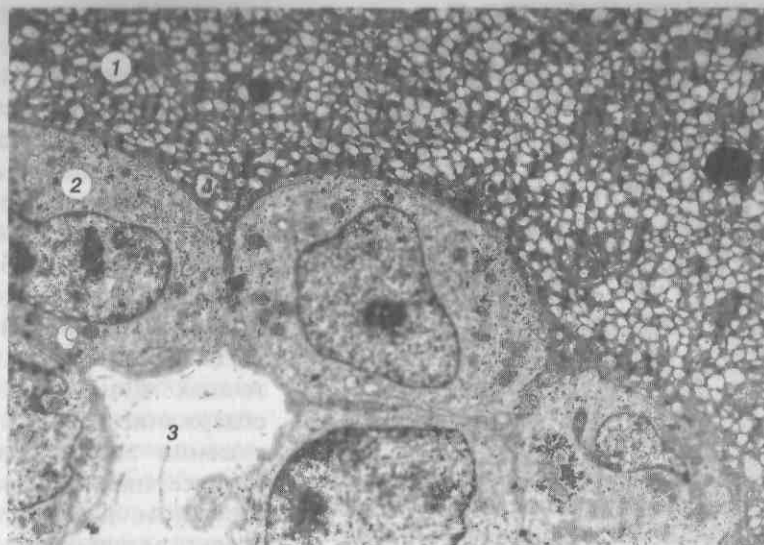


Рис. 10.7. Контакт синцитио- и цитотрофобласта в терминальных ворсинках хориона: 1 — цитоплазма синцитиотрофобласта; 2 — слой клеток цитотрофобласта (слой Лангганса); 3 — соединительнотканная строма хориальной ворсины. Электронная микрофотография (препарат Л. Л. Беляева). Ув. 11 500

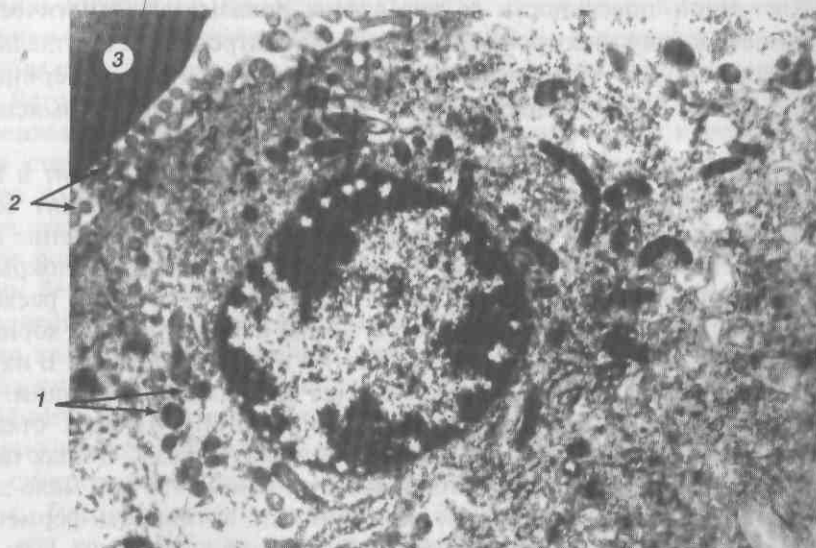


Рис. 10.8. Участок отшнуровавшегося синцитиотрофобласта плаценты человека. Беременность 40 недель.

Состояние ультраструктур свидетельствует о значительной морфофункциональной активности. Видно много митохондрий (1), имеющих плотный матрикс и различную форму. Располагаются они вокруг ядра. Микроворсинки (2) соприкасаются с эритроцитом (3) межворсинчатого пространства. Электронная микрофотография (препарат У. Ю. Ямской). Ув. 15 000

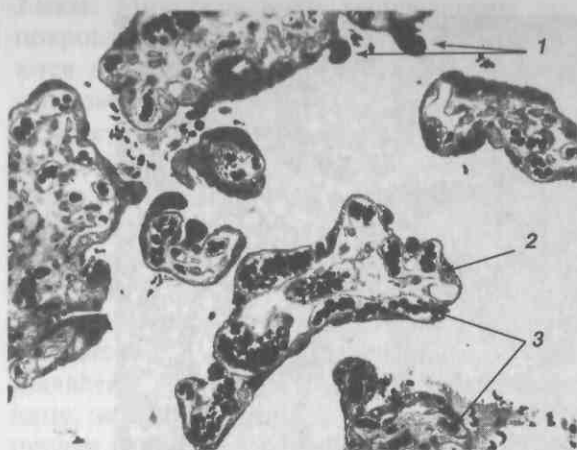


Рис. 10.9. Симпластические почки (1) в ворсинке хориона доношенной плаценты. Видны клетки Лангганса (2) и кровеносные капилляры (3). Полутолстый срез. Окраска: толуидиновый синий и пиронин (препарат А. П. Милованова). Ув. 1000

содержат много компактного хроматина. Количество гранул гликогена незначительно. Выявлен хорошо развитый комплекс Гольджи, имеющий сетчатое строение и мультивезикулярные тельца, участвующие, вероятно, в транспорте и избирательном гидролизе белковых веществ материнской крови. Здесь также много пиноцитозных пузырьков, высоко содержание липидов. На протяжении всей беременности все цитоплазматические структуры находятся в постоянном движении, меняется их локализация, количество, структурные компоненты.

Описанные в цитоплазме синцитиотрофобласта остатки мембранных структур клеточной поверхности и десмосомы доказывают генетическую преемственность в ряду цитотрофобласт — синцитиотрофобласт. Отдельные фрагменты хориального симпласта способны мигрировать в материнское кровеносное русло, но значение и смысл этого явления еще не выяснены (рис. 10.8).

Клетки цитотрофобласта (клетки Лангганса) постоянно находят в ворсинках доношенной плаценты (рис. 10.9). Их цитоплазма выглядит более светлой по сравнению с цитоплазмой синцитиотрофобласта. В течение всей беременности строение внутреннего слоя трофобластического покрытия принципиально не меняется. Клетки цитотрофобласта постоянно расходуются, т. е. трансформируются в симпласт. В конце беременности в хориальных ворсинках остаются лишь единичные клетки цитотрофобласта. В их цитоплазме выявляются вакуоли, а иногда заметны признаки дегенерации. Показана ди- и тетраплоидность их ядер и синтез ДНК на всех стадиях беременности, занимающий до 75% длительности интерфазы. Общая цитологическая характеристика клеток свидетельствует о том, что они мало дифференцированы: бедны органеллами и включениями, активность ферментов в цитоплазме низкая. Вместе с тем хорошо развитые комплексы Гольджи и ГЭС свидетельствуют о том, что клетки цитотрофобласта — не просто камбий, но они участвуют и в секреторных процессах. Базальная мембрана трофобластического покрова ворсинок трехслойна и принимает активное участие в транспорте веществ через структуры плацентарного барьера.

Строма терминальных (конечных) ворсинок образована эмбриональ-

ной соединительной тканью (рис. 10.10). Она меняется в течение беременности и состоит на всех этапах из трех компонентов: клеток, волокон, основного вещества. К концу беременности преобладают фиброциты (на ранних стадиях — фибробласты). В первом триместре в строме хориальных ворсинок много фибробластов, соединяющихся отростками, а также лимфоцитов и округлых клеток, называемых клетками Кашенко—Гофбауэра, относящихся, скорее всего, к макрофагальному ряду и играющих фагоцитарную роль. К концу внутриутробного развития таких округлых клеток становится очень мало. В мелких хориальных ворсинках строма преимущественно аргирофильная, нежнопетлистая. В крупных и средних ворсинках имеются не только аргирофильные волокна, но и коллагеновые. Последние преобладают в центральных участках стромы и вокруг кровеносных сосудов. Встречаются плазматические клетки, в цитоплазме которых много расширенных цистерн, хотя от типичных плазматических клеток они отличаются структурой ядра. В последнем триместре беременности появляется много ворсинок, находящихся в процессе так называемого «физиологического старения» плаценты. Такими ворсинки могут быть в состоянии фибриноидного перерождения. Различают склерозированные ворсинки и ворсинки без кровеносных сосудов, но с коллагенизированной стромой. При патологии может происходить нарушение созревания плаценты, проявляющееся в комплексе изменений, затрагивающих соединительную ткань и трофобластическое покрытие ворсинок.

Многие гистологические особенности зрелой плаценты имеют компенсаторно-приспособительное значение. К ним относятся увеличение количества синцитиокапиллярных мембран, гиперплазия капилляров и числа ворсинок. Пестрая мозаика различных структурных особенностей сопровождается все те изменения, которые появляются в плаценте при различных формах патологической беременности и экстрагенитальных заболеваниях женщин.

Кроме цитотрофобласта (слоя Ланганса) и трофобласта симпластического, который покрывает хориальные ворсинки, в плаценте человека существует вневорсинчатый, или периферический, как его иногда назы-

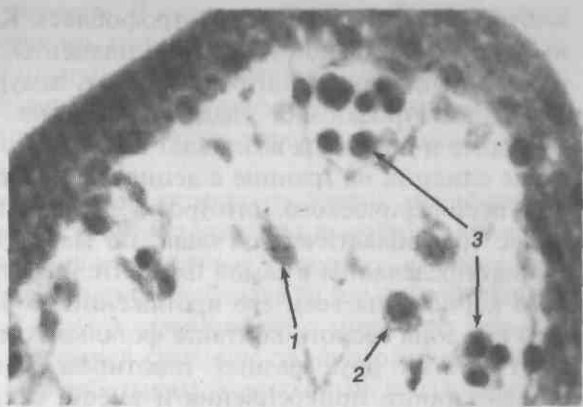


Рис. 10.10. Соединительнотканная строма хориальной ворсины плаценты человека. Беременность 10 недель. Видны фибробласты (1), клетки Кашенко—Гофбауэра (2), развивающиеся форменные элементы крови (3) в просвете сосуда. Окраска: железный гематоксилин (препарат В. Д. Новикова). Ув. 400

вают — дополнительный цитотрофобласт. К нему относят клеточные колонны, клетки базальной пластинки плаценты, клеточных островков и плацентарных перегородок, цитотрофобласт, замурованный в фибриноидные массы, и цитотрофобласт гладкого хориона. Базальная пластинка хориона, а позднее и плаценты возникает в конце второй недели беременности вследствие слияния на границе с децидуальной тканью пролиферирующих колонок периферического цитотрофобласта. Эта трофобластическая оболочка, иначе трофобластическая чаша, по мере дифференциации хориона структурно определяется в самой плаценте и составляет значительную часть гладкого хориона на всем его протяжении. В базальной пластинке, определяемой как зона тесного контакта фетальных и материнских тканей, сосуществуют клетки двух разных генотипов. Она представляет собой область плацентарного прикрепления и вместе с плацентой отделяется при родах. Природа сил, которые удерживают генетически неоднородные клетки — периферический цитотрофобласт и децидуальные клетки, до сих пор неизвестна. В цитотрофобласте базальной пластинки плаценты выявляют еще две разновидности клеток: интерстициальный цитотрофобласт, располагающийся в децидуальной оболочке и миометрии, и внутрисосудистый, или эндovasкулярный, цитотрофобласт, который проникает в стенки спиральных артерий матки.

Клеточные островки — это округлые образования диаметром от 200 до 1000 мкм. Их основу составляет плотный гомогенный фибриноид, в котором постоянно встречаются клетки цитотрофобласта. Количество клеточных островков больше в субхориальной и срединной зонах плаценты. Здесь цитотрофобластические элементы часто содержат гранулы гликогена, а по ультраструктурным характеристикам их можно отнести к высокодифференцированным формам. Плацентарные перегородки (септы) встречаются в количестве 20—50 нм на одну плаценту, диаметр их колеблется от 200 до 3750 мкм. По строению они близки к клеточным островкам. В плотных массах фибриноида располагаются клетки периферического цитотрофобласта, отличающиеся по базофильной цитоплазме, и децидуальные клетки. Ряд авторов называют цитотрофобластические клетки плацентарных перегородок X-клетками. Периферический цитотрофобласт, находящийся в составе гладкого хориона, состоит из полиморфных клеток. Среди них встречаются многоядерные клетки и клетки с одним гигантским ядром. Установлена высокая функциональная активность клеток цитотрофобласта в гладком хорионе, что указывает на их значительную роль в параплацентарном обмене.

Клетки периферического цитотрофобласта участвуют в образовании фибриноида, изолируясь тем самым от иммуноцитов матери, и, вероятно, таким образом предупреждают развитие иммунного конфликта, обеспечивая состояние иммунологического «парадокса» беременности. В них же происходит синтез хориального гонадотропина, который достигает максимума на 3-м месяце беременности в клеточных колоннах и островках. Во второй половине беременности эта функция переходит к цитотрофобласту

базальной пластинки и гладкого хориона. В первом триместре беременности большинство клеток периферического цитотрофобласта продуцируют как хориальный гонадотропин, так и плацентарный лактоген. Эта гормональная активность принадлежит периферическому цитотрофобласту базальной пластинки, клеточных колонн, гладкого хориона, но ворсинчатый цитотрофобласт в этих процессах не участвует.

В течение беременности гормональная активность клеток периферического цитотрофобласта меняется. Во втором триместре выработка хориального гонадотропина сохраняется лишь в клеточных колоннах, а плацентарный лактоген — в периферическом цитотрофобласте базальной пластинки и в стенке спиральных артерий. В период завершающего триместра весь периферический цитотрофобласт сохраняет способность синтезировать плацентарный гонадотропин. Однако не только периферический цитотрофобласт продуцирует плацентарный лактоген. Последний вырабатывается и в синцитиотрофобласте первых хориальных ворсинок уже с 12-х суток после оплодотворения. Интенсивность иммунофлюоресценции к этим антителам возрастает к 34–36-й неделе беременности, сохраняясь на том же уровне до конца беременности.

Вневорсинчатый цитотрофобласт играет заметную роль в иммунных взаимоотношениях матери и плода. Так, на мембранах клеток периферического цитотрофобласта выявлены аллоантигены главного комплекса гистосовместимости. Существенное значение имеют морфологические особенности децидуотрофобластических взаимодействий в плаценте человека. Пограничная зона плаценты представляет наибольший интерес для анализа взаимоотношений матери и плода, ибо здесь осуществляется длительный контакт трофобластических клеток с клетками эндометрия.

Клетки периферического цитотрофобласта, расположенные в базальной пластинке плаценты, содержат ШИК-позитивный материал вдоль клеточных границ. В этих крупных клетках имеется развитая ГЭС (рис. 10.11). Выявлено высокое содержание ДНК в ядрах клеток периферического цитотрофобласта, однако нарастание количества ДНК в динамике беременности не сопровождается вступлением клеток в митотическое деление. Здесь, по-видимому, происходит эндомитотическая редупликация. Трофобластические клетки, теряющие связь с базальной мембраной, становятся полиплоидными, приобретают способность к миграции в материнские ткани, проявляя при этом высокую фагоцитарную активность. Проникновение лейкоцитов материнского организма в цитоплазму гигантских клеток цитотрофобласта плаценты наблюдается в отсутствие фибриноидного окружения, что также подтверждает иммунопротективные функции фибриноида.

Трофобласт как ткань пренатального периода онтогенеза млекопитающих имеет ряд специфических цитологических характеристик. Он выделяет лизирующие вещества, протеолитические ферменты. Издавна известны фагоцитирующая активность трофобласта при имплантации и в процессе плацентации зародыша. Во многих случаях клетки трофобласта оказываются более жизнеспособными, чем сам зародыш. В клетках внезародышевых обо-

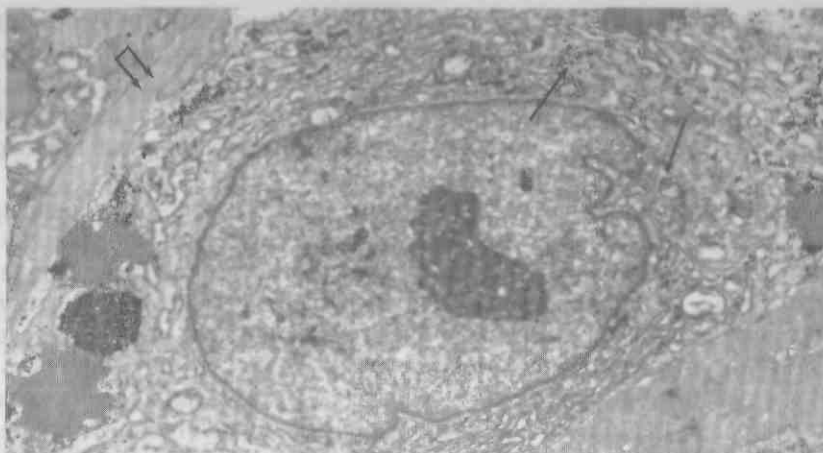


Рис. 10.11. Клетка с развитой ГЭС (стрелки) трофобластической оболочки плаценты человека на 14-й неделе развития. В интерцеллюлярном пространстве находится фибриноид (двойная стрелка). Электронная микрофотография (препарат В. Д. Новикова). Ув. 17 500

лочки, в частности трофобласта, проявляется активность фермента, который контролируется геном, расположенным в материнской X-хромосоме, в дефинитивных же тканях проявляется активность и отцовского, и материнского генов.

Одной из главных особенностей репродукции клеток цитотрофобласта является полиплоидизация ядер. При этом степень полиплоидии зависит от способа полиплоидизации. Для ядер трофобласта характерно непостоянное выявление политенных хромосом в цикле клетки. Изменение степени ассоциации хромосом в политенных хромосомах происходит не случайно, а имеет глубокую функциональную основу. Высокая степень умножения генома и особая форма политении, неодинаково проявляющаяся на разных стадиях развития, вероятно, могут рассматриваться как одно из основных условий дифференциации клеток трофобласта, способных к фагоцитозу. Установлено постоянное соотношение компактного и диффузного хроматина в ядрах трофобласта и других клеточных структур тканей внезародышевых органов. При этом именно в ядрах трофобласта при патологическом течении беременности заметно увеличивается доля диффузного хроматина, знаменуя тем самым перестройку генома в условиях патологического процесса.

Основной фенотипической специфики трофобласта является особенность генетических проявлений. Активность генов, детерминирующих активность гликозидаз, в хориальной оболочке проявляется значительно раньше (в первом триместре беременности, максимум в 10—12 нед.), чем в дефинитивных тканях, например в печени зародыша и плода. Содержание клеток, имеющих в ядрах X-половой хроматин, в трофобласте хориальных ворсинок так-

же в несколько раз выше, чем в других провизорных тканях, в том числе и трофобласте внеплацентарной части последа. Установлены гистохимические характеристики различных структур плаценты. С возрастом уменьшается количество рибонуклеопротеинов в синцитиотрофобласте. В целом по мере течения беременности снижается степень базофилии цитоплазмы трофобласта. Получены цитохимические доказательства интенсивного синтеза белка в плаценте.

Гликоген обнаружен в клетках цитотрофобласта, его меньше в стромальных элементах. Количество его увеличивается к концу первого триместра, а затем постепенно уменьшается вплоть до конца беременности. ШИК-положительный диастазорезистентный материал содержится в хориальном симпластотрофобласте, цитотрофобласте, межклеточных пространствах, базальных мембранах трофобласта и стенках фетальных капилляров, в клетках всех слоев кровеносных сосудов. Гликозаминогликаны принимают активное участие в формировании стромы хориона. Гиалуроновая кислота и хондроитинсульфаты являются постоянными компонентами вещества стромы, при этом процессы их полимеризации и деполимеризации влияют на проницаемость всей плаценты. С увеличением срока беременности все больше накапливается ШИК-положительных веществ и уменьшается содержание высокополимерных гликозаминогликанов.

Активность различных фосфатаз выше в цитоплазме трофобласта, чем в ядрах. Высока активность дыхательных ферментов в структурах плаценты, начиная с первого триместра беременности. Активность сукцинатдегидрогеназы и диафораз выше в цитоплазме синцитиотрофобласта, чем в цитотрофобласте, а наименьшая активность — в клетках стромы.

В биохимических процессах, протекающих в тканях формирующейся плаценты, активную роль играют цитоплазматические жиры, поставляющие большое количество энергии для всех звеньев обмена веществ между организмом матери и плода, а также самого хориона. Кроме того, они содержат жизненно важные аминокислоты, а также участвуют в синтезе гормонов плаценты. Жировые капли можно обнаружить в синцитиотрофобласте ворсинок и клеток стромы. Выявлено много суданофильных и осмиофильных веществ, диффузно размещающихся в виде мелких зерен. В одних каплях обнаружены кислые, в других — нейтральные липиды, а в некоторых — смешанные. По мере развития беременности количество и размеры липидных включений уменьшаются.

Различные соединения, в состав которых входит железо, играют большую роль в жизнедеятельности плода, в формировании тканей плаценты. Они необходимы для развития эмбриона и для нормального течения беременности. Во всех этих процессах обмена существенную роль в биологическом отношении играет окислительное фосфорилирование.

Цитохимические реакции позволяют выявить соединения железа во всех структурных компонентах трофобластического покрова ворсинок. В наиболее крупных сосудистых ворсинках обнаруживается положительная реакция эндотелия сосудов соединительнотканной стромы. Соединения железа

определяются в ядрах большинства клеток стромы ворсинок. В тех ворсинках, которые непосредственно прилежат к базальной (основной) пластинке, более интенсивно, чем в других участках, окрашиваются ядра клеток их соединительнотканной основы. Положительная гистохимическая реакция обнаруживается и в ядрах, и в цитоплазме синцитиотрофобласта. В цитотрофобласте интенсивно окрашиваются ядра и цитоплазма при выявлении соединений железа цитохимическими методами (реакция Макаллума). Хорошо окрашиваются также клетки соединительнотканной основы ворсинок, причем наиболее интенсивно — их ядра. В тканевых структурах хориальных ворсинок можно обнаружить также другие разнообразные микроэлементы и витамины.

В соединительнотканной строме хориальных ворсинок располагаются фетальные кровеносные сосуды. Некоторые из них определяются в центральных участках стромы, другие — под цитотрофобластом, причем последних значительно больше, что связано с функциональными особенностями различных участков ворсинок. Центральные расположенные сосуды более крупные, просвет их шире, а стенка толще. Фетальные капилляры выстланы одним слоем эндотелиоцитов, ядра их имеют удлиненную форму и резко базофильны. Эндотелиальные клетки фетальных капилляров имеют разные размеры и друг с другом соединяются с помощью десмосом. В их цитоплазме много рибосом, полисом, элементов ГЭС и АЭС, тонофиламентов. Снаружи фетальные капилляры окружены перицитами, имеющими расширенные цистерны эндоплазматической сети с гранулами рибонуклеопротеинов.

Соотношение трофобласта, подлежащей соединительнотканной стромы с находящимися в ней кровеносными сосудами определяет структурное понятие плацентарного барьера (кровь матери и плода нигде не смешивается). В него входят: 1) трофобластический покров хориальных ворсинок, располагающийся на базальной мембране; 2) соединительнотканная строма хориона; 3) стенка фетального сосуда, проходящего в ворсинке (рис. 10.12). Все питательные вещества и кислород, содержащиеся в крови матери, на своем пути в крови плода встречают этот барьер и должны его преодолеть. В свою очередь, из крови плода в межворсинчатое пространство должны пройти конечные продукты обмена веществ. Это объясняет роль плаценты как органа питания, дыхания и выделения. Ряд веществ (конго красный, трипановый синий) вообще не проходят через неповрежденную плаценту, но эта барьерная функция плаценты сильно ограничена. Для большого количества веществ, среди которых лекарственные препараты (включая антибиотики, гормоны, витамины), токсины, вирусы, бактерии, алкоголь, продукты курения, плацента человека проницаема. В связи с этим принято считать, что барьерная функция плаценты весьма относительна и зависит от свойств повреждающего агента, срока беременности, состояния организма матери и плода. Барьерной функцией, кроме плаценты, обладают также эпителий амниона, соединительная ткань амнио-хориального пространства, хориальная пластинка, гладкий хорион и околоплодные воды.

Структуры плацентарного барьера меняются с возрастом и при патоло-

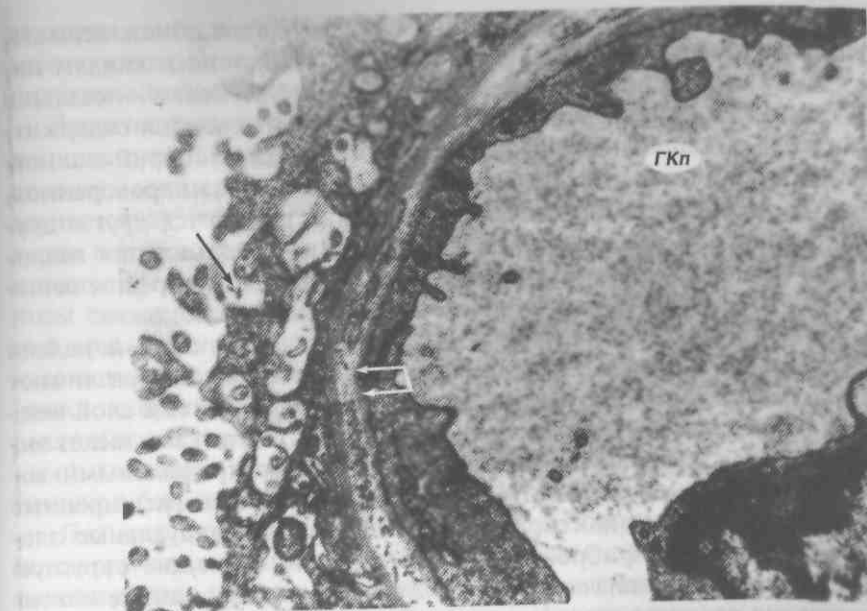


Рис. 10.12. Участок хориальной ворсинки в области синцитиокапиллярной мембраны. Беременность 40 недель. Хорошо видны синцитиотрофобласт с микроворсинками (стрелка), обращенными в межворсинчатое пространство; базальная мембрана (двойная стрелка) и стенка гемокapилляра (ГКп). Электронная микрофотография (препарат У. Ю. Ямковой). Ув. 15 000

гии. Функционально зрелым он становится к 12 неделям внутриутробного периода и состоит из двух слоев — трофобластической выстилки и стенки кровеносного сосуда плода. К середине беременности процессы коллагенизации усиливаются, пучки коллагеновых волокон окружают фетальные сосуды в виде своеобразной муфты. Обилие волокон является спецификой внеэмбриональной соединительной ткани. В основном веществе преобладают гликозаминогликаны, полимерность которых может постоянно меняться, регулируя тем самым проницаемость плацентарного барьера.

В состав плаценты, кроме описанных фетальных структур, являющихся производными хориальной оболочки, входят тканевые элементы материнского происхождения, представленные децидуальными клетками и связанными с ними волокнами, а также фибрином, выпавшим из крови материнского пространства и располагающимся на хориальных ворсинках.

Первые децидуальные изменения эндометрия происходят у женщин во второй половине каждого овариально-менструального цикла, но децидуальная оболочка формируется только в случае наступления беременности. Вначале среди ее клеток преобладают фибробласты. Они продолговаты, в их цитоплазме хорошо развит комплекс Гольджи и каналы эндоплазматической сети. Далее соединительнотканые клетки стромы эндометрия превращаются в децидуальные. При этом они округляются, увеличиваются в не-

сколько раз, достигая иногда 50 мкм. В них изменяется обмен веществ, о чем можно судить по появляющимся гранулам гликогена и каплям липидов, а также по способности синтезировать особые белки — коллаген IV типа, десмин и виментин. В цитоплазме децидуальных клеток содержится слабо развитая эндоплазматическая сеть, но много митохондрий и заметное развитие получает комплекс Гольджи. С помощью микроворсинок, имеющих на поверхности, децидуальные клетки сцепляются друг с другом. В эндометрии расширяются кровеносные сосуды, повышается гидрофильность стромы. В межклеточном веществе преобладает аморфное вещество, хотя здесь же встречаются отдельные коллагеновые волокна.

Образование децидуальной оболочки завершается к концу 2-й недели с момента оплодотворения. В это время в децидуальной оболочке различают глубокий губчатый и поверхностный компактный слой. Губчатый слой имеет рыхлое строение, в нем много полостей, образуемых остатками желез эндометрия. Редкие децидуальные клетки разделяются аргирофильными волокнами и гомогенной оксифильной массой. Многочисленны расширенные кровеносные сосуды. В компактном слое преобладают децидуальные элементы — видоизмененные фибробластические клетки, имеющие округлую форму, светлое ядро и цитоплазму, богатую гликогеном. В момент ее максимального развития толщина децидуальной оболочки достигает 8 мм.

Собственно в плаценту входит так называемая базальная часть отпадающей оболочки. Она формируется у места имплантации зародыша и отделяет эмбрион от миометрия. В ней происходят наибольшие изменения по сравнению с другими участками. Самый характерный признак — появление кровяных лакун. Из них формируется межворсинчатое пространство, ограниченное фибриноидным веществом — слоем Рора (Rohr). Между железами в соединительной ткани обнаруживаются много гигантских клеток плазмодиального трофобласта и цитотрофобластических элементов разнообразной формы, большое количество кровеносных сосудов в состоянии гиалиноза и облитерации. Между децидуальными клетками выявляются лейкоцитарные инфильтраты. На всем протяжении пограничной зоны плаценты ткани плода и матери разделяются фибриноидным слоем Ниттабуха. Здесь наиболее выражены признаки дегенерации децидуальных клеток.

В базальном слое децидуальной оболочки обнаруживаются также элементы периферического цитотрофобласта, которые в массах фибриноида иногда трудно отличить от клеточных элементов отпадающей оболочки. Дифференциальными признаками данных клеток могут быть наличие крупных митохондрий и хорошо развитой ГЭС, обуславливающей выраженную базофилию цитоплазмы клеток периферического цитотрофобласта. Многоядерные клетки в базальном слое, по-видимому, могут быть как плодного, так и материнского происхождения.

Функциональное значение материнской ткани, приобретающей характер децидуальной оболочки, велико и разнообразно. Трофическое значение ее проявляется в период раннего развития, когда имеется гистиотрофное питание плода. В децидуальных клетках обнаружены белковые вещества,

гликоген, липиды, РНК, фосфатаза, гистаминаза, протеолитические ферменты, кальций, железо. Таким образом, становится понятным участие децидуальной оболочки в обмене белков, жиров и углеводов.

Защитное значение децидуальной оболочки заключается в том, что она защищает плод от воздействия бактерий и токсинов, которые могут циркулировать в материнской крови; с другой стороны, организм матери предохраняется от излишнего инвазивного действия трофобласта. В настоящее время все больше внимания концентрируется вокруг проблем гормональной и иммунорегуляторной роли базальной пластинки плаценты, ибо с их решением связано понимание особенностей иммунологических взаимоотношений организма матери и плода. Начиная с конца первого триместра беременности желтое тело ослабляет свою функцию, и плацента берет на себя (вместе с органами матери и плода) осуществление всех эндокринных корреляций в системе мать — плод. Лучшее всего изучен хориальный гонадотропин и динамика эстрогенов в ходе нормального эмбриогенеза и при патологической беременности.

Плацента вырабатывает гонадотропные гормоны, гормоны, стимулирующие кору надпочечников, а также эстрогены, прогестерон, андрогены, кортикостероиды, релаксин и тканевые гормоны типа гистамина и ацетилхолина. Андренкортикотропный гормон либо синтезируется плацентой, либо депонируется ею. В плаценте обнаруживается много гормонов типа гипофизарных: тиреотропный, соматотропный, меланоцитстимулирующий и пролактин, а также установлено наличие связанного эстриола, эстрона и эстрадиола. Выделение хориального гонадотропина (гонадотропного гормона) с мочой беременными женщинами стало одним из первых лабораторных методов диагностики беременности. Получен ряд доказательств того, что продукция этого гормона связана с деятельностью слоя Лангганса хориальных ворсинок.

Местом синтеза стероидных гормонов является синцитиотрофобласт. Через структуры плацентарного барьера проникают антигены плода, внезародышевых органов и матери. Несомненно, что эмбрион, обладая Rh-, ABO-, HLA-, органо- и тканеспецифическими антигенами отцовского происхождения, является потенциальным индуктором для развития выраженного иммунного ответа материнского организма. В течение всей беременности мать и плод отличаются друг от друга изоантигенами. При этом между ними возникают иммунные взаимоотношения, которые обычно не перерастают в иммунный конфликт. К числу механизмов, предупреждающих иммунный конфликт, относят наличие иммунного барьера между матерью и плодом, образованного плацентой, хотя имеют значение также отсутствие или незрелость антигенных свойств плода, особые характеристики матки, иммунные особенности организма беременной женщины.

Чтобы иммунологическая реакция материнского организма на плод, чужеродный по антигенным признакам, осуществилась, клетки плода или его антигены должны преодолеть плацентарный барьер и появиться в материнском кровотоке. Действительно, есть доказательства в пользу того, что

и клетки плода, и растворимые антигены HLA-системы (высокополиморфного комплекса, включающего около 500 генетических локусов с аллелями в каждом) поступают в систему кровообращения матери в течение I и II триместров беременности с помощью пассивных и активных механизмов переноса. В образцах крови беременной женщины стабильно находят клетки, характерные для мужского генотипа, когда развивается плод мужского пола. Есть также сведения о том, что в материнском кровотоке циркулируют клетки Кашенко—Гофбауэра, а также элементы синцитиотрофобласта.

Главные иммунологические события между клетками плода и матери могут возникать на месте контакта периферического цитотрофобласта и децидуальных элементов. Цитотрофобласт, мигрировавший за пределы трофобластического покрытия хориальных ворсинок, обладает рядом приспособительных механизмов, делающих его устойчивым. Так, антигены гистосовместимости могут быть замаскированы карбоксильными группами веществ, производных нейраминовой кислоты, находящихся на поверхности трофобластических элементов; в зоне межклеточного контакта можно обнаружить явление клеточного химеризма, выражающееся в том, что в таких клетках содержатся ядра материнско-плодного происхождения. Многие авторы придают значение фибриноиду, окружающему трофобластические элементы ворсинчатого и неворсинчатого происхождения и создающему тем самым механический барьер между клетками матери и плода.

Иммуномаскирующее действие оказывает щеточная кайма синцитиотрофобласта, в которой гистохимическими методами выявляют гликозаминогликаны и гликопротеины, предупреждающие массивный контакт антигенов плода и антител матери.

Плодные оболочки (гладкий хорион и амнион)

Гладкий хорион, лежащий вне плаценты, называется так потому, что не имеет ворсинок. Эпителий его часто несет черты многослойности. Фактически это те же элементы периферического цитотрофобласта, что образуют трофобластическую чашу на 2—3-й неделях эмбрионального развития человека. Базальная мембрана нередко прерывиста. Трофобластические клетки содержат умеренно развитые митохондрии, комплекс Гольджи, немного ГЭС, но много липидов и гликогена. Клетки полиморфны, чаще с одним, реже — с 2—3 ядрами. Среди трофобластических клеток нередко заметны подвергшиеся гиалинозу хориальные ворсинки, лишённые кровеносных капилляров. На поверхности эпителиальных клеток есть микроворсинки, а также выросты, обеспечивающие соединение эпителиоцитов в единый пласт. Межклеточные контакты осуществляются с помощью десмосом, щелевых и плотных соединений. Группы эпителиоцитов отделяются друг от друга широкими щелями с тканевой жидкостью. На границе с эндометрием отдельные клетки выделяются из пласта и внедряются в толщу децидуальной оболочки. При этом размер клеток увеличивается.

Соединительнотканная строма хориона переходит в соединительную ткань амниона, формируя так называемое амнио-хориальное пространство. В последнем много фибробластов, миофибробластов, клеток Кашенко—Гофбауэра, гистиоцитов и обилие гликозаминогликанов. Считают, что гладкий хорион является местом внеплацентарного обмена веществ между матерью и плодом. Структурами, обеспечивающими трансэпителиальную проницаемость, являются межклеточные пространства в области щелевых соединений и межклеточные каналы. Здесь может происходить обмен белков и жидкостей, стероидных и других гормонов; так же, как и в базальной пластине плаценты, реализуется иммунопротективная функция системы мать—плацента—плод.

Амнион. Внутриутробное развитие плода происходит в плодном мешке, выстланном изнутри амнионом. Вместе с ростом зародыша, а затем плода увеличивается и объем околоплодной жидкости и полости амниотического пузыря, стенки которого разрастаются и формируют амниотический мешок. Способы возникновения и функции амниона изменились в процессе эволюционных преобразований. Если у рептилий он только продуцировал амниотическую жидкость, воссоздавая водную среду обитания анамний (эволюционных предшественников высших позвоночных), то у млекопитающих амнион кроме этого принимает участие в обмене веществ между организмами матери и плода, а также в формировании плаценты. У птиц и рептилий амнион возникает вследствие смыкания амниотических складок; у млекопитающих наряду с таким способом существует и другой — амнион может сформироваться путем возникновения полости среди клеток эпибласта. В последнем случае речь будет идти о шизамнионе, или схизамнионе, т. е. о кавитационном амнионе.

В амниотической оболочке различают следующие слои: эпителий, лежащий на базальной мембране, компактный слой, слой фибробластов и спонгиозный слой. Отдельные авторы нередко по-разному называют эти слои или группируют их по тканевой принадлежности (иногда все структурные компоненты, лежащие под эпителием, называют соединительнотканным слоем).

Эпителий амниона рано специализируется в направлении образования и резорбции околоплодных вод и вместе с подлежащей соединительной тканью создает единую систему. Амниотический эпителий — однослойный кубический, местами цилиндрический или уплощенный. Иногда в нем встречаются двухядерные или даже многоядерные клетки. Между эпителиоцитами выявлены ультрамикроскопические каналы. По содержанию X-полового хроматина в ядрах амниотического эпителия имеется явно выраженный половой диморфизм. На апикальной поверхности клеток наблюдается до 100 мельчайших отверстий и небольших ямок. Вдоль клеточных границ определяются кислые гликозаминогликаны. В эпителиальных клетках внеплацентарного амниона меньше суммарного белка и ниже активность окислительных ферментов, чем в плацентарном амнионе. Клетки амниона в любой зоне лишены антигенных свойств. В них весьма активна

простагландиндегидрогеназа, свойственная многим эпителиям эктодермальной природы.

Компактный слой, лежащий под базальной мембраной, гомогенный, слабо оксифильный, бесклеточный. Соединительнотканная часть амниона (ее нередко называют стромой водной оболочки) представлена толстым слоем фибробластов, лежащих в ретикулярной ткани, богатой макрофагами. Среди последних различают гистиоциты и клетки Кащенко—Гофбауэра. В межклеточном веществе есть коллагеновые и ретикулярные волокна, аморфное вещество с кислыми гликозаминогликанами. Аналогичные углеводы определяются и в базальной мембране. Спонгиозный слой имеет различную толщину, в нем часто заметны признаки отека. Здесь много ретикулярных волокон, образующих сеть, в петлях которой — жидкость и клеточные элементы. Амнион не содержит кровеносных сосудов. Нервные волокна в амнионе выявлялись не всеми авторами. Амниотическая оболочка имеет некоторые морфологические различия в отдельных топографических зонах плодного мешка. Так, в области плаценты амнион покрыт высоким цилиндрическим эпителием, во внеплацентарной части — чаще всего кубическим эпителием. Эпителию плацентарного амниона присуща секреторная деятельность, причем весь эпителиальный пласт в целом можно рассматривать как своеобразное железистое поле. Внеплацентарному амниону человека свойственна, в основном, резорбционная функция.

Средой обитания плода являются околоплодные воды. Их значение состоит в защите плода от неблагоприятных воздействий, создании условий для двигательной активности формирующегося плода, участии в обмене веществ и обеспечении физиологического протекания первого периода родов. Обмен околоплодных вод осуществляет амнион, обеспечивающий равновесие между процессами их секреции и резорбции. Количество вод с течением беременности увеличивается и к родам достигает 0,5—1,5 л, коррелируя с длиной и массой плода и сроком беременности. Их состав отражает состояние плода и зависит от срока беременности, темпа обмена веществ и половой принадлежности плода. В околоплодных водах могут определяться клетки эпидермиса, ротовой полости, вагинального эпителия плода, пуповины, амниона, продукты секреции сальных желез, пушковые волосы.

Околоплодные воды — коллоидный раствор сложного биохимического состава. Воды богаты биологически активными веществами (белками, жирами, углеводами, микроэлементами, солями, гормонами, антигенами плода и др.), играют большую роль в газообмене плода, ибо плод находится в среде с высоким напряжением кислорода. Околоплодная жидкость содержит факторы, выделяемые эпителиоцитами амниона, которые обладают супрессорным действием на пролиферативную активность лимфоцитов и их миграцию. Это указывает на участие амниона в иммунорегуляторных взаимодействиях матери и плода. За 1 ч обновляется около одной трети жидкости, а полная замена околоплодных вод осуществляется не более чем за 3 ч. Около 40% околоплодных вод эвакуируется у человека через плод и плаценту, а остальное количество удаляется из амниона параплацентарно.

Желточный мешок и аллантаоис

В середине первого месяца внутриутробного развития весь плодный пузырек состоит из двух частей: наружной — хориальной оболочки и внутренней — зародышевого щитка с амнионом и желточным пузырьком. Обе части соединяются между собой выростом внезародышевой мезодермы, которая окружает и амнион, и желточный пузырек. Этот вырост быстро дифференцируется в соединительную ткань и называется амниотической, или туловищной, ножкой. Внезародышевая мезодерма окружает желточный пузырек. Таким образом возникает внезародышевый орган, который называют желточным мешком. У низших позвоночных это орган питания, а у человека и других плацентарных его функции меняются: это орган, где локализируются гоноциты и образуются первые кровеносные сосуды с клетками крови.

Стенка желточного пузырька состоит из одного слоя кубических или плоских энтодермальных клеток со светлой цитоплазмой и круглыми интенсивно красящимися ядрами. Их апикальная поверхность содержит многочисленные инвагинации плазмолеммы, эндоцитозные пузырьки и крупные эндоцитозные вакуоли. Здесь есть также мелкие трубчатые образования различной длины, в которых располагается содержимое умеренной электронной плотности. К внезародышевой энтодерме прилежит хорошо выраженный тонкий слой висцеральной экзоцеломической мезодермы, клетки которой имеют довольно крупные ядра со слабо окрашенной нуклеоплазмой. Местами они образуют скопления, представляющие собой кровяные островки. В некоторых из островков определяются первичные форменные элементы крови, окруженные слоем эндотелиоподобных клеток.

На втором месяце беременности желточный мешок представляется вполне сформированным и функционирующим внезародышевым органом (рис. 10.13, *а*). К концу 3-го месяца он редуцируется, при этом соединительнотканная строма в нем заметно доминирует (рис. 10.13, *б*).

В середине первого месяца внутриутробного развития у зародыша человека возникает аллантаоис, который появляется за счет пролиферации эпителия каудального участка желточного пузырька. Эти клетки вырастают в туловищную ножку сначала в виде тяжа, позднее в нем появляется просвет, связанный с полостью желточного мешка. У 17-суточного зародыша в каудальном конце зародышевого щитка желточный пузырек переходит в амниотическую ножку, в основании которой имеется довольно выраженное впячивание (дивертикул), которое продолжается в мезодермальную основу зародышевого стебелька на глубину 70 мкм, а затем переходит в сплошной эпителиальный тяж длиной около 60 мкм. Это образование и представляет собой аллантаоис, который слепо заканчивается, не достигнув соединительнотканной пластинки хориона. Канал аллантаоиса выстлан однослойным призматическим эпителием, клетки которого имеют умеренно выраженную оксифилию цитоплазмы. Параллельно с аллантаоисом проходят кровенос-

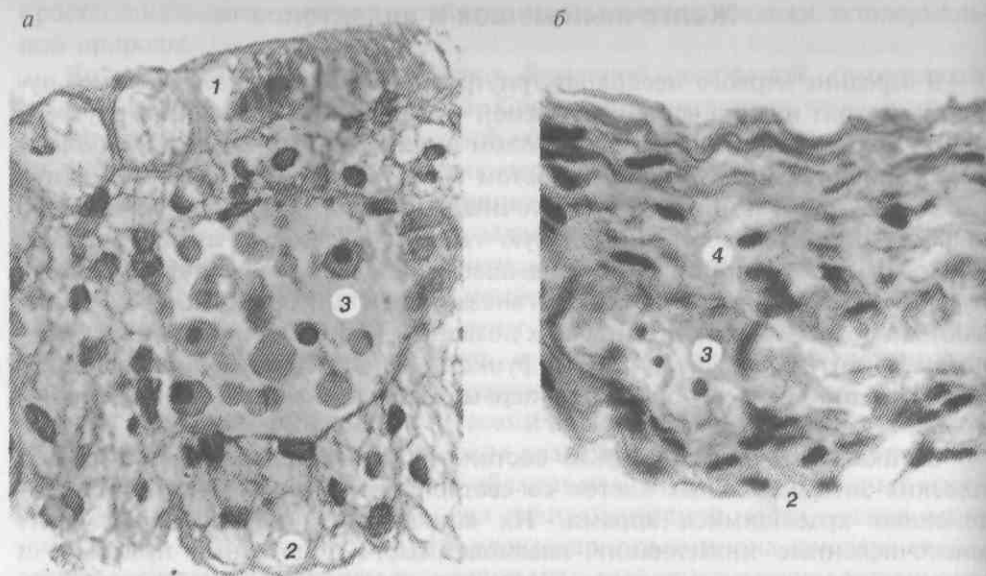


Рис. 10.13. Строение стенки желчного мешка человека на 7-й (а) и 12-й (б) неделе развития:

1 — внутренняя эпителиальная выстилка; 2 — мезотелий; 3 — кровеносный сосуд; 4 — соединительнотканная строма. Окраска: гематоксилин и эозин (препарат Н. Н. Дубининой). Ув. 400

ные сосуды, стенка которых образована одним слоем эндотелиальных клеток. У зародышей человека аллантаис остается рудиментарным образованием, роль которого сводится, видимо, к ориентации пупочных кровеносных сосудов от тела зародыша в сторону будущей плаценты. В родившемся последе остатки аллантаиса можно обнаружить в пуповине.

Пуповина

Входящая в состав последа пуповина (пупочный канатик) образуется при обособлении тела зародыша человека от амниотического и желточного пузырька. Пупочный канатик доношенного плода имеет длину 40—50 см, диаметр — около 1,5 см. Прикрепляется он к вентральной стенке тела плода к месту, имеющему кольцевидную форму и называемому пупком. Снаружи пупочный канатик покрыт эпителием эктодермального происхождения. Этот эпителий переходит, с одной стороны, в покровный эпителий тела плода, а с другой — в амниотический эпителий плацентарной и внеплацентарной части амниона. Строму пуповины составляет особый вид вне-

эмбриональной соединительной ткани — слизистая, или студенистая, соединительная ткань.

В ней располагаются две пупочные артерии, одна пупочная вена, проток желточного пузырька и аллантоисный проток. В том месте, где пупочный канатик переходит в плаценту, его сосуды разветвляются в строге хориальной оболочки и просвечивают через амнион. Обычно пупочный канатик прикрепляется к центру плацентарного диска. Реже может быть краевое или оболочечное прикрепление пупочного канатика. Сосуды пуповины обеспечивают связь кровотока плода с плацентарным кровотоком. Проток желточного пузырька и аллантоисный проток облитерируются к концу второго-третьего месяца эмбриогенеза, а затем постепенно исчезают.

Слизистая соединительная ткань пупочного канатика содержит небольшое количество крупных звездчатой формы фибробластов, мало волокон и много студневидного основного вещества с большим содержанием гиалуроновой кислоты (вартонов студень). В пуповине человека гликозаминогликаны содержатся в концентрации 20 ± 3 мг/г сухого веса. Среди них установлены: гиалуроновая кислота (45%), гепарансульфат (9%), дерматансульфат (12%), хондроитин-4-сульфат (13%), хондроитин-6-сульфат (21%). Наибольшие количества гликозаминогликанов, выявляемые толуидиновым синим при рН выше 4,0, распределяются во внутренней и средней оболочках артерий, сети студня и в тучных клетках.

Таким образом, внутриутробное развитие плацентарных млекопитающих привело к возникновению нового для высших позвоночных внезародышевого органа — хориона, который эмбриологи рассматривают как гомолог серозной оболочки пресмыкающихся и птиц. В функциональном отношении хорион (плацента) много богаче серозной оболочки: он призван выполнять дыхательную функцию и одновременно берет на себя выполнение функций (трофика, продукция гормонов, выделение, иммунная защита) других внезародышевых и дефинитивных органов, например, желточного мешка, аллантоиса, яичника и др.

По существу только амнион и плацента — два внезародышевых органа, которые у всех без исключения плацентарных существуют и активно функционируют на протяжении беременности. Сложнее обстоит вопрос со становлением и функционированием желточного мешка и аллантоиса. У насекомых и грызунов, например, желточный мешок развит и в функциональном отношении вместе с плацентой составляет единое целое — омфалоплаценту; у гуманоидов он очень рано подвергается обратному развитию, ибо основное его предназначение — трофика — в эволюции перешло к плаценте. Тем не менее, даже во втором случае желточный мешок (пузырек) не следует рассматривать как рудиментарное образование. Желточный мешок во всех случаях — это внезародышевый орган с присущими ему органо- и гистогенезом, со своими конкретными функциями.

Отмечаются варианты формирования и другого внезародышевого органа — аллантоиса. У жвачных парнокопытных, например, он достигает максимального развития, функционируя как мочевой мешок. В большинстве

же случаев там, где складываются гемохориальные взаимоотношения, выделительная функция аллантаоиса минимизирована и успешно реализуется плацентой. Имеются сообщения, что у некоторых животных аллантаоис может выполнять функцию центрального органа иммунитета. Вместе с тем, следует выделить и некоторые признаки, которые сближают плацентарных. Так, установлено, что у человека и жвачных парнокопытных (а плацента тех и других может быть отнесена к ворсинковому типу) при гестозах производные внеэмбриональных зачатков реагируют сходным образом. В частности, в ядрах трофобласта у тех и других видов наблюдается изменение соотношения фракций хроматина в сторону диффузного. Подобного рода сдвиг может свидетельствовать о дерепрессии генома клеточных элементов плаценты и других органов, являющихся наиболее функционально активными при беременности. Возникновение акцессорных ядер в трофобласте наряду с относительным возрастанием доли диффузного хроматина также следует рассматривать как проявление защитно-приспособительных возможностей такой полифункциональной ткани, как трофобластическое покрытие хориона в ворсинковых плацентах человека и жвачных парнокопытных.

В дефинитивных органах плода с началом органогенезов мезенхима как перспективный зачаток исчерпывает свое предназначение и трансформируется в известные ткани развивающегося зародыша/плода. Во внезародышевых же органах и в конце беременности, т. е. много позже их закладки, мезенхима может встречаться наряду со сформированной соединительной тканью. Короткий витальный цикл внезародышевых органов, а следовательно, и тканей, широкий спектр выполняемых ими в пренатальном онтогенезе функций, неравновесное состояние в системе мать — внезародышевые органы — плод, — все это отличает их от тканей дефинитивных органов плода и матери.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Баланчук В. К., Новиков В. Д., Цыцорина Т. Н., Черемных Л. П. Гистология и гистохимия плаценты лося (*Alces Alces*) / Тр. НГМИ.— Новосибирск, 1968.— Т. 48.— С. 16—26.
- Брусиловский А. И. Функциональная морфология плацентарного барьера человека.— Киев: Здоровья, 1976.
- Брусиловский А. И., Барсуков Н. П. Особенности гистотопографии белков в тканях хориона и плаценты человека на разных этапах нормальной и патологической беременности // Арх. анат.— 1984.— Вып. II.— С. 14—23.
- Видершайн Г. Я. Биохимические основы гликозидозов.— М.: Медицина, 1980.
- Гистофизиология и гистопатология внезародышевых органов млекопитающих и человека / Под ред. М. Я. Субботина и Н. В. Донских.— Новосибирск, 1971.

- Гулькевич Ю. В., Маккаева М. Ю., Никифорова Б. И. Патология последа человека и ее влияние на плод.— Минск: Беларусь, 1968.
- Жемкова З. П., Тончиева О. И. Клинико-морфологическая диагностика недостаточности плаценты.— Л.: Медицина, 1973.
- Зыбина Е. В. Цитология трофобласта.— Л.: Наука, 1986.
- Кнорре А. Г. Краткий очерк эмбриологии человека с элементами сравнительной, экспериментальной и патологической эмбриологии.— Л.: Медицина, 1967.
- Колесников С. И., Иванов В. И. и др. Беременность и токсиканты.— Новосибирск: Наука, 1986.
- Колесников С. И., Морозова Л. И. Генетико-физиологические взаимоотношения матери и плода.— Новосибирск: Наука, 1985.
- Милованов А. П., Курик Е. Г. Функциональная морфология вневорсинчатого (периферического) цитотрофобласта плаценты человека// Арх. анат.— 1986.— Вып. 10.— С. 72—78.
- Новиков В. Д. Актуальные проблемы исследования сравнительной плацентации/ Актовая речь на совместном заседании Ученого Совета и Новосибирского отделения ВрНОА-ГЭ.— Новосибирск, 1994.
- Новиков В. Д. Гистогенетические предпосылки рассмотрения тканей внезародышевых органов в современных классификациях тканей// Морфология.— 1997.— Вып. 4.— С. 91—97.
- Новиков В. Д. Не является ли ошибочным традиционное подразделение плаценты человека на фетальную и материнскую части?// Морфология.— 1993.— Вып. 11—12.— С. 126—131.
- Новиков В. Д., Машак С. В., Ясакова Н. Т., Авдеенко В. С., Цыцорина Т. Н., Герасимова Ю. В. Эпителио-стромальные взаимоотношения в плацентах жвачных в нормальных и патологических условиях// Арх. анат.— 1988.— Вып. 11.— С. 97—104.
- Новиков В. Д., Машак С. В., Ясакова Н. Т., Беляев Л. Л. Трофобласт ворсин раннего хориона человека по данным оптико-структурного машинного анализа и электронной микроскопии// Арх. анат.— 1988.— Вып. 12.— С. 69—71.
- Новиков В. Д., Ясакова Н. Т. Диффузный и компактный хроматин клеточных ядер из тканей — производных различных зародышевых листков// Цитол. генет.— 1994.— Вып. 6.— С. 7—11.
- Субботин М. Я. Лекции по эмбриологии.— Новосибирск, 1976.
- Федорова М. В., Калашикова Е. П. Плацента и ее роль при беременности.— М.: Медицина, 1986.
- Цирельников Н. И. Гистофизиология плаценты человека.— Новосибирск: Наука, 1980.
- Шаповалов Ю. Н., Барсуков Н. П. Нормальный 17-дневный зародыш человека. Качественная и количественная характеристика белковых компонентов// Арх. анат.— 1986.— Вып. 4.— С. 64—69.
- Шаповалов Ю. Н., Барсуков Н. П. Нормальный 17-дневный зародыш человека. Качественная и количественная характеристика// Арх. анат.— 1981.— Вып. 7.— С. 102—110.
- Шаповалов Ю. Н., Брусиловский А. И., Барсуков Н. П. Специфика распределения белков в ядре и цитоплазме клеток провизорных и дефинитивных структур ранних зародышей человека// Цитол. генет.— 1982.— Вып. 3.— С. 7—12.
- Badarau L., Garvilita L. Intervillous fibrin deposition — the Rohr, Nittabuch and Langhans striae. Evolution of the «additional» cytotrophoblast in the normal placenta in the second trimester of pregnancy// Am. J. Obst. Gynecol.— 1967.— V. 98.— P. 252—260.

- Castellucci F., S'cheper M., Scheffen, Celons A., Kaufmann P.* The development of the human placental villous tree// *Anat. Embryol.*— 1990.— V. 181.— P. 117—128.
- Grosser O.* Vergleichende Anatomie und Entwicklungsgeschichte der Eihaut und der Plazenta. Wein — Leipzig, 1909.
- Hamilton V. J., Harrison R. V. and Young B. A.* Aspects of placentation in certain cervidae// *J. Anat.*— 1960.— V. 94.— P. 1—34.
- Hubbrecht A. A. W.* Keimblattbildung und Placentation des Igels// *Anat. Anz.*— 1888.— Bd. 3.— S. 906—937.
- King B. F.* Comparative Anatomy of the Placental Barrier// *Bibliotheca anat.*— 1982.— V. 22.— P. 13—29.
- Wimsatt W. A.* Observation on the morphogenesis, cytochemistry and significance of the placenta of ruminants// *Amer. J. Anat.*— 1951.— V. 89.— P. 233—268.
- Wooding* цит. по кн.: Гормональная регуляция размножения у млекопитающих: Пер. с англ./ Под ред. С. Остина, Р. Шорта.— М.: Мир, 1987.

ГИСТОГЕМАТИЧЕСКИЕ БАРЬЕРЫ

Общая характеристика и принципы организации

Изучение обменных процессов между кровью и межклеточной жидкостью заложило основы создания общей концепции гистогематических барьеров (ГГБ). В истории развития этих представлений особое значение приобрели конец XIX и начало XX веков. В это время в Германии весьма бурный расцвет получила индустрия создания новых лекарственных средств. Возникла потребность широкого изучения влияния фармакологических веществ на организм человека и животных. Пионерами этого нового экспериментального направления оказались Пауль Эрлих и его многочисленные ученики. Они обратили внимание на то, что после внутривенного введения красителей вещество мозга окрашивалось только немногими основными красителями, а из кислых — лишь ализарином. Красители, содержащие сульфатные группы, были лишены этой способности. П. Эрлих однозначно связал этот факт с особыми свойствами нервной ткани.

Особенно наглядно такое явление наблюдалось при введении в сосуды большого круга кровообращения трипанового синего: окрашивая почти все ткани и органы, она упорно не проникала в головной и спинной мозг, а также в нервы. Ткань мозга рельефно выделялась белым цветом, хотя хориоидальные сплетения были интенсивно окрашены. Краситель, введенный в субарахноидальное пространство, диффузно окрашивал белое и серое вещество спинного и головного мозга, а также оболочки мозга.

Особое место заняли опыты, когда после введения трипановой сини в кровь матери оказалось, что краситель не проникал и в организм плода, однако накапливался в плаценте.

Современная история открытия гистогематических барьеров связана с именем Л. С. Штерн. Исследуя механизм действия кураре на ЦНС, она пришла к убеждению, что между кровью и мозгом имеются особые барьеры. Термин же «гематоэнцефалический барьер» был предложен Л. С. Штерн и Р. Готье в 1921 году, получив в дальнейшем очень широкое распространение.

Барьерная функция рассматривается как одно из фундаментальных свойств живого. Существуют определенные уровни организации барьерных функций. Именно многоуровневые системы барьеров организма и обеспечивают условия общего и локального гомеостаза. На субклеточном и клеточном уровнях последние связаны с элементарными биологическими мем-

барьерами. Внутриклеточные барьеры создают гомеостатическую среду вокруг различных субклеточных структур. Клеточная мембрана как важнейший компартмент, в свою очередь, состоит из сложной системы специализированных участков: гликокаликса, белковых, липидных и других макромолекул, мембраны, подмембранного слоя, которые обеспечивают трансмембранный транспорт веществ. На тканевом уровне структурными элементами барьеров служат клетки, межклеточные контакты, межклеточный матрикс, базальные пластины. В структурной организации барьеров отражается тканевая специфичность. Межтканевые взаимодействия реализуются на основе организации барьеров более сложного уровня — гистогематических. Для их структурной организации характерна дифференцировка, сопряженная со спецификой органной функции. Органные барьеры — это гетероморфные и гетерогенные системы еще более сложного уровня организации.

Учитывая, что гистогематические барьеры всегда адаптированы к структуре и функции органов, классификация по органному принципу, хотя и не совершенна, однако наиболее признана. При этом, в отношении таких барьеров, как гематоэнцефалический, гематоофтальмический, гематотестикулярный, аэрогематический, плацентарный, у большинства исследователей не возникает сомнений.

С позиции функциональной морфологии, в структурной организации барьера можно выделить его части. В гистогематических барьерах любого органа определяются клеточные и неклеточные структурные компоненты. Прежде всего, это эндотелиоциты, перициты, базальные пластины (мембраны), перикапиллярное пространство и, наконец, клетки рабочего органа. Особое значение приобретают межклеточные контакты эндотелиоцитов. Все компоненты тесно взаимосвязаны, образуют особые барьерные системы

и призваны обеспечить сохранение гомеостаза при выполнении функций органной специфики (рис. 11.1).

Эндотелиоциты (эндотелий). Структурно-функциональная характеристика, а также метаболические особенности эндотелия сосудов подробно рассмотрены (см. главу 4). Однако общие сведения об эндотелии всегда оказываются неполными. Морфологические критерии позволяют выделить ряд структурных признаков тканевой организации эндотелия. Наиболее существенным является объединение

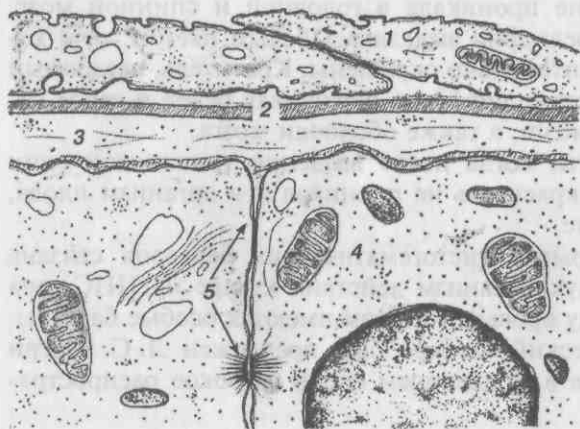


Рис. 11.1. Структурная организация гистогематического барьера:

- 1 — эндотелиоциты капилляра; 2 — базальная пластина; 3 — перикапиллярное пространство; 4 — клетки рабочего органа; 5 — межклеточные соединения

клеток в виде монослоя. Форма пласта позволяет осуществлять важнейшие функции и, прежде всего, погранично-барьерную и транспортно-циркуляторную. Полиморфизм эндотелиоцитов проявляется в вариациях толщины, компоновки монослоя, полярной дифференцированности клеток и т. д. Особое значение приобретает состояние цитоскелета эндотелиоцитов, с которым связывается разновидность форм и ориентации. Большое значение имеют межклеточные контакты, которые во многом определяют уровни функциональной и информационной связи эндотелиоцитов.

Постоянной составной частью стенки капилляров служат перициты. Они располагаются в дупликатуре базальной пластины капилляра. Существует обоснованное мнение об участии этих клеток в контроле транскапиллярного обмена макромолекул. В стенках капилляров формируются пути преимущественного тока веществ, организованные вдоль отростков перицитов. Не исключается участие перицитов в фагоцитозе крупномолекулярных веществ, задерживающихся в субэндотелиальном пространстве, транспорт которых через базальные пластины затруднен.

Таким образом, эндотелиоциты служат одним из важнейших структурных звеньев барьерной системы организма. Эндотелий первым контактирует с кровью. Уже это обстоятельство определяет его сложные и многообразные функции, в том числе и организацию транспорта.

Базальные пластины (мембраны). Базальные пластины (БП) сосудистого эндотелия служат важнейшим структурно-функциональным компонентом ГГБ. Они выполняют не только поддерживающую и разграничительную функции, но и служат особыми полупроницаемыми фильтрами, регулирующими транспорт молекул.

Структурная организация БП в различных органах характеризуется региональными особенностями. Они очень разные по толщине и структурной организации. Даже в одном органе в зависимости от функционального состояния БП могут приобретать выраженную гетероморфность.

В образовании БП могут принимать участие перициты, гладкомышечные клетки, клетки рыхлой соединительной ткани и т. д. У беспозвоночных БП возникают раньше, чем эндотелий. У позвоночных БП, отделенные от эндотелия, разрушаются. Им придается важная формообразующая роль. Они создают условия распластывания клеток эндотелия, обеспечивают их активное прикрепление, развитие контактного торможения и формирования непрерывного монослоя. В БП обычно обнаруживаются два компонента: осмиофобный матрикс и осмиофильные тонкие фибриллы. Фибриллярный компонент выявлен благодаря электронно-микроскопическим исследованиям, а гомогенный матрикс хорошо распознается под световым микроскопом. Благодаря гликопротеинам и их способности к полимеризации БП принимает вид прозрачной желеобразной (стекловидной) пластины.

В описании ультраструктуры БП обнаруживается зависимость от техники исследования: способа фиксации, заливки, контрастирования и т. д. Так, после альдегидной фиксации в БП выявляются фибриллы толщиной 30 нм, а после фиксации с применением рутениевого красного кроме фибрилл об-

наруживаются электронно-плотные гранулы диаметром 20 нм. Добавление в фиксирующую жидкость таниновой кислоты резко увеличивает электронную плотность БП, исчезает фибриллярная сеть, а БП оказывается представленной танин-позитивными гранулами. Соли свинца, уранилацетат улучшают выявление волокнистого компонента, а фосфорно-вольфрамовая кислота обнаруживает стержневые структуры. Предполагается, что стержневые структуры БП отражают сложную форму упорядоченного расположения молекул тропоколлагена, в целом принимающих жидкокристаллическое агрегатное состояние.

Молекулярную основу БП составляют три основные группы молекул: коллагены IV и V типов, гликопротеины (фибронектин, ламинин, энтактин) и гепарансульфатсодержащие протеогликаны. Фибронектин обычно располагается в смежной соединительнотканной строме, а ламинин связывается с молекулами коллагена IV типа и участвует в клеточной адгезии и прикреплении. Супрамолекулярная организация БП характеризуется высокой упорядоченностью. Путем негативного контрастирования в них обнаружены особые сетевидные структуры с порами пента- или гексагональной формы. Эксперименты с молекулярными зондами позволяют рассматривать БП как особые электростатические фильтры. Проникновение частиц через поры такого фильтра подчиняется градиенту размера и конфигурации. Сопротивление проникновению частиц нарастает с увеличением их диаметра. Проницаемость частиц зависит также от их электрического заряда.

Используя рутениевый красный, в БП удалось обнаружить так называемые анионные места, наиболее вероятным составным компонентом которых является гепарансульфат, так как рутениевый красный является маркером кислых гликозаминогликанов. Анионные места БП обнаруживают весьма высокую упорядоченность организации.

БП обладают избирательностью и направленностью транспорта ряда продуктов метаболизма, гормонов, медиаторов, ионов и т. д. В силу своих структурных и функциональных особенностей БП, представляя важнейший связующий элемент барьерной системы, характеризуется определенными регулируемыми возможностями.

Степень участия БП в процессах проницаемости ГГБ окончательно не решена. Идея о фильтрационной функции находит поддержку в многочисленных исследованиях. Вместе с тем, механизмы ее селективной проницаемости не ясны. Особый интерес представляют наблюдения, свидетельствующие о прерывистой структуре БП. Это наблюдается в ГГБ печени, селезенки и ряда других органов. Требуя дальнейших исследований барьеры, где нет даже прерывистой БП: некоторые синусоиды костного мозга, лимфатические капилляры. Вместе с тем на основании ряда исследований можно считать, что БП в определенной степени обеспечивает избирательность и создает направленность транспорта ряда продуктов метаболизма, катаболизма, а также гормонов, ионов, медиаторов и других.

Перикапиллярное пространство. Перикапиллярное пространство (ПКП) рассматривается как специальная метаболическая зона, которой принадле-

жит важная роль в переносе веществ между кровью и специализированными клетками. Реальность существования пространства в подавляющем большинстве органов в настоящее время не вызывает сомнения. Признание этого положения позволило обосновать принцип компартиментализации обмена биологических жидкостей в тканях. Размеры и протяженность ПКП характеризуются органной спецификой. Оно оказывается весьма изменчивым в различных микрорайонах, особенно при изменении функции органа. Следовательно, можно говорить о региональных, органных, видовых, возрастных, функциональных колебаниях организации этого компартмента ГГБ. Не устоялся сам термин «перикапиллярное пространство». Часто употребляются термины «интерстициальное пространство», «экстракапиллярное пространство», «перикапиллярный слой» и т. д. Для устранения разночтения В. В. Куприянов и др. предложили ввести понятие «перителий». Его структуру авторы представляют в виде зоны основного вещества, пронизанного фибриллярными элементами и содержащего рассеянные клеточные элементы вдоль капилляра.

В ПКП часто располагаются соединительнотканые клетки, в основном макрофаги, фибробласты, тканевые базофилы, почти постоянно обнаруживаются лимфоциты, разные виды гранулярных лейкоцитов, где они осуществляют свои основные функции. Есть основание считать, что клеточные элементы ПКП осуществляют контрольные, транспортные функции, а также переработку субстратов, поступающих в межклеточное вещество. В гелеподобном матриксе ПКП обычно располагаются коллагеновые, реже эластические волокна и электронно-плотные гранулы величиной от 2 до 20 нм, а также участки повышенной осмиофилии.

Функциональная морфология ПКП, как и других структурных частей ГГБ, имеет органные особенности. Так, например, в головном мозге в организации гематоэнцефалического барьера между эндотелием капилляров и нейронами внедряются отростки глиальных клеток.

В целом же ПКП принимает активное участие в физиологии ГГБ. Тканевая ультрациркуляция обеспечивает обмен специализированных клеток органов с окружающей их средой. Об этом свидетельствуют многочисленные опыты с использованием различных маркеров и трансферов. Как клеточные, так и неклеточные его компоненты обеспечивают процессы проницаемости, иммунной защиты, механической опоры, наконец, переработку и транспортировку субстратов, поступающих как от эндотелия, так и органов.

Гематоэнцефалический барьер

Гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) представляет особую систему, обеспечивающую гомеостаз нервной системы. Функциональные механизмы барьера многосложны и включают в себя как усиливающие, так и тормозящие процессы транспорта веществ из крови в мозг и из мозга в кровь.

В центральной нервной системе существует несколько барьерных образований с характерными структурно-функциональными особенностями. Исходя из представления о системе кровь—мозг—цереброспинальная жидкость, в понятие ГЭБ необходимо ввести такие барьеры, как гематонейрональный (гематоцеребральный), гематоликворный, ликворноэнцефалический.

Понятие гематонейрональный (гематоцеребральный) барьер не однозначное. Оно включает в себя, прежде всего, барьеры, образованные капиллярами и нервными клетками (перикарионом), а также капиллярами и нервными волокнами. Различные участки гематоликворного барьера оказались весьма переменными в плане структурно-функциональной организации.

Первым звеном барьера, с которым происходит контакт любого вещества, находящегося в крови, служит эндотелий обменных сосудов — капилляров (рис. 11.2). Оказалось, что эндотелий большинства капилляров представлен довольно тонкими участками цитоплазмы с немногочисленными

внутриклеточными органеллами и небольшим количеством микропиноцитозных везикул. Эндотелиоциты характеризуются отсутствием внутри- и межклеточных фенестраций, а также перфораций. Клетки часто черепицеобразно накладываются одна на другую. В области стыков клеток описаны плотные соединения. Они имеются в каждой зоне межэндотелиальной щели, нередко образуя непрерывный пояс вокруг каждой эндотелиальной клетки. Поэтому пероксидаза хрена и гидроокись лантана проникают из просвета капилляра только до уровня этих соединений. Межклеточные соединения — структуры лабильные. Увеличение их числа сопряжено с изменением проницаемости веществ через ГЭБ.

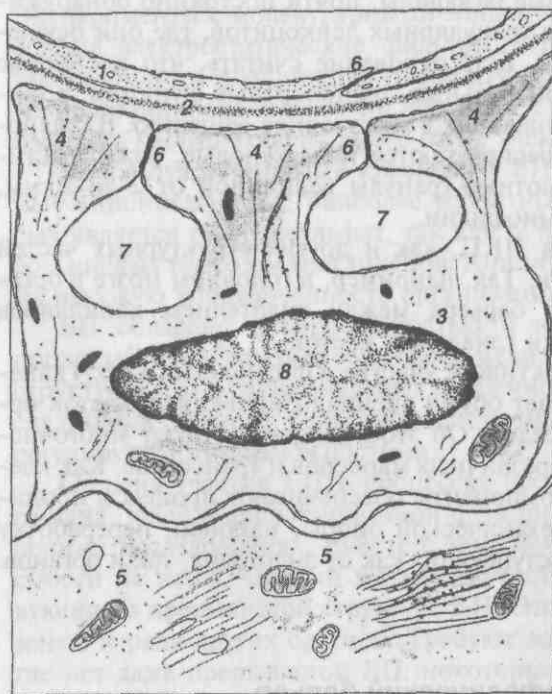


Рис. 11.2. Гематоэнцефалический барьер:

1 — эндотелий капилляра; 2 — базальная пластинка; 3 — плазматический астроцит; 4 — цитоплазматические отростки астроцита (концевые ножки); 5 — нервная клетка; 6 — плотные соединения; 7 — внеклеточное пространство; 8 — ядро астроцита

Капилляры головного мозга имеют хорошо развитую сплошную БП. Описано

ее трехслойное строение. Иногда в дубликатуре БП обнаруживаются отростчатые перициты. БП гемокapилляров головного мозга широко варьируют по толщине и не всегда гомогенны. В них определяются мелко- и грубодисперсный материал и фибриллярные структуры, а также осмиофильные включения, число которых резко возрастает при некоторых видах патологии и экспериментальных воздействиях. К БП эндотелиоцитов прилежат тела или чаще отростки астроцитов (сосудистые ножки), разделенные межклеточной щелью. Вопрос внеклеточного пространства оказался краеугольным в концепции ГЭБ. Сторонники истинности ГЭБ склоняются к мнению о наличии в мозге внеклеточного пространства, причем умеренных или даже больших размеров: от 5 до 20% массы мозга. У млекопитающих в сером веществе мозга внеклеточное пространство составляет примерно 18 мг/100 г, а в белом — 13 мг/100 г. В непосредственной близости от БП глиальные отростки формируют специализированные плотные соединения. В результате этого вокруг мозгового капилляра образуется особая сплошная глиальная муфта. Слой астроцитарных ножек вокруг капилляров всегда один.

Таким образом, в структурной организации барьера между нейронами и капиллярами мозга основными отличительными признаками следует считать наличие плотных соединений эндотелиоцитов и астроцитов, малочисленность пиноцитозных везикул в эндотелиальных клетках, образование сплошной глиальной оболочки, наличие довольно толстых (40—80 нм) БП. При введении в кровоток пероксидазы хрена и гидроокиси лантана они постоянно задерживаются в межэндотелиальных промежутках в области плотных соединений, расположенных в непосредственной близости от просвета капилляров. Локализация же основного барьера для ионов и полярных неэлектролитов с небольшой молекулярной массой остается пока неизвестной. Даже плотные соединения не создают препятствия для их свободной диффузии. Однако, учитывая, что эндотелий капилляров служит местом облегченной диффузии сахаров, не исключается их участие в активном транспорте. Что касается астроцитарных отростков, охватывающих капилляры, то они оказывают особое индуктивное влияние на капилляры мозга, поддерживая и сохраняя плотные соединения между эндотелиоцитами и одновременно подавляя пиноцитоз. Различные экспериментальные воздействия на организм, а также развитие патологических процессов вызывает размыкание контактов и усиление пиноцитоза.

Первые исследования по физиологии ГЭБ обратили внимание на особый состав и свойства церебральной жидкости. Ее образование связано с рядом структур мозга. К ним относят сосудистые сплетения, паутинную оболочку, эпендиму желудочков мозга, глию и саму нервную ткань. Поверхность полоски желудочков мозга и центрального канала спинного мозга представлена весьма неоднородными в структурном отношении участками. Прежде всего имеет место гетероморфизм эпендимы. Хорошо известны структурные особенности хориоидного эпителия сосудистых сплетений и желудочковой эпендимы. Кроме того, в эпендиме мозговых желудочков различают ряд специализированных структур или «органов»: субкомиссура-

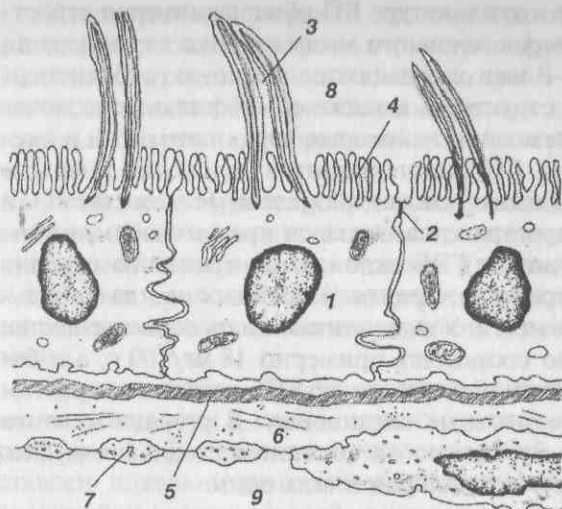


Рис. 11.3. Барьер сосудистого сплетения желудочков мозга:

1 — эпителий сосудистого сплетения; 2 — плотное соединение; 3 — реснички; 4 — микроворсинки; 5 — базальная пластина; 6 — перикапиллярное пространство; 7 — фенестрированный эндотелиоцит; 8 — цереброспинальная жидкость; 9 — просвет капилляра

между клеткой и капилляром всегда оказывается БП.

Эпендима, покрывающая сосудистые сплетения боковых, III и IV желудочков мозга, качественно отличается от типичной эпендимы желудочков. Ее клетки кубической формы снабжены множеством микроворсинок и ресничками. В цитоплазме присутствует большое количество митохондрий, развита эндоплазматическая сеть. Боковые поверхности клеток имеют сложную систему межклеточных соединений, включающие плотные. Они, в основном, локализируются в апикальных зонах клеток. Контакты непроницаемы ни для пероксидазы, ни для микропероксидазы. Межклеточные складки и выпячивания особенно заметны в базальной зоне. Последняя расположена на БП, структурно мало отличающейся от БП рядом расположенных кровеносных капилляров.

Кровоснабжение сосудистых сплетений весьма обильное. Капилляры имеют фенестрированный характер (рис. 11.3). В перикапиллярном пространстве встречаются коллагеновые протофибриллы. БП варьирует по толщине и неоднородна. Внутри нее встречаются грубо- и мелкодисперсный материал, а также фибриллярные структуры. Такие красители, как трипановая синь, а также крупные молекулы пероксидазы и ряд других маркеров легко проникают из кровотока в ПКП, задерживаясь на уровне БП, а также плотных соединений эпителия сосудистых сплетений. При введении трипановой сини макроскопически сосудистые сплетения мозга отчетливо конт-

льный орган, субфортикальный орган, сосудистый мешок и др. Большинство таких структур наиболее развиты у низших позвоночных.

У взрослых клетки эпендимы в основном кубической формы, образующие непрерывную выстилку. Поверхность клеток несет множество микроворсинок, а также подвижные реснички. Основание клеток часто лишено базальной пластины и контактирует либо с отростками нейронов, либо с отростками и клетками глии. Встречаются эпендимциты с отростками, проникающими в субэпендимальный слой, иногда тесно контактирующие с капиллярами. Такие клетки напоминают клетки зародыша — танициты. При этом

растированы в виде синих линий на белом фоне окружающей ткани мозга. Все эти данные позволили заключить, что барьер между кровью и цереброспинальной жидкостью локализован на уровне эпителия сосудистых сплетений, точнее, на уровне БП и плотных соединений.

Многочисленные экспериментальные исследования гистофизиологии сосудистых сплетений выявили, что секреция служит основным активным процессом продукции цереброспинальной жидкости. Средняя скорость ее образования у разных видов животных колеблется от 0,4 до 0,6% от общего объема в мин. У человека за 24 ч секретруется около 500 мл жидкости, а общая площадь хориального эпителия равна примерно 200 см². Применение меченых изотопов позволило обнаружить транспорт ионов натрия из крови в цереброспинальную жидкость, а калия в противоположном направлении. Для такого транспорта необходимо наличие бикарбонатных ионов. Эпителий сосудистых сплетений отличается от многих видов эпителия, участвующих в транспорте солей и воды тем, что межклеточные щели в нем замкнуты плотными соединениями у апикального конца клеток и открыты в сторону капилляров, из которых осуществляется транспорт.

Эпендимоциты и особенно танициты принимают активное участие в работе нейрогуморальных и нейроэндокринных механизмов, осуществляя контроль функций гипоталамуса и гипофиза.

Краеугольной проблемой ГЭБ являются механизмы обмена жидкостями между кровью капилляров, веществом мозга и цереброспинальной жидкостью. Концентрационные градиенты очень многих показателей плазмы и цереброспинальной жидкости имеют существенную разницу. С другой стороны, еще эксперименты с субарахноидальным введением трипанового синего показали, что ткань центральной нервной системы окрашивается диффузно. Позднее были проведены многочисленные исследования, которые четко установили существование различий между гематоэнцефалическим и гематоликворным барьерами. Морфологически новый барьер оказался локализован на уровне внутренней эндотелиоглиальной мембраны кровеносных сосудов спинного и головного мозга, а второй же — на уровне плотных контактов хориоидного эпителия. Пероксидаза, введенная в обход ГЭБ, т. е. в желудочки мозга, свободно проникает через эпендиму. Маркер задерживался в ткани мозга на уровне межэндотелиальных плотных соединений, но уже с противоположной (по отношению к просвету сосуда) стороны.

Полную изоляцию жидкости центральной нервной системы и цереброспинальной жидкости от внеклеточной жидкости остальных частей тела завершают плотные соединения эпителия сосудистых сплетений и клеточные контакты паутинной оболочки. При введении пероксидазы хрена и гидрокси лантана в кровоток маркеры задерживались в межэндотелиальных промежутках в области плотных контактов со стороны просвета сосудов. На основании этих фактов принято было считать, что именно эндотелий капилляров служит основной барьерной структурой мозга. Но с этим положением трудно согласиться, т. к. ГЭБ — это не элементарная, а сложная гете-

рогенная система мозга с многоконтурными уровнями селективного транспорта, регуляции и защиты. В физиологии ГЭБ принимают участие также паутинная и мягкая оболочки мозга. Детальный анализ этих морфологических конструкций выходит за пределы данной главы.

Так как цереброспинальная жидкость постоянно образуется, она должна также постоянно выводиться. Описаны структуры, через которые цереброспинальная жидкость поступает обратно в кровоток с той же скоростью, с какой и образуется. Эти структуры получили название арахноидальных ворсинок. Они представляют собой выросты паутинной оболочки, которые вдаются в просвет синусов твердой мозговой оболочки. Особенно развиты они в верхнем сагиттальном синусе. В полости ворсинки находится цереброспинальная жидкость, которая отделена от крови особым барьером. Электронная микроскопия арахноидальных ворсинок свидетельствует о том, что они покрыты эндотелиоцитами, плотно прилегающими друг к другу. Отток цереброспинальной жидкости осуществляется активно, путем образования везикулярных каналов, гигантских вакуолей и экзоцитоза в венозную кровь синуса. В механизме дренирования ведущим считают положительный градиент гидростатического давления между цереброспинальной жидкостью и венозной кровью, а арахноидальные ворсинки уподобляются особым клапанам.

Особый интерес представляют зоны, где отсутствует типичная структура ГЭБ. Эти зоны были подвергнуты тщательным исследованиям. Оказалось, что эндотелий капилляров, периваскулярное пространство, а также конечные разветвления астроцитов обнаруживают здесь ряд ультраструктурных особенностей. Капилляры, например *area postrema*, относятся к фенестрированному типу. Фенестры отделяют кровь от периваскулярного пространства и закрыты тонкой диафрагмой с точечным отверстием в центре. Между эндотелиальными клетками и очень большими периваскулярными пространствами располагается БП. Вторая БП отделяет периваскулярное пространство от прилегающих астроцитарных отростков. В самом пространстве обнаружены коллагеновые волокна и фибробласты. Введенная в кровь пероксидаза проходит фенестры и оказывается в периваскулярном пространстве. Она концентрируется в центре диафрагм, а также захватывается микропиноцитозными везикулами эндотелиоцитов. Позднее пероксидаза появляется в астроцитах.

В срединном возвышении гипоталамуса (серый бугор), эпифизе и в нейрогипофизе структурная организация барьера, в основном, аналогична. Во всех этих областях красители и меченные радиоактивными элементами вещества свободно проникают из крови в ткань. В нейрогипофизе, срединном возвышении, эпифизе высокая проницаемость, вероятно, является адаптивным феноменом, обеспечивающим возможность попадания продуктов секреции этих нейроэндокринных органов в кровоток. Зона же *area postrema*, субфурникальное тельце обладают, по-видимому, хеморецепторной функцией.

В структурной организации ГЭБ следует обратить внимание на еще один

глиальный компонент барьера, находящийся в тесном контакте с нейронами. Речь идет о перинейрональных глиоцитах. Их участие в процессах селективной проницаемости, регуляции и поддержании местного гомеостаза несомненно. Однако, к сожалению, их роль в барьерных функциях мозга практически не изучалась.

Отростки нервных клеток, взаимодействуя с нейролеммоцитами, формируют нервные волокна. Барьер между нервными волокнами и кровью имеет особые морфологические отношения. Тот факт, что после введения трипанового синего «сердцевина» периферических нервов оставалась белой, был хорошо известен уже в первых исследованиях. В барьерах периферических нервов внимание привлекают, прежде всего, эндоневральные сосуды. Это главным образом капилляры, а также небольшое количество мелких артериол и венул. Введенная трипановая синь или синька Эванса, которые в крови, как известно, связываются белками, а также белки, меченные флюоресцеином, полностью или частично задерживаются эндотелием кровеносных сосудов. Однако в эпиневрив и периневрив эти вещества проникают довольно легко.

Судя по данным электронной микроскопии, пероксидаза и гидроокись лантана задерживаются плотными соединениями эндотелиоцитов эндоневральных капилляров. В везикулах клеток эндотелия отмечено незначительное количество пероксидазы. В сосудах же эпиневрив и периневрив маркеры легко проникают через щели между эндотелиальными клетками. Однако проникновению пероксидазы, попавшей в эпиневрив, в интерстициальную жидкость вокруг нервных пучков, препятствуют плотные соединения между клетками периневрального эпителия — самого внутреннего слоя периневрив. Поэтому точно так же пероксидаза, введенная в эндоневрив, задерживается и не проникает наружу. Вместе с тем, в отличие от ГЭБ мозга, барьер между кровью и нервными волокнами становится проницаемым после инъекции гистамина или серотонина в эндоневрив или после аппликации этих веществ.

В схеме структурной организации барьера в периферических нервах явно прослеживается многоуровневый органический принцип (рис. 11.4).

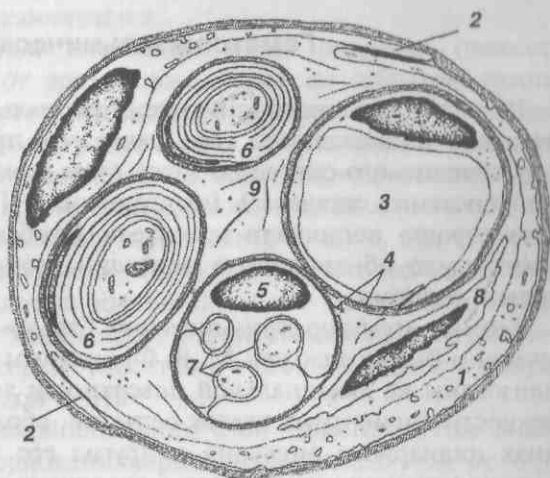


Рис. 11.4. Барьер нервного ствола:

1 — периневральный эпителий; 2 — поясик облитерации; 3 — капилляр; 4 — базальные пластины; 5 — нейролеммоцит; 6 — миелиновые нервные волокна; 7 — безмиелиновые нервные волокна; 8 — фиброцит; 9 — коллагеновые волокна

Осевые цилиндры, взаимодействуя с нейролеммоцитами, снаружи покрываются БП. Далее, при формировании нервного пучка его эндоневрий кроме коллагеновых волокон и соединительнотканых клеток содержит многочисленные эндоневральные сосуды, в основном капилляры. Эндотелиальные клетки капилляров связаны между собой плотными соединениями и лежат на БП. Большинство капилляров — с непрерывным видом эндотелия. Только некоторые эндотелиоциты могут быть фенестрированными. Кнаружи от нервного пучка располагаются в 3—5 слоев клетки периневрального эпителия. Они соединены вместе многочисленными поясками облитерации, пятнами сращения и десмосомами. Внутренние клетки периневрального эпителия лежат также на БП. Периневральная оболочка тянется вдоль нервов до тончайших разветвлений в моторных и сенсорных окончаниях. На уровне нервных корешков этот слой продолжается в лептоменингеальные оболочки.

Сосуды периферических нервов, как правило, обладают меньшей проницаемостью, чем сосуды органов, не относящихся к нервной системе. Однако, по сравнению с барьером центральной нервной системы, он оказывается в целом менее эффективным. Кроме того, в нервах существуют заметные топографические различия проницаемости. Так, практически беспрепятственная диффузия происходит в задних и передних корешках спинного мозга, спинномозговых узлах. У млекопитающих имеют место значительные межвидовые различия этого барьера.

Гематофтальмический барьер

Развитие представлений о гематофтальмическом барьере (ГОб) было связано с установлением того факта, что при введении в сосудистую систему трипанового синего сетчатка глаза, как и структуры центральной нервной системы, оставалась неокрашенной. При этом остальные структуры глаза хорошо поглощали краситель. Особенно много гранул трипанового синего было обнаружено в эпителии реснитчатого тела и в пигментных клетках сетчатки.

Термин «гематофтальмический барьер» по аналогии с гематоэнцефалическим был предложен М. Я. Фрадкиным и др. (1927). Барьеры глаза локализованы на люминальной поверхности эндотелия сосудов сетчатки, поверхности пигментных клеток сетчатки, обращенных в камеры глаза, мембранах цилиарного эпителия и других его клеточных слоях. Ускоренный клиренс красителя, вводимого в переднюю камеру глаза, наводит на мысль об однонаправленной проницаемости и предполагает наличие активного транспорта. Понятие ГОб в настоящее время оказалось неоднозначным. Используя различные маркеры и проводя электронно-микроскопический анализ их транспорта, оказалось возможным вести речь о барьере сетчатки, зрительного нерва, реснитчатого тела, радужной оболочки, хрусталика.

Все они направлены на создание определенных условий гомеостаза, обеспечивающих жизнедеятельность органа зрения.

Принцип структурной организации гематоретинального барьера хорошо известен (рис. 11.5). В его состав обычно включают капилляры хориоидеи, БП, пигментный эпителий сетчатки. Ряд исследователей к ГОБ сетчатки относят ее наружную пограничную мембрану. Однако, как известно, она лежит на границе наружных сегментов фоторецепторов. Концевые ветвления лучевых глиоцитов (мюллеровых волокон) образуют здесь решетчатую пластинку, через отверстия которой проникают палочки и колбочки. Сетчатка в области центральной ямки лишена лучевых глиоцитов, а в области цилиарной части она вообще заканчивается.

Капилляры хориокапиллярной пластинки очень широкие (диаметр 8—20 мкм), распространяются от зрительного нерва до зубчатой линии. В заднем отделе хориоидеи диаметр капилляров меньше, чем в переднем. В последнем капиллярная сеть более равномерная, а межкапиллярные промежутки увеличены. Ориентация капиллярной стенки поляризована. Ядра эндотелиоцитов располагаются против пигментного эпителия сетчатки. Таким образом, наружная часть эндотелия оказывается тоньше, чем внутренняя, окруженная БП. При электронно-микроскопических исследованиях обнаруживается фенестрация эндотелиоцитов. Этим сосуды хориокапиллярного слоя резко отличаются от капилляров, возникающих из центральной артерии сетчатки. Последние всегда относятся к гемокапиллярам с непрерывной эндотелиальной выстилкой и БП.

Кровоток в капиллярах хориокапиллярного слоя характеризуется высоким уровнем стабильности. Хориокапиллярный слой отделяется от пигментного эпителия сетчатки базальным комплексом. Ранее эта структура называлась базальной (стекловидной) оболочкой Бруха. Традиционно в базальном комплексе описывались два слоя: внутренний и наружный. В наружном слое содержатся эластические волокна, которые проникают сюда из хориокапиллярного слоя. Электронно-микроскопические исследования

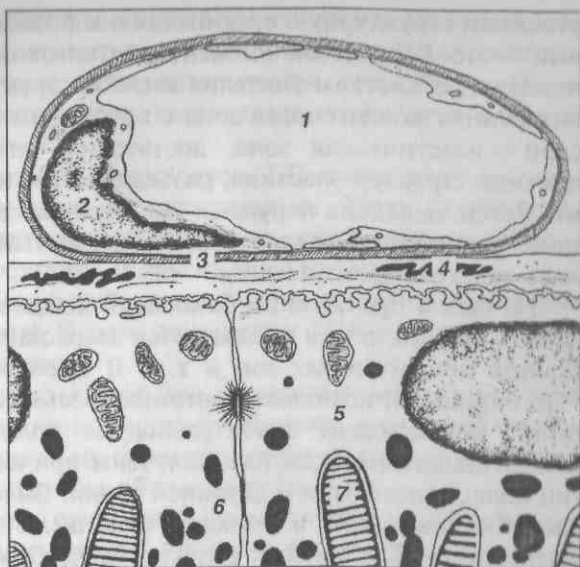


Рис. 11.5. Гематофтальмический барьер:
1 — капилляр; 2 — ядро фенестрированного эндотелиоцита; 3 — базальная пластинка; 4 — эластические элементы; 5 — пигментный эпителий; 6 — плотное соединение; 7 — наружный сегмент фоторецепторной клетки

уточнили структурную организацию и позволили выделить пять слоев. Первый — это БП клеток пигментного эпителия. Этот слой непосредственно прилежит к клеткам эпителия и слабо структурирован. Далее располагается внутренняя коллагеновая зона с волокнами без особой ориентации. Третий слой — эластическая зона, достаточно четко отграниченная, состоит из плотных структур эластина, разьединенных коллагеновыми протофибриллами. Затем выделена наружная коллагеновая зона, которая в основном идентична внутренней коллагеновой зоне. Пятый слой — БП эндотелия — окружает только эндотелиоциты.

На своем протяжении базальный комплекс варьирует. Он может становиться тоньше, в нем наблюдается возрастание плотности внутренней и наружной коллагеновых зон и т. д. В высокой селективной проницаемости ГОБ базальный комплекс принимает весьма активное участие. Так, при введении пероксидазы значительное ее количество задерживается именно здесь. Аналогичные данные получены при наблюдении за транспортом частиц коллоидного угля и двуокиси тория. Вместе с тем, часть зерен-маркеров способна проникать в межклеточные щели пигментного эпителия и задерживается здесь в области структур следующей зоны барьера — поясах облитерации. К сожалению, работ, направленных на выяснение существования специфического транспорта через гематоретинальный барьер, недостаточно.

Следующая барьерная конструкция сетчатки глаза связана с сосудами зрительного нерва. Как и сосуды мягкой мозговой оболочки, они оказались непроницаемыми для диаминоакридиновых красителей, а окружающая нерв твердая мозговая оболочка после введения красителя в кровоток хорошо флюоресцирует. Капилляры зрительного нерва, а также зрительного перекреста и зрительного тракта непроницаемы для диаминоакридиновых красителей и пероксидазы. Ситуация оказалась очень сходной с таковой в ГЭБ головного мозга. Кровоснабжение сетчатой оболочки осуществляется двумя системами сосудов. Капилляры сосудов зрительного нерва, как и в центральной нервной системе, сопровождаются муфтами астроцитарного происхождения. Вокруг соска зрительного нерва располагается ободок из глиальных клеток, связанных плотными контактами. Это кольцо препятствует движению пероксидазы из ретинальной части зрительного нерва в подлежащую сетчатку.

Барьерные сосудисто-тканевые взаимоотношения имеют место между сосудами и эпителием в ресничном теле. Пероксидаза, введенная в кровоток, не проходит через непигментированный эпителий ресничного тела. Она локализуется в просвете сосудов, везикулах и межклеточных щелях эндотелия, однако довольно легко проходит через БП, заполняя только межклеточные пространства пигментированных клеток. Непигментированные эпителиальные клетки и межклеточные пространства остаются непроницаемыми. В продукции водянистой влаги глаза принимают участие различные структуры, но ведущее значение в данном процессе принадлежит ресничному телу. Эти механизмы, несмотря на спорность ряда положений,

в основном сводятся к фильтрации (пассивный транспорт) и секреции (активный транспорт). Слою непигментированных эпителиальных клеток, который очень богат ферментами и характеризуется высоким уровнем биоэнергетики в продукции водянистой влаги глаза, придается ведущее значение.

Транспортная система (эндотелий капилляров, БП и эпителий ресничного тела) характеризуется высокой селективностью. Этим достигается своеобразный гомеостаз внутриглазной жидкости, а также создаются условия метаболизма роговицы, хрусталика и других структур глаза.

Одной из характерных особенностей органа зрения является отсутствие иммунологической толерантности. В этом отношении ГОБ призван осуществлять функцию иммунного барьера.

В офтальмологии хорошо известно, что при повреждении хрусталиковой сумки быстро наступает деструкция вещества хрусталика, а ранение оболочки глаза приводит к образованию на большую глубину грубых рубцовых спаек, часто отслаивающих внутренние оболочки глаза.

С аутоиммунным процессом связывают симпатическую офтальмию. Травма глаза и развитие воспалительного процесса в поврежденном глазу позднее распространяются на интактный глаз. При этом в сосудистой оболочке глаза возникает лимфоидная инфильтрация, появляются гигантские клетки, а также эозинофильные лейкоциты. Воспалительный процесс охватывает весь орган, приводит к сморщиванию глазного яблока и полной слепоте. Для симпатической офтальмии характерен двусторонний процесс. Травма глаза приводит к нарушению ГОБ и создает предпосылку для сенсбилизации организма к тканям увеального тракта. Такая ситуация при действии некоторых дополнительных факторов влечет к развитию симпатического воспаления.

Гематолабиринтный барьер

Гематолабиринтный барьер (ГЛБ) определяет местные условия гомеостаза органа слуха и равновесия. Как и другие барьеры, он характеризуется высоким уровнем селективной проницаемости. В настоящее время хорошо известна избирательная проницаемость капилляров внутреннего уха для многочисленных красителей, лекарственных веществ, маркеров, ядов и других. Это находит широкое практическое применение в клинике в связи с особенностью проникновения в лабиринт лекарственных и других биологических веществ. Одним из первых понятие о барьере внутреннего уха предложил Г. Э. Нейбург (1935). Барьер им был назван гематоинтраукулярным по ассоциации с ГЭБ. В плане структурной организации ГЛБ, к сожалению, речь можно вести только в самом общем виде. Предметные исследования этого плана пока еще единичны.

Структурная неоднородность внутреннего уха позволяет выделить ряд

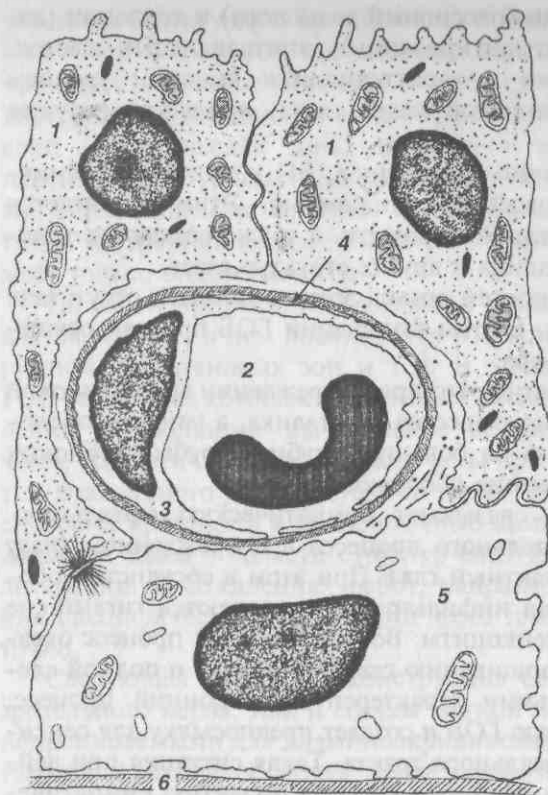


Рис. 11.6. Барьер сосудистой полости улитки:
 1 — темные клетки; 2 — капилляр; 3 — фенестрированный эндотелиоцит; 4 — базальная пластина капилляра;
 5 — светлая клетка; 6 — базальная пластина эпителия

численные капилляры. Эндотелиоциты капилляров лежат на БП. В их цитоплазме встречаются участки фенестрации и многочисленные везикулы. Предполагают, что сосудистая полоска участвует в продукции, а возможно, и реабсорбции эндолимфы (рис. 11.6).

Показано, что функциональная нагрузка на рецепторный аппарат, патологические процессы (воспаление, травма и т. д.) резко нарушают проницаемость ГЛБ. В клинике это приобретает важное практическое значение, так как сопряжено с фармакодинамикой лекарственных средств, успехом в лечении и исходе заболевания.

ГЛБ представлен гетерогенным комплексом морфологических структур, направленных на осуществление регуляторной и защитной функций. Эти функции обеспечивают гомеостаз лабиринтной жидкости и ее гидродинамику, предотвращают проникновение различных веществ, циркулирующих в крови.

локальных барьерных образований. Имеются основания говорить о гематовестибулярном и гематокохлеарном барьерах, о гематоэндолимфатическом и гематоперилимфатическом барьерах вестибулярной и барабанной лестниц и системы полукружных каналов. Особое значение придается барьеру водопровода улитки, который разделяет гематолабиринтный и гематоэнцефалический барьеры. Уделяется также внимание гематоэпителиальному барьеру сосудистой полоски.

Все перечисленные барьерные образования тесно контактируют с гемокапиллярами, имеют БП и клеточные элементы рабочего органа. В частности, многорядный эпителий сосудистой полоски улитки состоит из светлых базальных клеток и высоких темных призматических клеток, очень богатых митохондриями. Между клетками проходят много-

Гематоренальный барьер

Структурная организация такого сложного органа, как почка, в конечном счете направлена на создание ряда барьеров, предназначенных для избирательного удаления конечных продуктов обмена веществ. В результате этого в организме создаются условия относительного постоянства химического состава плазмы крови и внеклеточной жидкости.

Вторичная моча образуется в результате таких гистофизиологических процессов, как фильтрация, реабсорбция и секреция. Этим процессам и должны соответствовать барьеры, призванные осуществлять достаточно сложную и неоднородную функцию нефрона — структурной и функциональной единицы почки. Имеет смысл выделить барьер почечного клубочка и барьеры проксимального и дистального отделов нефрона.

Барьер почечных клубочков (гломерулярный) — это особый фильтрационный барьер, характеристики которого зависят от конструкции и физических свойств самого фильтра и гидродинамических условий. Перенос растворенных в плазме веществ и образование первичной мочи в капсуле нефрона осуществляется неспецифическими механизмами. Барьер представлен эндотелием капилляров, БП и подоцитами (рис. 11.7). Безъядерные участки эндотелиоцитов содержат фенестры размером 70—90 нм и многочисленные поры. Механизм образования фенестр точно не установлен. Предполагается, что это дериваты специального класса кавеол. Не исключается их образование в результате слияния везикул.

В эндотелии сосудистого клубочка более многочисленными оказываются поры. Локализуясь в истонченных участках эндотелия, они перекрываются гликокаликсом. Клетки контактируют между собой при помощи про-

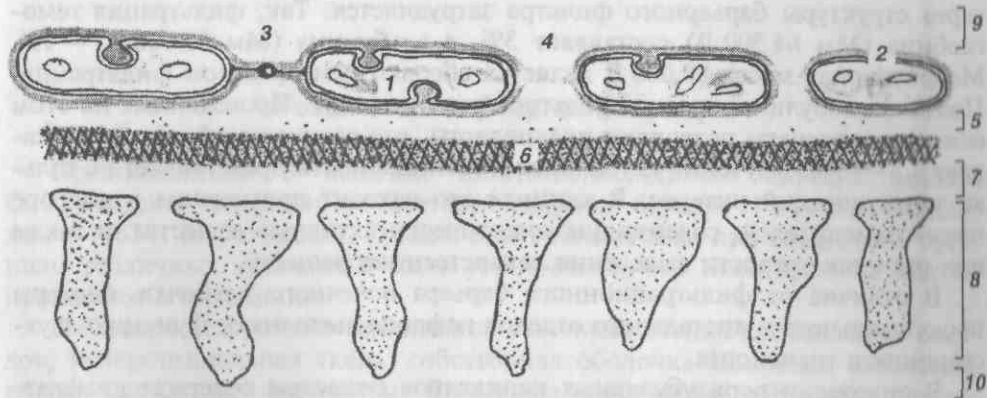


Рис. 11.7. Фильтрационный барьер почечного тельца:

1 — эндотелий капилляра сосудистого клубочка; 2 — цитоплазматическая мембрана эндотелиоцита с параплазмолеммальным слоем (гликокаликсом); 3 — диафрагма фенестр; 4 — пора; 5 — внутренний слой базальной пластины (*lamina rara*); 6 — средний слой базальной пластины (*lamina densa*); 7 — наружный слой базальной пластины (*lamina diffusa*); 8 — цитоподии; 9 — плазма крови; 10 — полость капсулы нефрона

7
стых и щелевых соединений. Важнейшим компонентом барьера является БП. Толщина ее неодинакова на всем протяжении и составляет 80—100 нм у мыши и крысы, около 330 нм у взрослого человека. БП трехслойна; наружный и внутренний слои содержат осмиофобный материал, а средний — осмиофильный — содержит фибриллярный компонент. Переплетение фибрилл, включенных в аморфный матрикс, образует решетку.

Предполагается, что истиной БП служит средний слой (так называемая *lamina rara*). Внутренний и наружный слои, получившие соответственно названия *lamina densa* и *lamina diffusa*, рассматриваются как околочелювные компоненты эндотелиоцитов и подоцитов. Внутренний компонент БП образуется эндотелиоцитами и обновляется с большой скоростью, наружный же формируется при участии подоцитов и обновляется в течение года. Подоциты своими цитоподиями опираются на БП, образуя многочисленные щели, через которые открывается доступ в полость капсулы нефрона.

Вопрос о включении в клубочковый барьер мезангиальных клеток решается неоднозначно. Они располагаются между БП соседних капиллярных петель, отростчаты и содержат небольшое число органелл. Не исключено, что отростки клеток могут прободать БП эндотелиоцитов и вдаваться в просвет капилляров. Возможно, что мезангиальные клетки выполняют опорную функцию, кроме того, они обладают фагоцитарной активностью, вероятно, могут очищать БП от задержавшихся шлаков.

Учитывая высокую степень фенестрации эндотелия капилляров, основную функцию ультрафильтрации связывают с БП. Фильтрация прямо определяется молекулярной массой веществ. Свободно фильтруются низкомолекулярные вещества, молекулярная масса которых не больше, чем у инсулина (5500 Д). С нарастанием молекулярной массы прохождение молекул через структуры барьерного фильтра затрудняется. Так, фильтрация гемоглобина (Мм 64 500 Д) составляет 3%, а альбумина (Мм 69 000 Д) — 1%. Молекулярная масса 80 000 Д является абсолютным пределом фильтрации. Поэтому глобулины плазмы фильтроваться не могут. Проведенные на этом основании расчеты позволяют предполагать, что радиус пор фильтра составляет 3,5—4 нм. Изучение клубочковой проницаемости представляет не только теоретический интерес. В клинике это находит применение в подборе плазмозаменителей, содержащих онкотически активные вещества, а также при расчетах скорости выведения лекарственных веществ.

В отличие от фильтрационного барьера почечного клубочка, барьеры проксимального и дистального отделов нефрона выполняют функцию двухстороннего транспорта.

В эндотелии перитубулярных капилляров фенестры содержат диафрагмы, состоящие из материала умеренной электронной плотности, толщиной 4 нм. В центре диафрагмы располагается кольцообразное утолщение в 5—8 нм. В цитоплазме эндотелиоцитов постоянно содержатся многочисленные пиноцитозные везикулы. В тонких участках слияние везикул приводит к образованию каналов, которые с люминальной и базальной сторон

перекрываются одно- или трехслойными мембранами. Просвет каналов заполнен веществом низкой электронной плотности. Возможно, что каналы — самостоятельные структуры. Люминальная поверхность эндотелиоцитов, особенно неровная, формирует различной высоты и формы цитоплазматические выросты. БП толщиной 50—80 нм представлена электронно-плотным материалом. В ее составе определяется фибриллярный компонент.

Для барьеров проксимальных и дистальных отделов нефрона характерно появление ПКП, заполненных элементами соединительной ткани. Расстояние между извитыми канальцами и капиллярами — 150—200 нм. Основной тип клеток, который обнаруживается здесь, относится к фибробластическим элементам. Реже встречаются клетки макрофагального ряда (гистиоциты). В межклеточном матриксе лежат коллагеновые волокна. В области извитых канальцев больше волокон и мало основного вещества, а в области прямых канальцев содержится меньше клеточных элементов. Возможно, что клетки, участвующие в формировании матрикса и волокон перикапиллярного пространства выполняют эндокринную и фагоцитарную функции, а также участвуют в обеспечении концентрации мочи.

Особое значение в организации барьера приобретают клетки различных отделов нефрона. Именно с ними, прежде всего, связаны специфические почечные процессы реабсорбции и секреции. В этом убеждают экспериментальные и клинические наблюдения, когда вслед за повреждением клеток нефрона происходит резкое нарушение барьерной функции. В пределах нефрона обнаруживаются весьма существенные различия в структурной организации клеток, а также их цитофизиологии. Гетероморфности нефрона и его сегментов посвящены специальные исследования, которые выходят за рамки настоящей главы.

Гематотестикулярный барьер

Предположение о наличии гематотестикулярного барьера сделала С. С. Райцина, а термин «гематотестикулярный барьер» (ГТБ) был предложен в 1967 г. Б. Сетчеллом. Однако еще в начале века при введении в организм различных красителей было установлено, что некоторые из них не проникают в семенники.

В барьерной функции семенников участвуют стенка кровеносных сосудов, интерстициальная ткань, собственная оболочка семенных канальцев, клетки Сертоли (суспенгоциты). Высказана также мысль о функции генетической защиты ГТБ. Особенно большое внимание привлекает изучение иммуно-биологических функций семенников и развитие посттравматической аутоиммунной аспермии. Эти наблюдения имеют не только общебиологический интерес, но и приобретают важное практическое значение, позволяя рекомендовать наиболее эффективные методы лечения.

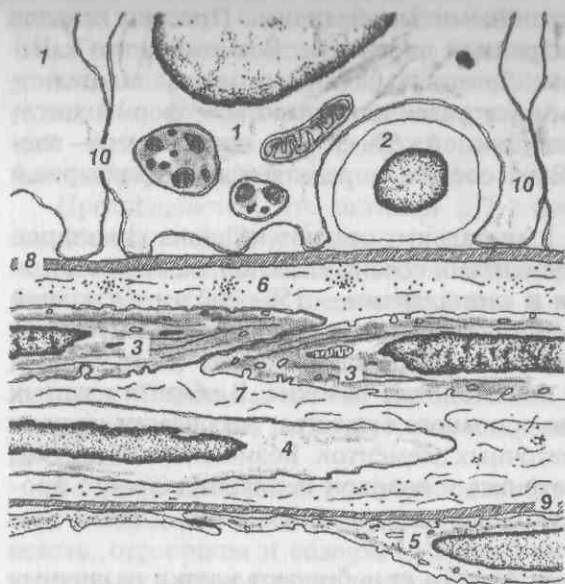


Рис. 11.8. Гематотестикулярный барьер:

1 — sustentоциты; 2 — сперматогония; 3 — миоидные клетки (внутренний клеточный слой); 4 — фиброцит (наружный клеточный слой); 5 — эндотелиоцит; 6 — внутренний неклеточный слой; 7 — наружный неклеточный слой; 8 — базальная пластина sustentоцитов; 9 — базальная пластина эндотелиоцита; 10 — плотные соединения

Структурная организация ГТБ исследована хорошо (рис. 11.8). В его состав входит собственная оболочка семенных канальцев, которая формирует основу самого канальца и имеет довольно сложное строение. Чаще всего в ней различают четыре слоя. Внутренний неклеточный слой состоит из внутренней гомогенной зоны, контактирует с БП эпителия извитых канальцев, промежуточной зоны, содержащей многочисленные коллагеновые волокна, и наружной гомогенной зоны; последнюю нередко трактуют как БП клеток внутреннего слоя. Функциональное значение внутреннего неклеточного слоя связывают с участием в поддержании внутриканальцевого давления.

Внутренний клеточный слой представлен миоидными клетками. Они веретенообразны и содержат крупное ядро. В цитоплазме обнаруживается большое число миофибрилл, которые тянутся вдоль длинной оси клетки. В области перикариона располагаются элементы комплекса Гольджи. Профили гранулярной эндоплазматической сети (ГЭС) включают единичные рибосомы. Митохондрии округлы или овальны с плотным матриксом и пластинчатыми кристами. Периферические отростки цитоплазмы миоидных клеток образуют соединения по типу «конец в конец». Считают, что эти клетки принимают участие в обеспечении транспорта спермиев. Обнаруживаемое большое количество микропиноцитозных везикул указывает на участие миоидных клеток в транспорте питательных веществ.

Далее располагается наружный неклеточный слой. Он сформирован аморфным веществом и переплетающимися коллагеновыми протофибриллами. Компоненты наружного клеточного слоя не обнаруживают признаков сложной специализации, столь характерной для внутреннего клеточного слоя. Клетки, в основном, типа фиброцитов. Компоненты межклеточного вещества обеспечивают механическую (опорную) функцию, а также участвуют в транспорте веществ. Внутренний клеточный слой граничит с кровеносными капиллярами. Считается, что капилляры семенников по своей

ультраструктурной организации близки к таковым мозга, однако отмечено наличие капилляров фенестрированного типа. Эндотелий располагается всегда на БП.

Важнейшим структурным компонентом ГТБ служат поддерживающие клетки — sustentocytes. Они своим основанием лежат на БП собственной оболочки семенных канальцев. Их апикальная часть обращена в просвет. Крупное с инвагинациями кариолеммы ядро обычно располагается в базальной части клеток, хроматин рассеян диффузно. Митохондрии в клетках встречаются в большом количестве, они варьируют по форме и величине, содержат электронно-плотный матрикс и кристы. В цитоплазме также хорошо развита эндоплазматическая сеть, комплекс Гольджи. Постоянно наблюдаются липидные включения. В организации ГТБ ведущую роль играют многочисленные специализированные клеточные контакты sustentocитов. Чаще всего это — плотные соединения. В зонах образования десмосом по обеим сторонам располагаются микрофиламенты и цистерны эндоплазматической сети. Расширение цистерн эндоплазматической сети в области специализированных соединений клеток рассматривается как один из ранних признаков нарушения функции ГТБ.

Миоидные клетки служат первичным барьером для веществ, проникающих из интерстиция. Большинство межклеточных контактов миоидных клеток замкнуто плотно. Через узкие (шириной 20 нм) межклеточные каналы проходят питательные вещества и далее, минуя БП, достигают основания sustentocитов и свободно проникают между их отростками. Более глубокое проникновение веществ встречает препятствие в виде плотных соединений sustentocитов. Они формируют второй, весьма эффективный, основной компонент ГТБ.

Известно, что лимфа, оттекающая от семенников, имеет тот же состав, что и плазма крови, состав же жидкости семенных канальцев значительно отличается как от плазмы крови, так и от тестикулярной лимфы. В семенных канальцах особенно высока концентрация таких аминокислот, как глутаминовая, аспарагиновая, глицин и аланин, но не содержится ни глюкозы, ни фруктозы, в то же время высока концентрация инозитола. Значительные отличия имеются и в концентрации ионов калия, кальция, магния, фосфата и бикарбоната. Приведенные данные убедительно свидетельствуют о поддержании весьма специфического гомеостаза внеклеточной среды семенных канальцев, обеспечивающей деление, рост, созревание и формирование мужских половых клеток.

ГТБ обладает высокой резистентностью. В этом отношении он напоминает ГЭБ и ГОБ. Он обеспечивает не только сохранение особой внутренней среды семенных канальцев, необходимой для дифференцировки половых клеток. Не исключается возможность его участия в генетической защите половых клеток от альтерирующих воздействий и последующих мутационных процессов. Возможно, что высокая резистентность ГТБ явилась серьезным фактором эволюции относительного постоянства видовых особенностей животного организма.

При травме семенников антигенизолирующая функция барьера резко нарушается, что приводит к развитию аутоиммунной реакции, направленной против сперматогенных клеток.

Таким образом, исследование ГТБ, кроме огромного общебиологического интереса, имеет практическое значение. С учетом известных данных о проницаемости ГТБ к гормональным, токсическим, лекарственным и другим факторам становится возможным вести рациональную терапию. С нарушениями функции ГТБ связываются некоторые формы мужского бесплодия.

Гематотиреоидный барьер

Термин гематотиреоидный барьер (ГТрБ) пока еще не получил широкого распространения. Вместе с тем мнение о наличии барьера в щитовидной железе существует давно. В этом особенно убеждали клинические наблюдения за так называемым хроническим тиреоидитом (болезнь Хашимото). Патологоанатомическая картина этого заболевания явно свидетельствует об роли аутоагрессии в его развитии. Кроме того, имеется большое число экспериментальных исследований по моделированию аутоиммунных процессов в щитовидной железе. Пионерские работы принадлежат Е. Витебскому и его сотрудникам. В клинической практике наблюдаются случаи, когда после резекции щитовидной железы развивается стойкая недостаточность ее функции. Из экспериментальных исследований также известны некрозы, которые возникали в органе при его частичной резекции. После свободной аутотрансплантации щитовидной железы мелкими фрагментами вместо ожидаемых репаративных процессов отмечены случаи полной деструкции органа на фоне выраженной лимфоидной инфильтрации. Приведенные данные свидетельствуют об аутоиммунной природе развивающихся поражений. Иммунизация, очевидно, происходит в результате деструкции органа, сопровождается нарушением целостности барьера и иммунизации организма компонентами коллоида.

В структурной организации ГТрБ можно выделить тироциты, их БП, ПКП, БП капилляра и эндотелиоциты (рис. 11.9). Между тироцитами и перифолликулярными капиллярами существуют тесные топографические взаимоотношения. Их структурная организация весьма лабильна и подвержена преобразованию в зависимости от функционального состояния органа, а также от фазы секреторного цикла.

Тироциты боковыми поверхностями тесно примыкают друг к другу. Их плазмолеммы разделены узкими межклеточными пространствами низкой электронной плотности. В апикальных зонах примыкания цитомембран обнаруживаются с большим постоянством зоны плотных соединений длиной до 0,2 мкм. В этих участках отмечается повышенная электронная плотность цитоплазмы. Ближе к БП встречаются одиночные и множественные десмо-

сомы. У основания тироцитов плазмолемма образует многочисленные, неправильной формы инвагинации. Благодаря этому базальный отдел клетки оказывается расчлененным на участки различной величины и конфигурации. Особенно глубокие и многочисленные выпячивания локализируются в зонах переходов боковых поверхностей клетки в ее основание. Структурная реорганизация базальной зоны происходит при изменении функционального состояния железы, а также фаз секреции.

Между основанием тироцитов и эндотелием капилляров с большим постоянством обнаруживается ПКП. Пространство находится между двумя БП и представлено узким, слабо структурированным промежутком низкой электронной плотности. БП, прилежащая к тироцитам, более тонкая, умеренной электронной плотности, толщиной около 3 нм. Она переходит, не прерываясь над границами клеток и выпячиваниями базальной плазматической мембраны, и полностью окружает фолликул. БП, сопровождающая эндотелий капилляров, более плотная и гомогенная. Слабо структурированный слой, расположенный между БП, имеет ширину 0,2—0,3 мкм. Границы его также слабо структурированы, содержат немногочисленные фибриллы, а в зонах примыкания смежных фолликулов — безмякотные нервные волокна, фиброциты. Отростки фиброцитов в виде узких лент тянутся на большие расстояния между БП и описаны как Ф-мембраны.

Эндотелий капилляров — фенестрированного типа, очень тонкая цитоплазма содержит редкие митохондрии, элементы эндоплазматической сети, многочисленные разнокалиберные пиноцитозные везикулы. Люминальная поверхность часто неровна. Истонченные участки эндотелия содержат фенестры, перекрытые диафрагмами, толщиной 5 нм. Ширина фенестр различна даже в нормально функционирующем органе и колеблется около 40—50 нм.

Транспорт веществ через ГТрБ характеризуется различной интенсивностью. Хорошо известно быстрое проникновение йода. На этом строится один из методов диагностики, позволяющий судить о функции органа. Подавляющее большинство введенных веществ (в основном радиоактивных)

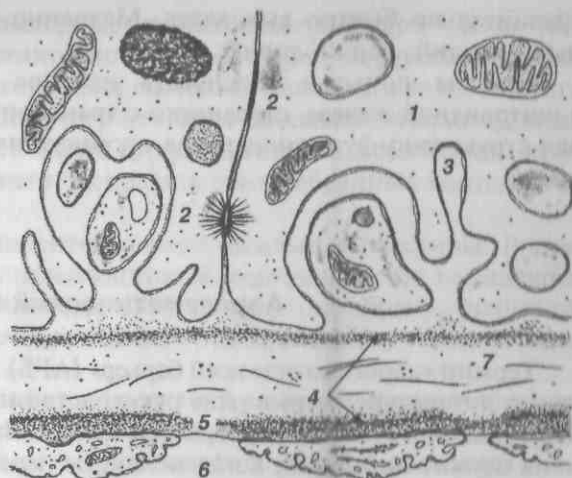


Рис. 11.9. Гематотиреоидный барьер:

1 — тироцит; 2 — зоны плотных соединений; 3 — базальные инвагинации тироцитов; 4 — базальные пластины тироцитов и эндотелия; 5 — фенестры эндотелиоцита; 6 — просвет капилляра; 7 — перикапиллярное пространство

сравнительно быстро выводятся. Медленно покидают железу радиоактивный скандий, церий, торий.

Сделана попытка обосновать наличие гемато-С-клеточного барьера в щитовидной железе, связанного с транспортом кальцитонина. Его детальная структурно-функциональная организация требует дальнейших исследований.

Аэрогематический барьер

Термин «аэрогематический барьер» (АГБ) достаточно прочно вошел в научную литературу, хотя в ряде руководств он именуется гематопульмональным, или диффузионным, барьером легких. Важнейшим механизмом газообмена служит диффузия, когда молекулы перемещаются из области высоких концентраций в область низких. Газовая диффузия — пример пассивного транспорта, так как на работу по переносу молекул затрачивается их собственная кинетическая энергия. Через барьер диффундируют не только кислород и углекислый газ, но и такие летучие вещества, как эфир, хлороформ, алкоголь, газы воды, ацетон, камфора и ряд других, в том числе лекарственных веществ. АГБ, таким образом, приобретает функцию регулятора, обеспечивающего сохранение гомеостатических параметров газового состава, кислотно-щелочного равновесия и других показателей внутренней среды.

Газообмен по своей направленности преодолевает следующие среды: альвеолярный эпителий, покрытый сурфактантным комплексом, БП эпите-

лия и эндотелия, эндотелий капилляра, далее плазму крови, мембрану эритроцита и внутреннюю среду эритроцита. Суммарно это расстояние составляет около 1 мкм.

Если кислород (а также ряд других газов) диффундирует от альвеолярного воздуха к эритроциту, то углекислый газ (как и ряд других веществ) — в обратном направлении. У здорового взрослого человека в покое через аэрогематический барьер легких переносится примерно 300 мл/мин. кислорода.

В структурной основе АГБ выделяют ряд компо-

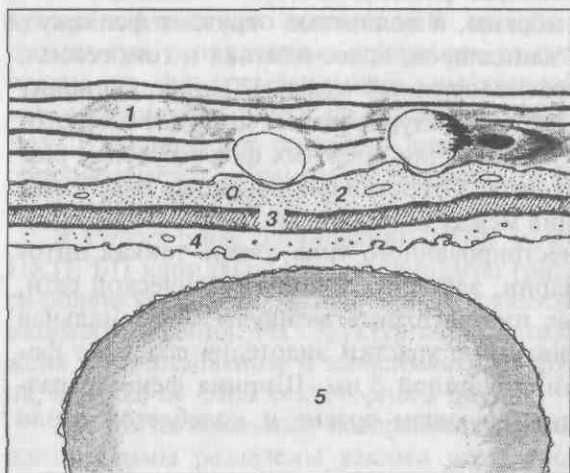


Рис. 11.10. Аэрогематический барьер:

1 — сурфактантный комплекс; 2 — цитоплазма альвеолярного эпителия; 3 — базальная пластинка; 4 — цитоплазма эндотелиоцита; 5 — эритроцит

нентов. Прежде всего, это безъядерные участки альвеолоцитов I типа. Последние связаны плотными соединениями и образуют непрерывный пласт (рис. 11.10). В зонах барьера цитоплазма настолько тонка, что различима только под микроскопом. Толщина ее у человека составляет около 0,2 мкм. Поверхность граничит с жидкой фазой сурфактантного альвеолярного комплекса. Латеральнее от последнего располагаются мембранные компоненты сурфактанта.

Вторым структурным компонентом служат базальные пластины. В участках формирования АГБ БП альвеолоцитов и эндотелиоцитов капилляров плотно смыкаются, образуя альвеоло-капиллярную мембрану толщиной около 25 нм. В ней отчетливо обнаруживаются фибриллярные и гомогенные части.

Далее в составе АГБ располагается эндотелий альвеолярных капилляров. Тонкие участки цитоплазмы эндотелиоцитов содержат единичные митохондрии и везикулы, которые могут открываться в просвет капилляра. Эндотелий не имеет фенестр. Люминальная поверхность эндотелиальных клеток содержит выросты в виде микроворсинок.

Общая толщина стенки барьера составляет в среднем 0,5 мкм. Правда, местами эта толщина может увеличиваться в основном за счет элементов соединительной ткани — эластических и ретикулярных волокон, а также клеток.

Гистогематические барьеры других органов

В силу различных причин не все известные в настоящее время барьеры оказались хорошо и глубоко изученными. Некоторые барьерные структуры, к сожалению, даже не получили четкого названия. Названия других оказались пока не устоявшимися. Их структурная организация требует еще специальных исследований. Не всегда однозначно оказывается и содержание самого понятия. К таким барьерам можно отнести: гематотимический, гематоовариальный, гематоплевральный, гематоартикулярный, барьер мозгового вещества надпочечников (гематохромоаффинный) и даже хондрогематический барьер.

Сосудисто-тканевое окружение женской половой клетки представляет собой высокодинамическую многотканевую систему. Компонентами системы служат соединительнотканная среда со стероидпродуцирующими элементами, сосуды микроциркуляторного русла, миоидные клетки, нервы, БП, клетки фолликулярного эпителия, прозрачная зона. Значение каждого из компонентов различно. Оно меняется на протяжении фолликулогенеза.

Изменение селективной проницаемости гематофолликулярного барьера связано с гормонзависимыми морфологическими изменениями клеток яичника различных типов. Она оказывается неодинаковой в различные периоды роста яйцеклетки. Так, в примордиальных фолликулах пероксидаза про-

никает через лакуны между фолликулоцитами и оказывается между овоцитом и фолликулоцитами. В ходе роста фолликула диффузия маркера становится затруднительной. В период же овуляции гематофолликулярный барьер приобретает особенно высокую проницаемость, как и при развитии атрезии. Флюорохромы, введенные в кровоток, практически не проникают в примордиальные и зреющие фолликулы, в то же время легко накапливаются в атретических фолликулах. Гистофизиологические исследования гематофолликулярного барьера пока малочисленны.

Сложные межтканевые взаимоотношения имеют место в печени. В структурной организации ее барьеров отражается высокий уровень органной специфичности, а именно сочетание синтетической, секреторной и защитной функций. Одновременно печень служит особым барьером между кровью в системе воротной вены и общим кровотоком, а также между кровью и системой желчных капилляров. При сохранении общего плана организации барьера в нем особенно наглядно обнаруживается органная специфика.

Внутридольковые гемокапилляры относятся к синусоидным. Их стенка образована особыми эндотелиоцитами. Клетки одного типа плоские, напоминают обычные эндотелиоциты. Их боковые поверхности образуют пальцеобразные выпячивания. Контактнуя, они формируют многочисленные межотростчатые щели 0,1—0,3 мкм. Отростки обычно соприкасаются путем простых контактов. В эндотелиоцитах имеются фенестры и поры, наиболее крупные — в клетках гемокапилляров центральной зоны дольки. Клетки второго типа — звездчатые ретикулоэндотелиоциты — совершенно иные. Собственно, это местные макрофаги со свойственной этому типу клеток структурной и функциональной организацией.

Вопрос о БП синусоидных капилляров печени спорен. Во всяком случае, на большом протяжении капиллярная стенка ее не имеет. Она обнаруживается только в некоторых отделах. Как правило, это относится к синусоидам, расположенным на периферии долек.

ПКП в печени развито хорошо. Оно получило название вокругсинусоидного пространства (пространство Диссе). В его матриксе кроме многочисленных микроворсинок гепатоцитов имеются ретикулярные волокна и особый тип интерстициальных клеток — липоциты. Клетки рабочего органа — гепатоциты — на боковых поверхностях образуют простые контакты, а ближе к просвету капилляра — десмосомы и плотные соединения.

Эндотелиальный слой весьма динамичен. Его клетки обладают высокой проницаемостью для большого количества веществ, высокой пиноцитозной активностью, а также способны к фагоцитозу. Все это, естественно, соответствует высокому уровню синтетической деятельности гепатоцитов, а также осуществлению защитной функции печени.

В связи с секреторной функцией в органе формируется особый барьер. В его организации принимают участие гепатоциты, их плазматические мембраны и межклеточные соединения. Последние весьма разнообразны. Вблизи просвета желчного капилляра располагается *zonula occludens*, дальше от

просвета — *zonula adherens*, затем десмосомы и щелевые соединения (уже на границе с синусоидами). Эпителий стенок мелких желчных протоков порталных трактов приобретает БП, которая не связана с гепатоцитами.

В отличие от печени, гистогематические барьеры мышц, сохраняя те же общие структурные компоненты барьеров, приобретают иные особенности.

Эндотелиоциты капилляров непрерывного типа весьма истонченные. Люминальная поверхность содержит многочисленные ворсинки и выросты. Такая картина особенно характерна для эндотелиоцитов миокардиальных капилляров. Базальная поверхность также часто неровная. В цитоплазме клеток содержатся многочисленные везикулы, митохондрии и другие органеллы. Пиноцитозные везикулы активно участвуют в трансэндотелиальном транспорте. Контактруя, эндотелиоциты накладываются часто черепицеобразно, а также конец в конец. Между плазмолеммами контактирующих клеток формируется щель величиной 20—30 нм, заполненная матриксом разной электронной плотности. Встречаются соединения типа десмосом и замыкательных пластинок. БП гемокапилляров в мышечных тканях хорошо сформирована, непрерывна, толщиной 30—50 нм. В ее матриксе хорошо выражен фибриллярный компонент. Перициты всегда заключены в дупликацию базальных пластинок. Отростки перицитов, прободая ее, непосредственно контактируют с эндотелиоцитами.

В ГГБ мышц имеется ПКП. Его матрикс содержит коллагеновые фибриллы, реже эластические волокна. Среди клеточных элементов наиболее часто встречаются фибробласты, адвентициальные клетки, тканевые базофилы, макрофаги и лимфоциты.

Таким образом, в общем плане структурной организации ГГБ существует много общего. Вместе с тем, специфика органных функций тесно сопряжена с их конкретной морфологией. Важно отметить при этом, что каждый из структурных элементов барьеров обладает своими специфическими характеристиками.

Ряд барьерных структур в органах изучены хорошо. Другие ждут своего решения. Требуется также разработка и обобщение уровней структурной организации барьерных функций организма.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Акмаев И. Г., Фиделина О. В., Попов А. П. Гистофизиологические особенности и возможная роль специализированной эпэндимы III желудочка мозга// *Функции нейроглии: Сб. науч. трудов.* — Тбилиси: Мецниереба, 1987. — С. 291—297.
- Алексеев О. В. Микроциркуляторный гомеостаз// *Гомеостаз.* — М.: Медицина, 1981. — С. 419—460.
- Бредбери М. Концепция гематоэнцефалического барьера: Пер. с англ. — М.: Медицина, 1983.

- Волкова О. В. Функциональная морфология женской репродуктивной системы.— М.: Медицина, 1983.
- Гарт О. Функция почек// Физиология человека.— М.: Мир, 1986.— Т. 4.— С. 145—197.
- Гистогематические барьеры и нейрогуморальная регуляция.— М.: Наука, 1981.
- Зуфаров К. А., Гонтмахер В. М., Хитоятов Б. А. Цитофункциональные особенности почки.— Ташкент: Медицина, 1974.
- Караганов Л. Я., Алимов Г. А., Миронов А. А. Общая морфология сосудистого эндотелия// Сосудистый эндотелий.— Киев: Здоровье, 1986.— С. 78—121.
- Кассиль Г. Н. Гематоэнцефалический барьер.— М.: Изд-во АН СССР, 1963.
- Ковалевский Е. И. Глазные болезни.— М.: Медицина, 1980.
- Котык А., Яначек К. Мембранный транспорт.— М.: Мир, 1980.
- Куприянов В. В., Бородин Ю. И., Караганов Я. Л., Выренков Ю. Е. Микролимфология.— М.: Медицина, 1983.
- Мейзелис М. Я. Гематоэнцефалический барьер и его регуляция.— М.: Медицина, 1973.— 183 с.
- Нейбуре Г. Э. О значении гематоэнцефалического барьера в клинике болезней уха и гематоинтрауринальным барьере// Журн. ушных, носовых и горловых болезней.— 1935.— Т. 4.— С. 379—390.
- Погорелов Ю. В. Морфология компенсаторных процессов в щитовидной железе при аутотрансплантации// Морфология компенсаторных процессов.— Иваново, 1982.— С. 6—9.
- Райцина С. С. Травма семенника и аутоиммунитет.— М.: Медицина, 1970.— 184 с.
- Райцина С. С., Давыдова А. И. Гематогестикакулярный барьер// Усп. совр. биологии.— 1973.— Т. 75, вып. 1.— С. 104—124.
- Саркисов С. А., Боголепов Н. Н. Электронная микроскопия мозга.— М.: Медицина, 1967.— 205 с.
- Тевс Г. Легочное дыхание// Физиология человека.— М.: Мир, 1986.— Т. 3.— С. 191—240.
- Федченко Н. П. Некоторые проблемы структурной организации щитовидной железы// Арх. анат.— 1986.— Т. 82, вып. 6.— С. 89—91.
- Физиология гистогематических барьеров. Руководство по физиологии.— М.: Наука, 1977.— 575 с.
- Фрадкин М. Я., Гамзаева Е. М., Зверева В. А. Гематоофтальмический барьер и влияние на него вегетативной нервной системы и эндокринного аппарата// Арх. офтальмол.— 1927.— № 3.— С. 441—446.
- Червова И. А., Караганов Я. Л. Ультроструктурные основы проницаемости сосудисто-тканевых барьеров// Биологические мембраны.— М.: Медицина, 1973.— С. 206—247.
- Шахламов В. А. Капилляры.— М.: Медицина, 1971.
- Штерн Л. С. Гематоэнцефалический барьер.— М.: Медгиз, 1935.— 532 с.
- Anderson W. A. Permeability of ovarian blood vessels and follicles of juvenile rats// Microvasc. Res.— 1972.— V. 4, N 4.— P. 348—373.
- Akert K., Sandri C., Weibel E. R., Peper K., Moor H. The fine structure of the perineurial endothelium// Cell. Tiss. Res.— 1976.— V. 165.— P. 281—295.
- Bennet H. S., Luft J. H., Hampton J. C. Morphological classification of vertebrate blood capillaries// Amer. J. Physiol.— 1959.— V. 164.— P. 5—23.
- Blouin A., Bolender R. P., Weibel E. R. Distribution of organelles and membranes between hepatocytes and nonhepatocytes in the rat liver parenchyma// J. Cell. Biol.— 1977.— V. 72.— P. 441—460.
- Brightman M. W., Reese T. S. Junctions between intimately apposed cell membranes in the vertebrate brain// J. Cell. Biol.— 1969.— V. 40.— P. 648—677.

- Connon W. Organization for physiological homeostasis// *Physiol. Rev.*— 1929.— V. 9. P. 399—431.
- Davson H. *Physiology of the Cerebrospinal Fluid.*— London: Churchill, 1967.— 430 p.
- Ehrlich P. *Das Sauerstoff-Bedurfnis des Organismus. Eine farbenanalytische Studie.* Hirschwald.— Berlin, 1885.
- Martínez-Hernandes A., Amenta P. The basement membrane in pathology// *Lab. Invest.*— 1983.— V. 48.— P. 656—677.
- Matejka, Horak A., Stuchlova D. Comments on structure of a hemaparenchymal barriers of the liver// *Plzen lekar. Sbor.*— 1972.— V. 38.— P. 5—17.
- Rivera-Pomar J. M. Die Ultrastruktur der Kapillaren in der Area postrema der Katze// *Z. Zellforsch.*— 1966.— Bd. 75.— S. 542—554.
- Rodriguez-Peralta L. A. Hematic and fluid barriers in the optic nerve// *J. Comp. Neurol.*— 1966.— V. 126.— P. 109—115.
- Setchell B. P. The blood-testicular barrier in sheep// *J. Physiol.*— 1967.— V. 189.— P. 63—68.
- Tusques J., George Y., Couderc M., Roch M. Ultrastructure des capillaires du cortex cerebral humain normal// *Bull. Assoc. anat.*— 1974.— V. 58.— P. 161.
- Widerhielm C. A. The interstitial space// *Biomechanics.* New Jersey.— 1972.— P. 273—286.
- Witebsky E. Studies on organ specificity. IV. Production of rabbit thyroid antibodies in the rabbit// *J. Immunol.*— 1956.— V. 76.— P. 408—431.
- Witebsky E., Rose N. R., Terplan K., Paine J. K. A., Egan R. W. Chronic thyroiditis and autoimmunization// *J.A.M.A.*— 1957.— V. 164.— P. 1439—1451.